

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

DOPRAM 20 mg/ml oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een 5 ml ampul bevat 100 mg doxapramhydrochloride.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ademhalingsdeficiëntie / ademhalingsdepressie

- Behandeling van hypoventilatie gepaard gaande met een hypoxemie en hypercapnie als gevolg van een ademhalingsdeficiëntie.
- Ter vermindering of preventie van een ademhalingsdepressie die kan voorkomen bij sommige patiënten met hypoxemie tijdens een zuurstoftherapie.

Postoperatief

- Als hulpmiddel ter stimulering van de longventilatie die door anesthetica of narcotica onderdrukt is. DOPRAM bevordert daarbij tevens het ontwaken uit narcose en de terugkeer van de beschermende laryngeale en faryngeale reflexen, waardoor het optreden van longcomplicaties kan verminderd worden. Postanesthetische hypoventilatie door spierverlammende stoffen is geen indicatie.
- Als hulpmiddel ter stimulatie van de ademhaling wanneer grote hoeveelheden narcotische analgetica vereist zijn in de postoperatieve pijnbestrijding.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Ademhalingsdeficiëntie / ademhalingsdepressie

De infusievloeistof wordt op de volgende wijze met behulp van de ampullen bereid : vier ampullen DOPRAM (400 mg doxapram) worden gemengd met 180 ml glucose of fysiologische zoutoplossing. Hierbij wordt een concentratie verkregen van 2,0 mg/ml.

- *Behandeling van hypoventilatie gepaard gaande met hypoxemie en hypercapnie als gevolg van een ademhalingsdeficiëntie*

Onder ideale omstandigheden moet DOPRAM zo gedoseerd worden dat er een optimaal drukverschil ontstaat in het arteriële bloed tussen de druk van de zuurstof en deze van koolstofdioxide. Het is aan te raden te beginnen met 1,5 mg per minuut. Indien na een half uur deze dosering geen verbetering meebrengt in de gasdrukken van het arteriële bloed en/of van de klinische toestand, kan de infusiesnelheid verhoogd worden met 0,5 mg per minuut met tussentijden van 30 minuten tot men het aanbevolen maximum van 3 mg per minuut heeft bereikt.

Indien men vaststelt voor een infusiesnelheid van 2,5 mg per minuut dat de arteriële gasdrukken en/of de klinische toestand van de patiënt niet verbeteren of zelfs verslechteren, dient de toediening van DOPRAM stopgezet en andere behandelingen, zoals bv. een mechanische ventilatie, ingesteld te worden.

Behandeling en profylaxe van ademhalingsdepressies gedurende een zuurstoftherapie

Volgens de ernst van de toestand, kan zuurstof toegediend worden volgens verscheidene methoden in een verhouding van 24 of 28% zuurstof.

Tegelijkertijd kan DOPRAM toegediend worden ten einde een verhoging van de druk van koolstofdioxide in het arteriële bloed te voorkomen. In dit geval is het aangewezen om de gasdrukken in het bloed na te gaan en DOPRAM eerder te doseren in functie van deze gasdrukken in het bloed dan volgens het effect op de ventilatie.

De aanbevolen aanvangsdosering bedraagt 1,5 mg per minuut; deze kan men verhogen met 0,5 mg per minuut elk half uur tot men een maximum van 3 mg per minuut bereikt heeft. Wanneer de gasdrukken in het bloed een aanvaardbare waarde bereikt hebben, kan men voorzichtig de toediening van DOPRAM stoppen op voorwaarde dat de gasdrukken in het bloed regelmatig worden gemeten.

Wanneer het DOPRAM infuus voortijdig onderbroken wordt, terwijl de zuurstoftherapie gehandhaafd blijft, resulteert dit over het algemeen in een verslechtering van de klinische toestand, te wijten aan een verhoging van de arteriële koolstofdioxidedruk. In dit geval moet men onmiddellijk de toediening van DOPRAM hervatten. Indien men vaststelt dat voor een infuussnelheid van 2,5 mg per minuut de arteriële gasdrukken en/of de klinische toestand van de patiënt niet verbeteren of zelfs verslechteren, dient de toediening van DOPRAM stopgezet en andere behandelingen, zoals bv. een mechanische ventilatie, ingesteld te worden.

Opmerkingen

Indien de mogelijkheden voor analyse van de bloedgassen niet voorhanden zijn, wordt aangeraden het DOPRAM infuus te starten met 1,5 mg per minuut waarbij de patiënt 24% zuurstof krijgt.

De klinische toestand zal ononderbroken gedurende een uur gevolgd worden. Afhankelijk van de klinische respons van de patiënt, kan de posologie om de 30 minuten opgedreven worden met 0,5 mg per minuut tot de aanbevolen maximum dosering van 3 mg per minuut bereikt is.

Wanneer duidelijk blijkt dat de patiënt onder deze omstandigheden meer aan dyspnoe gaat lijden, moet de infuussnelheid verlaagd worden. Wanneer gedurende de toediening van 2,5 mg DOPRAM per minuut de klinische toestand van de patiënt niet verbeterd is of zelfs verslechtert, moet de toediening van DOPRAM stopgezet en een andere behandeling ingezet worden.

Indien de intraveneuze toediening van relatief grote hoeveelheden vloeistoffen gecontra-indiceerd is, kan DOPRAM onverdund toegediend worden met behulp van een automatische spuitpomp, met behoud van dezelfde doseringen op mg basis.

Postoperatief

De gebruikelijke dosering is 1 tot 1,5 mg per kg lichaamsgewicht, welke, indien nodig, met tussenpozen van 1 uur herhaald mag worden. De onderstaande tabel geeft het volume van DOPRAM oplossing weer, dat nodig is om de aangeraden dosering te verkrijgen.

Gewicht van de patiënt	Dosering (1 mg/kg)	Dosering (1,5 mg/kg)
40 kg	2,0 ml	3,00 ml
50 kg	2,5 ml	3,75 ml
60 kg	3,0 ml	4,50 ml
70 kg	3,5 ml	5,25 ml
80 kg	4,0 ml	6,00 ml
100 kg	5,0 ml	7,50 ml

Pediatrische patiënten

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

DOPRAM is gecontra-indiceerd voor gebruik bij kinderen jonger dan 12 jaar (Zie rubriek 4.3)

Wijze van toediening

- Bij de Ademhalingsdeficiëntie / ademhalingsdepressie indicaties wordt DOPRAM via een infuus toegediend.
- Bij de postoperatieve indicaties wordt DOPRAM per injectie intraveneus toegediend.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof;
- Epilepsie en andere convulsieve aandoeningen;
- Mechanische ventilatiestoornissen zoals mechanische obstructie, spierparese, fladderthorax, pneumothorax, acute bronchiale asthma, pulmonaire fibrosis of andere aandoeningen die een restrictie van de borstwand, ademhalingspijpen of alveolaire expansie veroorzaken;
- Hoofdlletsel of cerebrovasculair accident;
- Verminderde cardiovasculaire functies;
- Ernstige hypertensie;
- Aandoeningen van de kransslagader;
- DOPRAM is niet aangewezen bij patiënten jonger dan 12 jaar.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

DOPRAM is noch een antagonist van de myorelaxantia, noch een specifieke antagonist van de narcotica.

Aangezien een narcose terug kan optreden na een stimulatie met DOPRAM moet men zorg dragen voor een nauwkeurige bewaking tot de patiënt volledig bewust is gedurende een half tot een volledig uur (therapeutische activiteitsduur : 5-12 minuten).

DOPRAM is een hulpmiddel voor goed gekende reanimatietechnieken.

Het zal een spontane aangepaste ademhaling niet stimuleren en zal ook geen voldoende stimulatie geven bij patiënten met een uitgesproken ademhalingsdepressie als gevolg van de toediening van geneesmiddelen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken.

Wanneer DOPRAM gedurende de postoperatieve periode of gedurende de narcose wordt toegediend aan patiënten met chronische longinsufficiëntie, moet tegelijkertijd zuurstof toegediend worden. Zonder het in acht nemen van deze maatregel kan er een verhoogde behoefte aan zuurstof ontstaan en een meer uitgesproken dyspnoe als gevolg van de toegenomen ademhalingsarbeid.

De aanbevolen dosering van DOPRAM moet gevolgd worden en de totale maxima doses mogen niet overschreden worden. Bij patiënten lijdend aan een gevorderde longaandoening met hypoxemie kan een uitgesproken ademhalingsstimulatie de ademhalingsarbeid verhogen en dus ook het verbruik van zuurstof en de productie van koolzuur. Bij een te hoge dosering kan de door DOPRAM geïnduceerde hyperventilatie een alkalose veroorzaken en een respiratoire hypocapnie met tetanie en theoretisch ook apnoe.

Open luchtwegen zijn een absolute vereiste bij het gebruik van DOPRAM.

Ten einde bijwerkingen te vermijden wordt de toediening van een aangepaste minimumdosering aangeraden. Controle van de bloeddruk en van de diepe peesreflexen is aanbevolen om een overdosering te voorkomen. Het is ook wenselijk de bloedgasen te controleren (pO_2 , pCO_2 , O_2 verzadiging) ten einde de doeltreffendheid van de ademhalingsstimulatie te kunnen bepalen. Barbituraten langs intraveneuze weg, zuurstof en een reanimatie-uitrusting moeten ter beschikking staan ten einde een mogelijke overdosering, die zich manifesteert door epileptische aanvallen, te kunnen behandelen.

Een trage toediening en een strenge observatie van de patiënt gedurende de toediening en een korte periode na de toediening zijn aanbevolen ten einde zich te vergewissen van het herstel der beschermreflexen.

DOPRAM dient met de nodige voorzorg en onder strikte bewaking toegediend aan patiënten met de volgende aandoeningen : zware tachycardie, hyperthyroïdie en feochromocytoom. Men mag niet uit het oog verliezen dat er mogelijkheid bestaat van een ademhalingsdepressie na een stimulatie.

Het preparaat moet ook met de nodige voorzorg toegediend worden gedurende de postoperatieve periode aan patiënten met uitgesproken dyspnoe ten gevolge van een obstructief longemfyseem, acuut of chronisch astma, zware metabolische stoornissen, zware tot middelmatige hypertensie, drukstijging van het hersen- en ruggemergvocht alsook hoofdletsels en uitgesproken agitatie.

Hypocapnie vergezeld van een geforceerde ventilatie maakt een sterke stimulus uit voor de cerebrale vasoconstrictie; men kan dan ook veronderstellen dat er een zeker risico kan bestaan op een verminderde cerebrale bloedtoevoer na een verlengde en intensieve hyperventilatie.

Aangezien er met DOPRAM een verhoogde vrijmaking van epinefrine werd vastgesteld is het aangeraden de behandeling met dit ademhalingsstimulans minstens 10 minuten uit te stellen na de onderbreking van de toediening van anesthetica, zoals halothaan en cyclopropaan, waarvan we weten dat ze het myocard gevoeliger maken aan catecholamines.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Bij patiënten die licht gecurariseerd werden kan DOPRAM tijdelijk de resterende uitwerkingen van de myorelaxantia maskeren. DOPRAM moet met voorzichtigheid toegediend worden aan patiënten behandeld met sympathicomimetica of M.A.O. remmers omdat een synerge vasomotorische werking zou kunnen optreden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Er werd geen studie ondernomen om de veilige toediening van DOPRAM tijdens de zwangerschap aan te tonen. Zolang er geen voldoende klinische ondervinding is, zal de geneesheer de noodzakelijkheid en de mogelijke risico's moeten afwegen voor de toediening van het preparaat aan zwangere vrouwen of aan vrouwen in de leeftijd waar zwangerschap mogelijk is.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen werden vermeld :

Zenuwstelselaandoeningen: hyperactiviteit, gevoel van warmte, zweten, spierbevingen, clonus, verhoogde diepe peesreflexen, vertigo, spierspasticiteit, koorts, pupildilatatie, erectie van de pilomotoren, hoofdpijn, bilaterale Babinski, fasciculatie en carpopedale spasmen.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen: hoest, dyspnoe, laryngospasmen en hik.

Hartaandoeningen / Bloedvataandoeningen: hypertensie, sinusale tachycardie, bradycardie, extrasystolen, afplatting van de T-golven, voorbarige ventrikelsamentrekkingen, onregelmatig hartritme, drukkend gevoel in de borstkas. Een lichte tot matige bloeddrukverhoging is niet zeldzaam, zulk een verhoging kan soms enkele zorgen baren bij hypertensiepatiënten.

Maagdarmstelselaandoeningen: nausea of braken, speekselvloed, hyperactiviteit van het colon eventueel met spontane ontlasting.

Nier- en urinewegaandoeningen: urine-retentie, prikkeling van de blaas, onwillekeurige urinelozing.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: pruritus, tromboflebitis.

Onderzoeken: wanneer er reeds een leukopenie aanwezig was, werd een verdere daling van het leucocytengetal na een anesthesie en een behandeling met doxapramhydrochloride vastgesteld.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie
EUROSTATION II
B-1060 Brussel
Website : www.fagg.be
e-mail : adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Een uitgesproken vasomotorische werking, een tachycardie, een hyperactiviteit van de gestreepte spieren en diepe peesreflexen kunnen vroegtijdige tekens zijn van overdosering. Daarom moeten bloeddruk, pols en diepe peesreflexen regelmatig nagegaan worden en, indien nodig, de dosering of infusiesnelheid aangepast worden. Alhoewel het weinig waarschijnlijk is dat epileptische aanvallen zullen optreden met de aanbevolen dosering moeten I.V. diazepam, fenytoïne, intraveneuze kortwerkende barbituraten, zuurstof en een reanimatie-uitrusting ter beschikking zijn om de patiënt te ondersteunen indien dit noodzakelijk zou blijken.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: ademhalingsstimulansen
ATC-code: R07AB01

Doxapramhydrochloride is een sterk stimulans van de ademhaling. Het verschilt van de analeptica doordat de werking op het ademhalingscentrum duidelijk meer specifiek is.

Doxapram stimuleert voornamelijk de ademhaling via de perifere carotisreceptoren. Door verhoging van de dosering worden de centrale ademhalingscentra in de medulla oblongata geprikkeld, met een progressieve stimulatie van de andere delen van de hersenen en het ruggemerg als gevolg.

De stimulatie van de ademhaling manifesteert zich door een toename van het ingeademde volume samen met een lichte verhoging van de ademhalingsfrequentie.

Na toediening van doxapram kan een bloeddrukverhoging optreden. Bij normale hartfunctie is deze bloeddrukverhoging meer uitgesproken bij hypovolemie dan bij normovolemie.

De bloeddrukverhoging is eerder te wijten aan een verbeterde cardiale output dan aan een perifere vasoconstrictie. Na toediening van doxapram werd een verhoogde afgifte van catecholamines opgemerkt.

DOPRAM vermindert significant de door opiaten geïnduceerde ademhalingsdepressie, maar het analgetisch effect van de opiaten blijft behouden.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Bij I.V. toediening van de aanbevolen enkelvoudige dosis doxapram, begint de respiratoire stimulatie na 10 à 20 seconden, met een piekeffect na 60 à 90 seconden.

De totale duur van het effect schommelt tussen 9 en 12 minuten.

Na een intraveneuze bolusinjectie van 1,5 mg/kg neemt de plasmaconcentratie van doxapram af op een multi-exponentiële wijze.

Vier tot twaalf uur na de toediening van deze dosis bedraagt de halfwaardetijd 3,4 uur (2,4-4,1 uur).

Tijdens een infuus van 3,5 mg/kg/uur gedurende 2 uur neemt de plasmaconcentratie van doxapram gestadig toe totdat het infuus gestopt wordt.

Gedurende 4 tot 12 uur zal de afnamesnelheid mono-exponentieel verlopen met een halfwaardetijd van 3,9 uur (3,5-4,6 uur). Zoals bij de bolusinjectie ziet men de eliminatiesnelheid afnemen na 12 uur met een halfwaardetijd van 7,4 uur.

Doxapram wordt uitgebreid gemetaboliseerd door de lever en minder dan 5% van de intraveneuze dosis wordt binnen de 24 uur onveranderd uitgescheiden in de urine.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen gegevens bezorgd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Water voor injectie tot 5 ml

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Aangezien DOPRAM een zure pH bezit mag het niet gemengd worden met alkalische oplossingen zoals natrium-thiopental.

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren bij kamertemperatuur. Niet in de koelkast bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

DOPRAM is beschikbaar in dozen met 5 ampullen van 5 ml.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EUMEDICA N.V.
Winston Churchilllaan 67
BE-1180 Brussel

Tel +32 64 27 17 00
Fax +32 64 27 17 99

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE108446

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning : 01/07/1977
Datum van laatste verlenging : 29/03/2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

08/2015

Goedkeuringsdatum: 01/2020