

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Droperidol Sintetica 0,5 mg/ml soluție injectabilă

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare mililitru de soluție conține droperidol 0,5 mg (1,25 mg/2,5 ml).  
Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.  
Soluție limpede, incoloră, fără particule vizibile.  
pH: 3,0-3,8

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

- Prevenirea și tratamentul grețurilor și vărsăturilor postoperatorii (GVPO) la adulți și, ca a doua linie, la copii (2-11 ani) și adolescenți (12-18 ani).
- Prevenirea grețurilor și vărsăturilor induse de morfină și derivați în timpul analgeziei postoperatorii controlate de pacient (ACP) la adulți.

Sunt necesare anumite precauții la administrarea droperidolului: vezi pct. 4.2, 4.3 și 4.4.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### *Doze*

Prevenirea și tratamentul grețurilor și vărsăturilor postoperatorii (GVPO)

*Adulți:* între 0,625 mg și 1,25 mg (între 1,25 și 2,5 ml).

*Pacienții vârstnici (cu vârsta peste 65 ani):* 0,625 mg (1,25 ml).

*Insuficiență renală / hepatică:* 0,625 mg (1,25 ml).

*Copii (cu vârsta cuprinsă între 2 și 11 ani) și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 12 și 18 ani):* între 10 și 50 micrograme/kg (până la un maxim de 1,25 mg).

*Copii (cu vârsta sub 2 ani):* nu este recomandat

Pentru prevenirea GVPO, antiemeticele sunt indicate la pacienții cu risc moderat și crescut. Riscul trebuie să fie evaluat cu ajutorul unor scale sau scoruri standard acceptate, cum este scorul APFEL modificat. Este recomandată administrarea Droperidol Sintetica cu 30 de minute înainte de momentul anticipat al terminării intervenției chirurgicale. Se pot administra doze repetate la interval de 6 ore, după cum este necesar.

La adulți, prevenirea vărsăturilor precoce și a grețurilor tardive poate fi îmbunătățită prin doze mai mari de 0,75 mg, dar nu mai mari de 1,25 mg.

La adulți și copii, dozele mai mari sunt asociate cu un risc crescut de sedare și somnolență.

Prevenirea grețurilor și vărsăturilor induse de morfină și derivați în timpul analgeziei postoperatorii controlate de pacient (ACP).

*Adulți:* 15 până la 50 micrograme de droperidol per mg de morfină, până la o doză zilnică maximă de 5 mg de droperidol.

*Pacienții vârstnici (cu vârsta peste 65 ani), insuficiența renală și hepatică:* nu sunt disponibile date referitoare la ACP.

*Copii (cu vârsta cuprinsă între 2 și 11 ani) și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 12 și 18 ani):* nu este indicat în ACP.

Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

Sunt necesare anumite precauții la administrarea droperidolului: vezi pct. 4.2, 4.3 și 4.4.

*Mod de administrare*

Pentru administrare intravenoasă. Se administrează lent (soluție hipotonă).

### **4.3 Contraindicații**

Droperidol Sintetica este contraindicat la pacienți cu:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- Hipersensibilitate la butirofenone
- Interval QT prelungit cunoscut sau suspectat (QTc de > 450 msec la femei și > 440 msec la bărbați)  
Aceasta include pacienții cu interval QT prelungit congenital, pacienții care au antecedente familiale de interval QT prelungit congenital și pacienții tratați concomitent cu medicamente cunoscute ca implicând un risc de torsadă a vârfurilor prin prelungirea intervalului QT (vezi pct. 4.5).
- Hipopotasemie sau hipomagneziemie
- Bradicardie (< 55 bătăi cardiace pe minut)
- Tratament concomitent cunoscut că induce bradicardie
- Feocromocitom
- Stări comatoase
- Boala Parkinson
- Depresie severă

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Sistemul nervos central

Droperidolul poate accentua deprimarea SNC produsă de alte medicamente cu efect depresor asupra SNC. Orice pacient supus anesteziei căruia i se administrează medicamente cu efect depresor puternic asupra SNC sau care prezintă simptome de deprimare a SNC trebuie monitorizat îndeaproape prin pulsoximetrie continuă.

Utilizarea concomitentă a metoclopramidei și a altor neuroleptice poate duce la o creștere a simptomelor extrapiramidale și trebuie evitată (vezi pct. 4.5).

A se utiliza cu prudență la pacienții cu epilepsie (sau cu antecedente de epilepsie) și cu afecțiuni care predispun la epilepsie sau convulsii.

Cardiovascular

Au fost observate hipotensiune arterială ușoară până la moderată și ocazional tahicardie (reflexă) în urma administrării de droperidol. De obicei, această reacție dispare în mod spontan. Totuși, în cazul în care hipotensiunea arterială persistă, trebuie luată în considerare posibilitatea hipovolemiei și trebuie efectuată o reechilibrare volemică corespunzătoare.

Pacienții care au sau sunt suspecți de a avea următorii factori de risc pentru aritmie cardiacă trebuie să fie atent evaluați înainte de administrarea droperidolului:

- antecedente de boală cardiacă semnificativă, inclusiv aritmie ventriculară gravă, bloc atrio-ventricular de gradul doi sau trei, disfuncție a nodului sinusal, insuficiență cardiacă congestivă, boală cardiacă ischemică și hipertrofie ventriculară stângă;
- antecedente familiale de moarte subită;
- insuficiență renală (în special în timp ce se află sub dializă cronică);
- boală pulmonară obstructivă cronică semnificativă și insuficiență respiratorie;
- factori de risc pentru tulburări electrolitice, așa cum se observă la pacienții care utilizează laxative, glucocorticoizi, diuretice care elimină potasiul, în asocieră cu administrarea de insulină în situații acute sau la pacienții cu vărsături și/sau diaree prelungite.

La pacienții cu risc de aritmie cardiacă trebuie să se evalueze electrolitemia și creatininemia și să se excludă prezența intervalului QT prelungit înainte de administrarea droperidolului.

Trebuie efectuată pulsoximetrie continuă și ECG continuu la pacienții cu risc identificat sau suspectat de aritmie ventriculară și aceasta trebuie continuată timp de 30 de minute după administrarea i.v. unică.

### General

Pentru a preveni prelungirea QT, este necesară prudență atunci când pacienții sunt tratați cu medicamente susceptibile de a induce un dezechilibru electrolitic (hipopotasemie și/sau hipomagneziemie), de exemplu diuretice care elimină potasiul, laxative și glucocorticoizi.

Substanțele care inhibă activitatea izoenzimelor citocromului P450 (CYP), CYP1A2, CYP3A4 sau ambele pot scădea rata de metabolizare a droperidolului și pot prelungi acțiunea farmacologică a acestuia. Prin urmare, se recomandă prudență atunci când droperidolul este administrat concomitent cu inhibitori puternici ai CYP1A2 și CYP3A4 (vezi pct. 4.5).

Pacienții care au sau se suspectează că au antecedente de abuz de alcool sau un consum recent de alcool în cantitate mare trebuie să fie evaluați temeinic înainte de administrarea droperidolului.

În caz de hipertermie inexplicabilă, este esențial să se întrerupă tratamentul, deoarece acest semn poate fi unul dintre elementele sindromului malign raportat în asocieră cu neurolepticele.

Au fost raportate cazuri de tromboembolism venos (TEV) asociat cu administrarea de medicamente antipsihotice. Deoarece pacienții tratați cu antipsihotice prezintă adesea factori de risc pentru TEV dobândiți, toți factorii de risc posibili pentru TEV trebuie identificați înainte și în timpul tratamentului cu Droperidol Sintetica și trebuie luate măsuri preventive.

Doza trebuie redusă la vârstnici (cu vârsta peste 65 de ani) și la cei cu afectare a funcției renale și hepatice (vezi pct. 4.2).

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

### Contraindicate pentru utilizare concomitentă

Medicamentele cunoscute pentru faptul că induc torsada vârfurilor prin prelungirea QT nu trebuie administrate concomitent cu droperidol. Exemplele includ:

- antiaritmice din clasa IA, de exemplu, chinidină, disopiramidă, procainamidă
- antiaritmice din clasa III, de exemplu amiodaronă, sotalol
- antibiotice macrolide, de exemplu azitromicină, eritromicină, claritromicină,
- antibiotice fluorochinolone, de exemplu sparfloxacină
- antihistaminice, de exemplu, astemizol, terfenadină
- antidepresive (de exemplu, amitriptilină);
- anumite antidepresive tetraciclice (de exemplu, maprotilină);
- anumite medicamente antipsihotice, de exemplu amisulpridă, clorpromazină, haloperidol, melperonă, fenotiazine, pimozidă, tioridazină, sulpiridă, sertindol, tiapridă);
- ISRS (de exemplu, fluoxetină, sertralină, fluvoxamină);
- agenți anti-malarie, de exemplu clorochină, halofantrină

- cisapridă, domperidonă, metadonă, pentamidină, tacrolimus, tamoxifen și vincamină.

Utilizarea concomitentă a medicamentelor care induc simptome extrapiramidale, de exemplu metoclopramida și alte neuroleptice, poate duce la o incidență crescută a acestor simptome și, prin urmare, trebuie evitată.

Trebuie evitat consumul de băuturi alcoolice și medicamente.

#### Se recomandă prudență în cazul utilizării concomitente.

Se recomandă prudență atunci când droperidolul este utilizat împreună cu orice alt medicament cunoscut pentru că induce prelungirea intervalului QT.

Pentru a reduce riscul de prelungire a QT, este necesară prudență atunci când pacienții sunt tratați cu medicamente susceptibile de a induce un dezechilibru electrolic (hipopotasemie și/sau hipomagneziemie), de exemplu diuretice care elimină potasiul, laxative și glucocorticoizi.

Droperidolul poate potența acțiunea sedativelor (barbiturice, benzodiazepine, derivați ai morfinei). Același lucru este valabil și pentru medicamentele antihipertensive, astfel încât poate apărea hipotensiunea ortostatică. La fel ca și alte sedative, droperidolul poate potența deprimarea respiratorie cauzată de opioide.

Deoarece droperidolul blochează receptorii de dopamină, acesta poate inhiba acțiunea agoniștilor dopaminei, cum sunt bromocriptina, lisurida și L-dopa.

Substanțele care inhibă activitatea izoenzimelor citocromului P450 (CYP), CYP1A2, CYP3A4 sau ambele pot scădea rata de metabolizare a droperidolului și pot prelungi acțiunea farmacologică a acestuia. Prin urmare, se recomandă prudență dacă droperidolul este administrat concomitent cu inhibitori ai CYP1A2 (de exemplu, ciprofloxacina, ticlopidină), inhibitori ai CYP3A4 (de exemplu diltiazem, eritromicina, fluconazol, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodonă, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, verapamil) sau ambele (de exemplu, cimetidină, mibefradil).

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

Un număr limitat de date clinice nu au arătat o creștere a riscului de malformații.

Droperidolul nu s-a dovedit a fi teratogen la șobolan. Studiile la animale sunt insuficiente cu privire la efectele asupra sarcinii și dezvoltării embrionare/fetale, nașterii și dezvoltării post-natale.

La nou-născuții ale căror mame au urmat tratament de lungă durată și cu doze mari de neuroleptice, au fost descrise tulburări neurologice temporare de natură extrapiramidală.

În practică, ca măsură de precauție, este preferabil să nu se administreze droperidol în timpul sarcinii. În sarcina avansată, dacă a fost necesară administrarea, se recomandă monitorizarea funcțiilor neurologice ale nou-născutului.

### Alăptarea

Se știe că neurolepticele de tip butirofenonă sunt excretate în laptele matern; tratamentul cu droperidol trebuie să se limiteze la o singură administrare. Nu se recomandă administrarea repetată.

### Fertilitatea

În cazul droperidolului, nu au existat efecte asupra fertilității în studiile efectuate la șobolani masculi și femele (vezi pct. 5.3). Nu a fost stabilit efectul clinic al droperidolului asupra fertilității.

## **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje**

Droperidolul are influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje timp de 24 de ore după administrarea droperidolului.

## **4.8 Reacții adverse**

Evenimentele cel mai frecvente raportate în cadrul utilizării clinice sunt incidentele legate de somnolență și sedare. În plus, au apărut raportări mai puțin frecvente de hipotensiune arterială, aritmii cardiace, sindrom neuroleptic malign (SNM) și simptome asociate cu SNM, plus tulburări de mișcare, cum ar fi dischinezia, precum și incidente legate de anxietate sau agitație.

<b>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvente (<math>\geq 1/100</math> și <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Mai puțin frecvente (<math>\geq 1/1000</math> și <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Rare (<math>\geq 1/10000</math> și <math>&lt; 1/1000</math>)</b>	<b>Foarte rare (<math>&lt; 1/10000</math>)</b>	<b>Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)</b>
Tulburări hematologice și limfatice				Discrazii sanguine	
Tulburări ale sistemului imunitar			Reacție anafilactică; angioedem; hipersensibilitate		
Tulburări metabolice și de nutriție					Secreție inadecvată de hormon antidiuretic
Tulburări psihice		Anxietate; neliniște motorie/acatizie	Status confuzional; Agitație	Disforie	Halucinații
Tulburări ale sistemului nervos	Somnolență	Distonie; oculogirație		Tulburare extrapiramidală; convulsii; tremor	Crize epileptice; boală Parkinson; hiperactivitate psihomotorie; comă
Tulburări cardiace		Tahicardie; amețeli	Aritmii cardiace, inclusiv aritmii ventriculare	Stop cardiac; torsada vârfurilor; QT prelungit pe electrocardiogramă	
Tulburări vasculare	Hipotensiune arterială				Sincopă
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale					Bronhospasm; laringospasm
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			Erupție cutanată tranzitorie		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			Sindrom neuroleptic malign (SNM)	Moarte subită	

Au fost raportate ocazional simptome potențial asociate cu SNM, adică modificări ale temperaturii corpului, rigiditate și febră. A fost observată o alterare a stării mentale, cu confuzie sau agitație și alterare a stării de conștiență. Instabilitatea sistemului autonom se poate manifesta prin tahicardie, tensiune arterială fluctuantă,

transpirație/salivație excesivă și tremor. În cazuri extreme, SMN poate duce la comă sau la probleme renale și/sau hepato-biliare.

Cazuri izolate de amenoree, galactoree, ginecomastie, hiperprolactinemie, oligomenoree și sindrom de abținere neonatală la medicamente au fost asociate cu expunerea prelungită în indicații psihiatrice.

Au fost raportate cazuri de tromboembolism venos, inclusiv cazuri de embolie pulmonară și cazuri de tromboză venoasă profundă în cazul asocierii cu medicamente antipsihotice – cu frecvență necunoscută.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

### Simptome

Manifestările supradozajului cu droperidol sunt o extensie a acțiunilor sale farmacologice.

Simptomele supradozajului accidental sunt reactivitatea psihică, cu o tranziție spre somn, uneori în asociere cu scăderea tensiunii arteriale.

La doze mai mari sau la pacienții sensibili, pot apărea tulburări extrapiramidale (salivație, mișcări anormale, uneori rigiditate musculară). La doze toxice pot apărea convulsii.

Rareori, au fost raportate cazuri de prelungire a intervalului QT, aritmii ventriculare și moarte subită.

### Tratament

Nu se cunoaște un antidot specific. Cu toate acestea, atunci când apar reacții extrapiramidale, trebuie administrat un anticolinergic.

Pacienții cu supradozaj cu droperidol trebuie monitorizați îndeaproape pentru semne de prelungire a intervalului QT.

Trebuie luați în considerare factorii care predispun la instalarea torsadei vârfurilor, de exemplu, tulburările electrolitice (în special hipopotasemia sau hipomagneziemia) și bradicardia.

Hipotensiunea arterială pronunțată trebuie tratată prin creșterea marcată a volumului circulator și prin luarea altor măsuri adecvate. Trebuie menținută permeabilitatea căilor respiratorii și o oxigenare adecvată; poate fi indicată utilizarea unei pipe orofaringiene sau a unui tub endotraheal.

Dacă este necesar, pacientul trebuie observat cu atenție timp de 24 de ore sau mai mult; trebuie menținute căldura corpului și un aport adecvat de lichide.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: derivați butirfenonici, codul ATC: N05AD08.

#### Mecanism de acțiune

Droperidolul este un neuroleptic pe bază de butirofenonă. Profilul său farmacologic se caracterizează în principal prin efecte de blocare a dopaminei și slabe efecte  $\alpha_1$ -adrenolitice. Droperidolul nu are activitate anticolinergică și antihistaminică.

Acțiunea inhibitoare a droperidolului asupra receptorilor dopaminergici din zona de declanșare a chemoreceptorilor din area postrema, îi conferă un puternic efect antiemetic, deosebit de util pentru prevenirea și tratamentul grețurilor și vărsăturilor postoperatorii și/sau induse de analgezicele opioide.

#### Efecte farmacodinamice

Administrarea unei doze de droperidol de 0,15 mg/kg corp determină o scădere a tensiunii arteriale medii (TAM) mai întâi prin reducerea debitului cardiac și apoi prin diminuarea presarcinii.

Aceste schimbări au loc independent de orice modificare a contractilității miocardice sau a rezistenței vasculare.

Droperidolul nu afectează contractilitatea miocardică și nici frecvența cardiacă și, ca urmare, nu are un efect inotrop negativ. Pe baza activității sale  $\alpha$ 1-adrenolitice reduse, droperidolul poate determina hipotensiune arterială ușoară, scădere a rezistenței vasculare periferice și scădere a tensiunii arteriale pulmonare (în special dacă este anormal de mare). De asemenea, poate reduce incidența aritmiei induse de adrenalină, dar acest lucru nu previne alte forme de aritmii e cardiacă.

#### Eficacitate și siguranță clinică

##### *GVPO*

Conform unei revizuirii sistematice a 222 de studii privind prevenirea GVPO, riscul de GVPO după administrarea de droperidol a fost mai mic, comparativ placebo, cu un RR (interval de încredere 95%) de 0,65 (0,60 – 0,71) pentru grețuri, de 0,65 (0,61 - 0,70) pentru vărsături și de 0,62 (0,58 – 0,67) pentru grețuri și vărsături în mod combinat.

Conform unei analize combinate, efectuate la 2061 de pacienți cu risc crescut de GVPO, doza de 1,25 mg de droperidol a fost mai eficientă decât doza de 4 mg de ondasetron sau doza de 0,625 mg de droperidol pentru prevenirea grețurilor ( $p < 0,05$ ; absența grețurilor 43%, 29% și 29% respectiv), pentru prevenirea vărsăturilor (răspuns complet 0-24 ore 56%, 53%, 48%) și reducerea necesității medicației de salvare (26%, 34%, 32%).

##### *Monoterapie*

O meta-analiză a examinat date din 74 de studii clinice care au inclus 5351 de pacienți cărora li s-a administrat droperidol după 24 de regimuri de administrare diferite și 3372 de pacienți la care s-a administrat placebo sau nu au urmat vreun tratament. A fost analizată incidența GVPO precoce (0-6 ore) și tardivă (0-24 ore), atât la adulți cât și la copii (vezi tabelul).

#### Rezultate precoce și tardive după administrarea droperidolului, comparativ cu placebo sau lipsa tratamentului.

Procentele afișate indică incidența grețurilor sau a vărsăturilor.

Parametru		Droperidol Media (interval) în %	Placebo/niciun tratament Media (interval) în %
Rezultate precoce (0-6 ore)	Greață	16 (3-41)	33 (15-80)
	Vărsături	14 (0-56)	29 (6-86)
Rezultate tardive (0-24 ore)	Greață	45 (1-86)	58 (11-96)
	Vărsături	28 (4-83)	46 (12-97)

Droperidolul a fost mai eficient decât placebo sau lipsa vreunui tratament în prevenirea GVPO la adulți și copii.

##### *Terapie combinată*

Un studiu randomizat efectuat la 4123 de pacienți a evaluat eficacitatea tratamentelor antiemetice, în monoterapie sau combinate, la pacienți cu risc crescut de GVPO. Tratamentul a inclus administrarea a 1,25 mg de droperidol sau fără droperidol, 4 mg ondasetron sau fără ondasetron și 4 mg dexametazonă sau fără dexametazonă.

Adăugarea de antiemetice suplimentare a redus incidența GVPO, ceea ce corespunde unei reduceri de aproximativ 26% a riscului relativ de greață și vărsături pentru fiecare antiemetic suplimentar. Toate antiemeticele testate au fost la fel de eficiente.

## ACP

S-a efectuat o revizuire sistematică a 14 studii care au inclus 1117 pacienți care au utilizat ACP. Droperidolul a fost utilizat în 6 studii, în doze cuprinse în intervalul 0,017-0,17 mg/mg de morfină; 0,017-0,33 mg/bolus. Incidența evenimentelor emetice a fost de 66% la pacienții cărora li s-a administrat placebo, față de 30% la pacienții tratați cu droperidol.

## QTc

Într-un studiu controlat cu placebo, în cazul tratamentului cu droperidol a fost identificată o prelungire a intervalului QT la 3-6 min după administrarea a 0,625 și 1,25 mg de droperidol ( $15 \pm 40$  și respectiv  $22 \pm 41$  ms), dar aceste modificări nu au fost semnificativ diferite de cele observate în cazul administrării de placebo ( $12 \pm 35$  ms). Nu au existat diferențe semnificative din punct de vedere statistic comparativ cu placebo în ceea ce privește numărul de pacienți cu o prelungire a QTc mai mare de 10%. Un al doilea studiu, în care s-a administrat intravenos doza de 0,75 mg droperidol și doza de 4 mg ondansetron, a identificat o prelungire semnificativă a intervalului QTc ( $17 \pm 9$  ms cu droperidol,  $20 \pm 13$  ms cu ondansetron), cu un interval QTc semnificativ mai mic după minutul 90.

Un studiu care a analizat asocierea de ondansetron (4 mg) și droperidol (1 mg) a arătat că ambele medicamente au crescut intervalul QTc în mod separat ( $17 \pm 10$  ms cu ondansetron,  $25 \pm 8$  ms cu droperidol), dar nu a existat niciun efect aditiv atunci când au fost administrate împreună ( $28 \pm 10$  ms).

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Acțiunea unei singure doze administrate intravenos începe la 2-3 minute de la administrare. Efectele tranchilizante și sedative tind să persiste timp de 2 până la 4 ore, deși vigilența poate fi afectată timp de până la 12 ore.

### Distribuție

În urma administrării intravenoase, concentrațiile plasmatice scad rapid în primele 15 minute; aceasta este o redistribuire a medicamentului, independentă de metabolizare. Legarea de proteinele plasmatice se face în proporție de 85-90%. Volumul de distribuție este de aproximativ 1,5 l/kg

### Metabolizare

Droperidolul este metabolizat în mare măsură în ficat și este supus oxidării, dealchilării, demetilării și hidroxilării de către izoenzimele 1A2 și 3A4 ale citocromului P450 și, într-o măsură mai mică, de către 2C19. Metaboliții sunt lipsiți de activitate neuroleptică.

### Eliminare

Eliminarea are loc în principal prin metabolizare; 75% din cantitate este excretată prin rinichi. Doar 1% din substanța activă este excretată neschimbată prin urină și 11% prin materii fecale. Clearance-ul plasmatic este de 0,8 (0,4 - 1,8) l/min. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare ( $t_{1/2\beta}$ ) este de  $134 \pm 13$  min.

### Interacțiuni medicamentoase

Un studiu care a implicat administrarea asocierii de ondansetron (4 mg) și droperidol (1 mg) a arătat că, atunci când au fost administrate împreună, nu a existat nicio interacțiune farmacocinetică între cele două medicamente.

### Copii și adolescenți

Într-un studiu efectuat la 12 copii (cu vârste cuprinse între 3,5 și 12 ani), valorile raportate pentru volumul de distribuție și clearance au fost mai mici decât cele observate la populația adultă ( $0,58 \pm 0,29$  l/kg și  $4,66 \pm 2,28$  ml/kg\*min, respectiv) și scad în paralel. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare ( $101,5 \pm 26,4$  min) a fost similar cu cel constatat la adulți.

## 5.3 Date preclinice de siguranță



Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale privind toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere. Un studiu privind droperidolul administrat pe cale orală la șobolani nu a arătat nicio afectare a fertilității la masculi sau femele, la o doză de până la 20 de ori mai mare decât doza maximă la om. Studiile electrofiziologice *in vitro* și *in vivo* indică un risc general al droperidolului de a prelungi intervalul QT la om.

La om, concentrația plasmatică maximă liberă este aproximativ de la de 4 ori mai mare până la de 25 de ori mai mică decât concentrațiile de droperidol care afectează parametrii finali examinați în diferitele sisteme de testare *in vitro* și *in vivo* utilizate pentru a evalua impactul acestui medicament asupra repolarizării cardiace. Concentrațiile plasmatică scad cu aproximativ un ordin de mărime în primele douăzeci de minute după administrare.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Acid (s)-lactic (și pentru ajustarea pH-ului)  
Apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

Incompatibil cu barbituricele.

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la punctul 6,6.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

Sigilat: 3 ani.

După prima deschidere: a se utiliza imediat.

După diluare: stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a 5 mg de droperidol cu 100 mg de sulfat de morfină în 50 ml de clorură de sodiu 0,9% a fost demonstrată în seringi de plastic până la 14 zile, atât la 25 °C cât și la 2 - 8 °C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul diluat trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, intervalele de păstrare în cursul utilizării și condițiile înainte de utilizare reprezintă responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească, în mod normal, 24 ore la 2 – 8 °C, cu excepția cazului în care diluarea a fost făcută în condiții aseptice controlate și validate.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

Pentru condițiile de păstrare după prima deschidere/diluare a medicamentului, vezi pct. 6.3.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Fiole din sticlă brună care conțin 2,5 ml soluție injectabilă, în cutii a câte 10 fiole.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Medicament destinat pentru o singură utilizare. Orice cantitate de soluție neutilizată trebuie eliminată. Soluția trebuie examinată vizual înainte de utilizare. Trebuie să fie utilizate numai acele soluții limpezi și incolore, care nu prezintă particule vizibile.

Pentru utilizare în ACP: extrageți Droperidol Sintetica și morfina într-o seringă și completați volumul cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 0,9%.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Sintetica GmbH  
Albersloher Weg 11  
48155 Münster  
Germania

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

15126/2023/01

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Septembrie 2023

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Septembrie 2023