

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Dehydrobenzperidol 0,5 mg/ml, solution injectable.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque millilitre de solution contient 0,5 mg de dropéridol (1,25 mg/2,5 ml).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Solution limpide et incolore, exempte de toute particule visible.

Dehydrobenzperidol 0,5 mg/ml en solution injectable a un pH de 3,0 – 3,8 et une osmolarité d'environ 10 milliosmoles/kg d'eau.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- Prévention et traitement des nausées et vomissements postopératoires (NVPO) chez les adultes, et en deuxième intention chez les enfants (âgés 2-11 ans) et les adolescents (âgés 12-18 ans).
- Prévention des nausées et vomissements induits par les morphiniques et ses dérivés au cours d'une analgésie post-opératoire contrôlée par le patient (APC) chez l'adulte.

Certaines précautions s'imposent durant l'administration de dropéridol : voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.4.

4.2 Posologie et mode d'administration

Voie intraveineuse. Injecter lentement (solution hypotonique).

Prévention et traitement des nausées et vomissements post-opératoires (NVPO).

Adultes : 0,625 mg à 1,25 mg (1,25 à 2,5 ml).

Patients âgés (plus de 65 ans) : 0,625 mg (1,25 ml)

Insuffisants rénaux/hépatiques : 0,625 mg (1,25 ml)

Enfants (âgés de 2-11 ans) et adolescents (âgés de 12-18 ans) : de 10 à 50 microgrammes/kg (jusqu'à un maximum de 1,25 mg).

Enfants (âgés de moins de 2 ans) : non recommandé.

Dans la prévention des NVPO, les antiémétiques sont indiqués chez les patients présentant un risque modéré et élevé. Le risque doit être évalué à l'aide d'échelles ou scores standards qui ont été validés, tels que le score APFEL modifié.

Il est recommandé d'administrer dropéridol 30 minutes avant la fin prévue de la chirurgie. Si nécessaire, l'administration pourra être répétée toutes les 6 heures.

Chez l'adulte, il est possible de mieux prévenir les vomissements précoces et les nausées tardives en administrant des doses comprises entre 0,75 et 1,25 mg.

Chez l'adulte et l'enfant, l'administration de doses plus élevées s'accompagne d'un risque accru de sédation et de somnolence.

Prévention des nausées et vomissements induits par les morphiniques et ses dérivés au cours d'une analgésie post-opératoire contrôlée par le patient (APC).

Adultes : 15 à 50 microgrammes par mg de morphine, sans dépasser une dose quotidienne maximale de 5 mg de dropéridol.

Patients âgés (plus de 65 ans) et insuffisants rénaux et hépatiques : aucune donnée disponible.

Enfants (âgés de plus de 2-11 ans) et adolescents (âgés de 12-18 ans) : pas indiqué dans l'APC.

Chez les patients suspectés d'arythmies ventriculaires, il est recommandé de surveiller en continu l'oxymétrie du pouls pendant l'administration et pendant les 30 minutes qui suivent une injection intraveineuse unique.

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

Voir également rubriques 4.3, 4.4 et 5.1.

4.3 Contre-indications

Dehydrobenzperidol ne doit jamais être utilisé en cas de :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1;
- Hypersensibilité aux butyrophénones ;
- Allongement connu ou suspecté de l'intervalle QT (QTc > 450 ms chez les femmes et > 440 ms chez les hommes). Ceci inclut les patients présentant un syndrome du QT long congénital, les patients ayant des antécédents familiaux d'allongement congénital de l'intervalle QT et les patients recevant en concomitance des médicaments connus pour leur risque de torsades de pointes induites suite à l'allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 4.5) ;
- Hypokaliémie ou hypomagnésémie ;
- Bradycardie (fréquence cardiaque < 55 battements par minute) ;
- Traitement concomitant connu pour induire une bradycardie ;
- Phéochromocytome ;
- États comateux ;
- Maladie de Parkinson ;
- Dépression profonde.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Systeme nerveux central

Le dropéridol peut majorer l'effet la dépression du SNC produit par d'autres dépresseurs du SNC. Tout patient soumis à une anesthésie qui reçoit des dépresseurs du SNC puissants ou qui développe des symptômes évocateurs d'une dépression du SNC doit faire l'objet d'une surveillance rapprochée.

L'utilisation concomitante de métoclopramide et d'autres neuroleptiques peut entraîner une augmentation des symptômes extrapyramidaux et doit être évitée (voir rubrique 4.5).

La prudence s'impose chez les patients qui souffrent d'épilepsie (ou qui ont des antécédents d'épilepsie) ou de pathologies prédisposant à l'épilepsie ou aux convulsions.

Appareil cardio-vasculaire

Une hypotension légère à modérée et quelques cas de tachycardie (réflexe) ont été rapportés après l'administration de dropéridol. Cette réaction se dissipe généralement spontanément. Toutefois, si l'hypotension persiste, on devra envisager une hypovolémie et administrer une rééquilibration hydrique appropriée.

Les patients présentant, ou pouvant présenter, les facteurs de risque suivants d'arythmies cardiaques doivent être soumis à une évaluation approfondie avant de recevoir le dropéridol :

- antécédents de maladie cardiaque significative, y compris d'arythmies ventriculaires graves, de bloc auriculo-ventriculaire du second ou de troisième degré, de dysfonctionnement sinusal, d'insuffisance cardiaque congestive, de cardiopathie ischémique et d'hypertrophie ventriculaire gauche ;
- antécédents familiaux de mort subite ;
- insuffisance rénale (notamment chez les patients sous dialyse chronique) ;
- bronchopneumopathie chronique obstructive importante et insuffisance respiratoire ;
- facteurs de risque associés à des perturbations électrolytiques tels que ceux rencontrés chez des patients sous laxatifs, glucocorticoïdes ou diurétiques non épargneurs du potassium, en association avec l'administration d'insuline en situation aiguë ou chez des patients souffrant de vomissements et/ou de diarrhées prolongées.

Chez les patients à risque de développer des arythmies cardiaques, les taux sériques d'électrolytes et de créatinine doivent être mesurés et la présence d'un allongement de l'intervalle QT écarté avant l'administration de dropéridol.

Chez les patients à risque connu ou suspecté d'arythmies ventriculaires, il est recommandé de surveiller en continu l'oxymétrie du pouls pendant l'administration et pendant les 30 minutes qui suivent une injection intraveineuse unique.

Effets généraux

La prudence s'impose chez les patients qui prennent des médicaments susceptibles d'induire un déséquilibre électrolytique (voir rubrique 4.5).

Les substances qui inhibent l'activité des isoenzymes (CYP) CYP1A2 et/ou CYP3A4 du cytochrome P450 risquent de ralentir le métabolisme du dropéridol et prolonger son action pharmacologique. La prudence est donc recommandée si le dropéridol est administré en traitement concomitant avec des inhibiteurs puissants du CYP1A2 et du CYP3A4 (voir rubrique 4.5).

Il convient d'être prudent en cas d'utilisation de dropéridol chez des patients qui ont, ou sont soupçonnés d'avoir, des antécédents d'alcoolisme ou qui ont, ou sont soupçonnés d'avoir, récemment absorbé de grandes quantités d'alcool, en raison de l'augmentation potentielle du risque d'arythmie.

Le développement d'une hyperthermie inexpliquée motive un arrêt du traitement, car ce signe peut être l'un des éléments évocateurs du syndrome malin rapporté avec les neuroleptiques.

Les cas de thrombo-embolie veineuse (TEV) ont été rapportés avec des médicaments antipsychotiques. Comme les patients traités avec des antipsychotiques présentent souvent des facteurs de risque acquis de TEV, tous les facteurs de risque possibles de TEV doivent être identifiés avant et pendant le traitement par Dehydrobenzperidol et les mesures préventives prises.

La dose doit être diminuée chez les patients âgés (plus de 65 ans) et les insuffisants rénaux et/ou hépatiques (voir rubrique 4.2).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Traitements concomitants contre-indiqués

Les médicaments connus pour provoquer des torsades de pointes suite à un allongement de l'intervalle QT ne doivent pas être administrés en concomitance avec le dropéridol. Les exemples comprennent :

- Classe IA antiarythmiques
- Classe III antiarythmiques
- les antibiotiques de la classe des macrolides les antibiotiques de la classe des fluoroquinolones
- antihistaminiques
- certains traitements antipsychotiques
- les antipaludéens
- cisapride, domperidone, methadone, pentamidine.

L'utilisation concomitante de produits médicinaux qui induisent des symptômes extrapyramidaux, par ex. le métoprolol et d'autres neuroleptiques, peut accroître la fréquence de ces symptômes et doit donc être évitée.

La consommation de boissons alcoolisées et la prise de médicaments qui contiennent de l'alcool doivent être évitées.

Traitements concomitants pour lesquels la prudence est recommandée

Il convient d'être prudent en cas d'utilisation de dropéridol avec tout autre médicament connu pour allonger l'intervalle QT.

Pour réduire le risque d'un allongement de l'intervalle QT, la prudence s'impose chez les patients qui prennent des médicaments susceptibles d'induire un déséquilibre électrolytique (hypokaliémie et/ou hypomagnésémie), par ex. les diurétiques non épargneurs du potassium, laxatifs et glucocorticoïdes.

Le dropéridol peut potentialiser l'action des sédatifs (barbituriques, benzodiazépines, dérivés morphiniques). Ceci est également applicable aux antihypertenseurs, avec induction d'une hypotension orthostatique.

Comme tout autre sédatif, le dropéridol peut intensifier la dépression respiratoire induite par les opioïdes.

Le dropéridol bloque les récepteurs dopaminergiques, et il peut donc inhiber l'action des agonistes dopaminergiques comme la bromocriptine, le lisuride et la L-dopa.

Les substances qui inhibent l'activité des isoenzymes (CYP) CYP1A2 et/ou CYP3A4 du cytochrome P450 risquent de ralentir le métabolisme du dropéridol et prolonger son action pharmacologique. La prudence est donc recommandée si le dropéridol est administré en traitement concomitant avec des inhibiteurs puissants du inhibiteurs CYP1A2, du inhibiteurs CYP3A4 ou des deux.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Des données cliniques limitées n'ont pas montré d'augmentation du risque malformatif.

Le dropéridol n'a pas produit d'effets tératogènes chez le rat. Les études animales ne sont pas concluantes pour ce qui est des effets sur la grossesse, le développement embryonnaire/fœtal, l'accouchement et le développement postnatal.

Des troubles neurologiques temporaires de nature extrapyramidale ont été décrits chez les nouveau-nés dont les mères avaient été exposées à long terme à des neuroleptiques à des doses élevées.

Par mesure de précaution, il est préférable en pratique de ne pas administrer le dropéridol pendant la grossesse. Si une administration est nécessaire à un stade tardif de la grossesse, il est recommandé de surveiller les fonctions neurologiques du nouveau-né.

Allaitement

Il existe un passage des neuroleptiques butyrophénones dans le lait maternel ; le traitement par le dropéridol devrait être limité à une administration unique. Il n'est pas recommandé d'utiliser des administrations répétées.

Fertilité

Les études chez des rats mâles et femelles n'ont pas mis en évidence d'effets du dropéridol sur la fertilité (voir rubrique 5.3). L'effet du dropéridol sur la fertilité humaine n'a pas été établi.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le Dehydrobenzperidol a une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Les patients ne doivent pas conduire un véhicule ni utiliser des machines dans les 24 h qui suivent l'administration de dropéridol.

4.8 Effets indésirables

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés en clinique sont une somnolence et une sédation. Une hypotension, des arythmies cardiaques, un syndrome malin des neuroleptiques (SMN) et les symptômes qui lui sont associés ont également été décrits, mais à une fréquence moindre, ainsi que des mouvements anormaux tels que des dyskinésies et une anxiété ou une agitation.

Classe de systèmes d'organes	Fréquent ≥1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥1/1 000 à < 1/100	Rare ≥1/10 000 à < 1/1 000	Très rare < 1/10 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections hématologiques et du système lymphatique				Dyscrasie sanguine	
Affections du système immunitaire			Réaction anaphylactique ; Œdème angioneurotique ; Hypersensibilité		
Troubles du métabolisme et de la nutrition					Syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique
Affections psychiatriques		Anxiété ; Agitation/akathisie	États confusionnels ; Agitation	Dysphorie	Hallucinations
Affections du	Somnolence	Dystonie ;		Troubles	Crises

système nerveux		Oculogyrie		extrapyramidaux ; Convulsions ; Tremblements	épileptiques ; maladie de Parkinson ;
Affections cardiaques		Tachycardie ; Sensations vertigineuses	Arythmies cardiaques, y compris arythmies ventriculaires	Arrêt cardiaque ; Torsades de pointes ; Allongement de l'intervalle QT à l'ECG	
Affections vasculaires	Hypotension				Syncope
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales					Bronchospasme ; Laryngospasme
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Éruptions cutanées transitoires		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			Syndrome malin des neuroleptiques (SMN)	Mort subite	

Certains des symptômes possibles d'un SMN ont parfois été rapportés, dont des variations de la température corporelle, une rigidité et une fièvre. Une modification de l'état mental, avec une confusion ou une agitation et une conscience altérée, a été observée. L'instabilité autonome peut se manifester par une tachycardie, une fluctuation de la tension artérielle, une transpiration/salivation excessive et des tremblements. Dans les cas extrêmes, le SMN peut aboutir à un coma ou à des problèmes rénaux et/ou hépatobiliaires.

Une exposition prolongée pour des indications psychiatriques a été associée à des cas isolés d'aménorrhée, de galactorrhée, de gynécomastie, d'hyperprolactinémie, d'oligoménorrhée et syndrome de sevrage de drogues néonatale.

Les cas de maladie thromboembolique veineuse, y compris les cas d'embolie pulmonaire et les cas de thrombose veineuse profonde ont été rapportés avec les médicaments antipsychotiques - fréquence inconnue.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via:

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Division Vigilance
Avenue Galilée 5/03
1210 BRUXELLES

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@afmps.be

4.9 Surdosage

Symptômes

Un surdosage par le dropéridol se manifeste par une intensification de ses effets pharmacologiques.

Les symptômes d'un surdosage accidentel sont une indifférence psychique avec état intermédiaire entre la veille et le sommeil, en conjonction parfois avec une baisse de la tension artérielle.

À des doses plus fortes ou chez les patients sensibles, des troubles extrapyramidaux risquent de se développer (salivation, mouvements anormaux, parfois rigidité musculaire). Des convulsions peuvent survenir à des doses toxiques.

De rares cas d'allongement de l'intervalle QT, d'arythmies ventriculaires et de mort subite ont été rapportés.

Traitement

Il n'existe pas d'antidote spécifique. Toutefois, un anticholinergique devra être administré si des réactions extrapyramidales se développent.

En cas de surdosage par le dropéridol, une surveillance rapprochée des patients concernés s'impose pour identifier tout signe d'allongement de l'intervalle QT.

Il convient de tenir compte des facteurs qui prédisposent aux torsades de pointes, par ex. des troubles électrolytiques (notamment l'hypokaliémie ou l'hypomagnésémie) et à la bradycardie.

Une hypotension profonde doit être traitée en augmentant le volume circulant et en mettant en place d'autres mesures appropriées. Les voies aériennes dégagées et une oxygénation adéquate doivent être maintenues ; la pose d'une canule oropharyngée ou d'une sonde endotrachéale peut être indiquée.

Si nécessaire, le patient devra demeurer sous surveillance rapprochée pendant 24 heures ou plus, en veillant à maintenir la température corporelle et un apport liquidien adéquat.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Dérivés de butyrophénone. Code ATC : N05AD08.

Le dropéridol est un neuroleptique butyrophénone. Son profil pharmacologique se caractérise principalement par un blocage des récepteurs dopaminergiques et une faible action α_1 -adrénoLytique. Le dropéridol n'a pas d'activité anticholinergique ni antihistaminique.

L'action inhibitrice du dropéridol sur les récepteurs dopaminergiques de la zone gâchette dite « chémosensible » de l'area postrema lui confère un effet antiémétique puissant particulièrement utile dans la prévention et le traitement des nausées et vomissements post-opératoires et/ou induits par les analgésiques opioïdes.

À la dose de 0,15 mg/kg, le dropéridol produit une chute de la tension artérielle moyenne (TAM) due initialement à une diminution du débit cardiaque, et par la suite à une baisse de la précharge. Ces modifications se produisent indépendamment de tout changement de la contractilité myocardique ou des résistances vasculaires. Le dropéridol n'affecte pas la contractilité myocardique ou la fréquence

cardiaque, et il n'a donc pas d'effet inotrope négatif. Du fait de sa faible activité antagoniste des récepteurs α_1 -adrénergiques, le dropéridol peut entraîner une hypotension légère et une diminution des résistances vasculaires périphériques, et éventuellement une baisse de la pression artérielle pulmonaire (notamment si elle est anormalement élevée). Il peut également réduire l'incidence des arythmies induites par l'épinéphrine, mais il ne prévient pas la survenue d'autres formes d'arythmies cardiaques.

NVPO

Dans le cadre d'une revue systématique de 222 études portant sur la prévention des NVPO, le risque de NVPO était inférieur comparé au placebo avec un RR (intervalle de confiance à 95 %) de 0,65 (0,60-0,71) pour les nausées, de 0,65 (0,61-0,70) pour les vomissements et de 0,62 (0,58-0,67) pour l'association nausées et vomissements.

Dans le cadre d'une analyse combinée de 2 061 patients qui présentaient un risque élevé de NVPO, 1,25 mg de dropéridol était plus efficace que 4 mg d'ondansétron ou 0,625 mg de dropéridol pour prévenir les nausées ($p < 0,05$; absence de nausées de 43 %, 29 % et 29 % respectivement), pour prévenir les vomissements (réponse complète de 56 %, 53 % et 48 % pendant une période comprise entre 0 et 24 heures) et réduire le besoin d'un médicament de secours (26 %, 34 % et 32 %).

Monothérapie

Une méta-analyse a examiné les données provenant de 74 essais cliniques comprenant 5 351 patients qui ont reçu 24 schémas posologiques différents de dropéridol et 3 372 patients qui ont reçu du placebo ou aucun traitement. L'incidence de NVPO précoces (0-6 heures) et tardifs (0-24 heures) chez l'adulte et l'enfant a été analysée (voir tableau).

Résultats précoces et tardifs suite à une prise de dropéridol comparé à une prise de placebo ou à l'absence de traitement. Les pourcentages suivants indiquent l'incidence des nausées ou vomissements.

Paramètre		Dropéridol Moyenne (plage) en %	Placebo/aucun traitement Moyenne (plage) en %
Résultats précoces (0-6 heures)	Nausées	16 (3-41)	33 (15-80)
	Vomissements	14 (0-56)	29 (6-86)
Résultats tardifs (0-24 heures)	Nausées	45 (1-86)	58 (11-96)
	Vomissements	28 (4-83)	46 (12-97)

Le dropéridol s'est avéré plus efficace que le placebo ou l'absence de traitement dans le cadre de la prévention de NVPO chez l'adulte et l'enfant.

Polythérapie

Une étude randomisée dans 4 123 patients a permis d'évaluer l'efficacité de traitements antiémétiques seuls et combinés chez des patients présentant un risque élevé de NVPO et faisant l'objet d'une anesthésie générale. Traitement comprenaient : 1,25 mg de dropéridol ou pas de dropéridol ; 4 mg d'ondansétron ou pas d'ondansétron ; et 4 mg de dexaméthasone ou pas de dexaméthasone.

L'ajout d'antiémétiques supplémentaires a réduit l'incidence de NVPO correspondant à une réduction d'environ 26 % du risque relatif de nausées et de vomissements pour l'ajout de chaque antiémétique supplémentaire. Tous les antiémétiques testés présentaient la même efficacité.

ACP

Une revue systématique de quatorze études comprenant 1 117 patients a été réalisée.

Le dropéridol a été utilisé dans le cadre de 6 avec une plage de dose comprise entre 0,017 et 0,17 mg/mg de morphine ; entre 0,017 et 0,33 mg/bolus. L'incidence de tout événement émétique chez les patients recevant le placebo était de 66 % comparé à 30 % chez les patients recevant du dropéridol.

QTc

Dans une étude contrôlée par placebo, le traitement avec le dropéridol identifié un allongement de l'intervalle QT 3-6 min après l'administration de 0,625 et 1,25 mg de droperidol (15 ± 40 et 22 ± 41 ms respectivement), mais ces effets n'ont pas différé significativement de ceux observés avec le placebo (12 ± 35 ms). Ils n'ont pas été statistiquement différents comparativement au placebo dans les nombres de patients qui ont développé un allongement de l'intervalle QTc supérieur à 10 %. Une deuxième étude avec 0,75 mg de dropéridol administré par voie intraveineuse et 4 mg d'ondansétron identifié significative de QTc (17 ± 9 ms pour dropéridol, 20 ± 13 ms ondansétron), avec l'intervalle QTc sensiblement inférieur après 90 minutes.

Une étude évaluant l'association d'ondansétron (4 mg) et de dropéridol (1 mg) a montré que les deux médicaments augmentaient séparément l'intervalle QTc (17 ± 10 ms pour l'ondansétron, 25 ± 8 ms pour le dropéridol), sans effet additif lorsqu'ils étaient administrés ensemble (28 ± 10 ms).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le délai d'action est de 2-3 minutes après l'administration d'une dose intraveineuse unique. Les effets relaxants et sédatifs sont généralement maintenus pendant 2 à 4 heures, mais la diminution de la capacité de réaction mentale du patient peut persister jusqu'à 12 heures.

Distribution

Après une administration intraveineuse, les concentrations plasmatiques diminuent rapidement durant les 15 premières minutes. C'est une répartition du médicament indépendante du métabolisme. Le taux de fixation aux protéines plasmatiques est de 85 – 90 %. Le volume de distribution est de l'ordre de 1,5 l/kg.

Métabolisme

Le dropéridol est fortement métabolisé dans le foie. Il subit une oxydation, désalkylation, déméthylation et hydroxylation par les isoenzymes 1A2 et 3A4 du cytochrome P450 et, à un degré moindre, par l'isoenzyme 2C19. Les métabolites n'ont pas d'activité neuroleptique.

Élimination

L'élimination se fait principalement par métabolisme, et 75 % de la dose est excrétée par voie rénale ; 1 % seulement de la dose est éliminée sous forme inchangée dans l'urine, et 11 % dans les selles. La clairance plasmatique est de 0,8 (0,4 - 1,8) l/min, et la demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) de 134 ± 13 min.

Interactions médicamenteuses

Une étude associant l'ondansétron (4 mg) et le dropéridol (1 mg) a montré que lorsqu'ils étaient administrés ensemble, il n'y avait aucune interaction pharmacocinétique entre les deux médicaments.

Population pédiatrique

Dans une étude menée chez 12 enfants (âgés de 3,5 à 12 ans), les valeurs du volume de distribution et de la clairance ont été inférieures à celles observées dans la population adulte ($0,58 \pm 0,29$ l/kg et $4,66 \pm 2,28$ ml/kg*min respectivement) et ont diminuée parallèlement. La demi-vie d'élimination ($101,5 \pm 26,4$ min) a été similaire à celle observée chez les adultes.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques ne révèlent aucun danger particulier pour l'homme d'après les études conventionnelles de toxicologie en administration répétée, de potentiel génotoxique ou cancérigène, et de toxicité pour la reproduction. Une étude du dropéridol oral chez le rat n'a pas montré de diminution de la fertilité chez les mâles ou les femelles recevant jusqu'à 20 fois la dose maximale humaine.

Les études électrophysiologiques effectuées avec le dropéridol in vitro et in vivo démontrent qu'un risque global d'allongement de l'intervalle QT existe chez l'homme.

Chez l'homme, le pic des concentrations plasmatiques en substance libre tel qu'estimé ci-dessus est environ 4 fois plus élevé à 25 fois plus bas que les concentrations en dropéridol qui ont un effet sur les paramètres examinés dans les divers modèles expérimentaux utilisés pour évaluer l'impact de ce médicament sur la repolarisation cardiaque. Les teneurs plasmatiques diminuent d'un ordre de grandeur environ au cours des vingt premières minutes qui suivent l'administration.

Evaluation du risque environnemental (ERE)

Ce produit est peu susceptible de représenter un risque pour l'environnement suite à son utilisation prescrite à des patients.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

L'acide lactique
Eau pour préparations injectables.

6.2 Incompatibilités

Incompatible avec les barbituriques. Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Avant l'ouverture : 4 ans.

Après l'ouverture : À utiliser immédiatement.

Après dilution : Compatibilité de 5 mg de dropéridol est compatible avec 100 mg de sulfate de morphine après dilution dans 50 ml de chlorure de sodium à 0,9 % a été démontrée dans des seringues en plastique (pendant 14 jours à température ambiante). D'un point de vue microbiologique, le produit dilué devrait être utilisé immédiatement. Sinon, la durée et les conditions de conservation appliquées avant l'utilisation sont à la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures à 2 - 8 °C, sauf si la dilution a été effectuée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.
Pour les conditions de conservation du médicament après dilution/première ouverture, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ampoules en verre brun de Type I contenant 2,5 ml solution injectable, en boîtes de 10 ampoules.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Réservé à un usage unique. Toute solution inutilisée doit être jetée.

Inspecter visuellement la solution avant de l'administrer. Utiliser uniquement des solutions limpides et incolores exemptes de toute particule visible.

Pour une utilisation en APC : prélever le dropéridol et la morphine dans une seringue et compléter au volume avec une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

SUBSTIPHARM
24 rue Erlanger
75016 Paris
France

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE401624

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

18/10/2011

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour du RCP : 01/2023

Date d'approbation du RCP : 02/2023