

 8. september 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Droperidol "Sintetica", injektionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

32848

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Droperidol "Sintetica"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver milliliter opløsning indeholder 0,5 mg droperidol (1,25 mg/2,5 ml).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektionsvæske, opløsning

Klar, farveløs opløsning uden synlige partikler.

pH: 3,0-3,8.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

* Forebyggelse og behandling af postoperativ kvalme og opkastning (PONV) hos voksne og, som andenlinjebehandling, hos børn (2 til 11 år) og unge (12 til 18 år).
* Forebyggelse af kvalme og opkastning induceret af morfin og derivater under postoperativ patientstyret analgesi (PCA) hos voksne.

Der skal træffes visse forholdsregler ved administration af droperidol: Se pkt. 4.2, 4.3 og 4.4.

**4.2 Dosering og administration**

**Dosering**

Forebyggelse og behandling af postoperativ kvalme og opkastning (PONV)

*Voksne:* 0,625 mg til 1,25 mg (1,25 til 2,5 ml).

*Ældre (over 65 år):* 0,625 mg (1,25 ml).

*Nedsat nyre-/leverfunktion:* 0,625 mg (1,25 ml).

*Børn (2 til 11 år) og unge (12 til 18 år):* 10 til 50 mikrogram/kg (op til maksimalt 1,25 mg).

*Børn (under 2 år):* Anbefales ikke.

Til forebyggelse af PONV er antiemetika indiceret til patienter med moderat og høj risiko. Risikoen skal vurderes ved hjælp af accepterede standardskalaer eller -scorer som eksempelvis modificeret APFEL-score.

Administration af Droperidol "Sintetica" anbefales 30 minutter før, operationen forventes afsluttet. Gentagen dosering kan gives hver 6. time efter behov.

Hos voksne kan forebyggelse af tidlig opkastning og sen kvalme forbedres med doser over 0,75 mg, som dog ikke må overstige 1,25 mg.

Hos voksne og børn er højere doser forbundet med en øget risiko for sedation og døsighed.

Forebyggelse af kvalme og opkastning induceret af morfin og derivater under postoperativ patientstyret analgesi (PCA)

*Voksne:* 15 til 50 mikrogram droperidol pr. mg morfin op til en maksimal daglig dosis på 5 mg droperidol.

*Ældre (over 65 år), nedsat nyre- og leverfunktion:* Ingen tilgængelige data i PCA.

*Børn (2 til 11 år) og unge (12 til 18 år):* Ikke indiceret i PCA.

For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

Der skal træffes visse forholdsregler ved administration af droperidol: Se pkt. 4.2, 4.3 og 4.4.

**Administration**

Til intravenøs anvendelse. Administreres langsomt (hypotonisk opløsning).

**4.3 Kontraindikationer**

Droperidol "Sintetica" er kontraindiceret hos patienter med:

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Overfølsomhed over for butyrophenoner.
* Kendt eller formodet forlænget QT-interval (QTc på > 450 msek. hos kvinder og > 440 msek. hos mænd). Dette gælder også patienter med medfødt langt QT-interval, patienter med medfødt forlænget QT i familieanamnesen og patienter, som modtager samtidig behandling med lægemidler med en kendt risiko for *torsades de pointes* som følge af forlænget QT (se pkt. 4.5).
* Hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi.
* Bradykardi (< 55 hjerteslag pr. minut).
* Kendt samtidig behandling, som medfører bradykardi.
* Fæokromocytom.
* Komatøse tilstande.
* Parkinsons sygdom.
* Alvorlig depression.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Centralnervesystem

Droperidol kan forstærke CNS-depression, som er forårsaget af andre CNS-deprimerende lægemidler. Alle patienter, som får anæstesi, og som behandles med stærke CNS-deprimerende lægemidler, eller som viser symptomer på CNS-depression, skal overvåges nøje ved kontinueret pulsoximetri.

Samtidig brug af metoclopramid og andre neuroleptika kan forøge ekstrapyramidale symptomer og bør undgås (se pkt. 4.5).

Skal anvendes med forsigtighed til patienter med epilepsi (eller epilepsi i anamnesen) og lidelser, der prædisponerer for epilepsi eller kramper.

Kardiovaskulært system

Der er observeret mild til moderat hypotension og enkelte tilfælde af (refleks-) takykardi efter administration af droperidol. Denne reaktion mindskes sædvanligvis spontant. Hvis hypotensionen er vedvarende, skal mulig hypovolæmi overvejes, og der skal administreres passende væskeerstatning.

Patienter, som har eller formodes at have, følgende risikofaktorer for hjertearytmi, skal evalueres grundigt før administration af droperidol:

* Signifikant hjertesygdom i anamnesen, herunder alvorlig ventrikelarytmi, atrioventrikulært blok af 2. eller 3. grad, sinusknudedysfunktion, kongestivt hjertesvigt, iskæmisk hjertesygdom samt venstre-ventrikel-hypertrofi
* Pludselige dødsfald i familien
* Nyresvigt (især hos patienter i kronisk dialysebehandling)
* Signifikant kronisk obstruktiv lungesygdom og respirationssvigt
* Risikofaktorer for elektrolytforstyrrelser, der ses hos patienter, som tager laksativer, glukokortikoider, diuretika, som øger udskillelsen af kalium, i forbindelse med akut administration af insulin eller hos patienter med langvarig opkastning og/eller diarré.

Patienter med risiko for hjertearytmi skal have vurderet serumelektrolytter og kreatininniveauer, og forlænget QT skal udelukkes før administration af droperidol.

Der bør foretages pulsoximetri og kontinuerlig EKG hos patienter med identificeret eller formodet risiko for ventrikulær arytmi, som skal fortsættes i 30 minutter efter én intravenøs administration.

Generelt

For at forhindre forlænget QT skal der udvises forsigtighed, når patienterne tager lægemidler, der sandsynligvis vil inducere elektrolytubalance (hypokalæmi og/eller hypomagnesiæmi), f.eks. diuretika, som øger udskillelsen af kalium, laksativer og glukokortikoider.

Stoffer, som hæmmer aktiviteten af cytochrome P450 iso-enzymer (CYP) CYP1A2, CYP3A4 eller begge, kan sænke metaboliseringshastigheden for droperidol og forlænge stoffets farmakologiske virkning. Der bør derfor udvises forsigtighed, hvis droperidol gives samtidigt med stærke CYP1A2- og CYP3A4-hæmmere (se pkt. 4.5).

Patienter, som har eller formodes at have et alkoholmisbrug eller et nyligt højt alkoholindtag i anamnesen, skal vurderes omhyggeligt, før droperidol administreres.

Ved uforklaret hypertermi er det særdeles vigtigt, at behandlingen afbrydes, da dette tegn kan udgøre et af elementerne i malignt neuroleptikasyndrom.

Der er indberettet tilfælde af venøs tromboemboli (VTE) ved brug sammen med antipsykotiske lægemidler. Eftersom patienter, der behandles med antipsykotika, ofte har erhvervede risikofaktorer for VTE, skal alle risikofaktorer for VTE identificeres før og under behandling med Droperidol "Sintetica", og der skal træffes forebyggende foranstaltninger.

Dosen skal reduceres hos ældre (over 65 år) og patienter med nedsat nyre- og leverfunktion (se pkt. 4.2).

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Kontraindiceret til samtidig anvendelse

Lægemidler, som man ved forårsager *torsades de pointes* som følge af forlænget QT, må ikke administreres samtidigt med droperidol. Det gælder for eksempel:

* antiarytmika i klasse IA, f.eks. quinidin, disopyramid, procainamid
* antiarytmika i klasse III, f.eks. amiodaron, sotalol
* makrolid-antibiotika, f.eks. azithromycin, erythromycin, clarithromycin
* fluoroquinolon-antibiotika, f.eks. sparfloxacin
* antihistaminer, f.eks. astemizol, terfenadin
* antidepressiva (f.eks. amitriptylin)
* visse tetracykliske antidepressiva (f.eks. maprotilin)
* visse antipsykotiske lægemidler (f.eks. amisulprid, chlorpromazin, haloperidol, melperon, phenothiaziner, pimozid, thioridazin, sulpirid, sertindol, tiaprid)
* SSRI-præparater (f.eks. fluoxetin, sertralin, fluvoxamin);
* midler mod malaria, f.eks. chloroquin, halofantrin
* cisaprid, domperidon, metadon, pentamidin, tacrolimus, tamoxifen og vincamin

Samtidig brug af lægemidler, som inducerer ekstrapyramidale symptomer, f.eks. metoclopramid og andre neuroleptika, kan medføre øget forekomst af disse symptomer og bør derfor undgås.

Indtagelse af alkoholholdige drikke og alkoholholdig medicin bør undgås.

Der bør udvises forsigtighed ved samtidig brug med anden medicin

Der bør udvises forsigtighed, når droperidol bruges sammen med anden medicin, som man ved forlænger QT-intervallet.

For at reducere risikoen for forlænget QT skal der udvises forsigtighed, når patienterne tager lægemidler, der sandsynligvis vil inducere elektrolytubalance (hypokalæmi og/eller hypomagnesiæmi), f.eks. diuretika, som øger udskillelsen af kalium, laksativer og glukokortikoider.

Droperidol kan forstærke virkningen af sedativer (barbiturater, benzodiazepiner, morfinderivater). Det samme gælder for antihypertensive stoffer, der kan resultere i ortostatisk hypotension. Som det er tilfældet for andre sedativer, kan droperidol forstærke respirationsdepression forårsaget af opioider.

Da droperidol blokerer dopaminreceptorerne kan det hæmme virkningen af dopaminagonister som f.eks. bromocriptin, lisurid og L-dopa.

Stoffer, som hæmmer aktiviteten af cytochrome P450 iso-enzymer (CYP) CYP1A2, CYP3A4 eller begge, kan sænke metaboliseringshastigheden for droperidol og forlænge stoffets farmakologiske virkning. Der bør derfor udvises forsigtighed, hvis droperidol gives samtidigt med CYP1A2-hæmmere (f.eks. ciprofloxacin, ticlopidin), CYP3A4-hæmmere (f.eks. diltiazem, erythromycin, fluconazol, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, verapamil) eller begge (f.eks. cimetidin, mibefradil).

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

En begrænset mængde kliniske data har vist, at der ikke er nogen forøget risiko for misdannelser.

Der er ikke påvist en teratogen effekt af droperidol hos rotter. Dyrestudier er utilstrækkelige, når det gælder virkningen på graviditet, embryo-/fosterudvikling, fødsel eller postnatal udvikling.

Hos nyfødte børn af mødre, der har gennemgået langvarig behandling og har modtaget høje doser af neuroleptika, er der beskrevet midlertidige ekstrapyramidale neurologiske forstyrrelser.

I praksis foretrækkes det for en sikkerheds skyld ikke at administrere droperidol under graviditet. Hvis administration er nødvendig sent i graviditeten, anbefales det at monitorere den nyfødtes neurologiske funktioner.

Amning

Man ved, at neuroleptika af typen butyrophenon udskilles i brystmælk. Behandling med droperidol bør begrænses til én administration. Gentagen administration anbefales ikke.

Fertilitet

Der var ingen effekt af droperidol på fertiliteten i studier i han- og hunrotter (se pkt. 5.3). Den kliniske effekt af droperidol på fertilitet er ikke fastlagt.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Mærkning.

Droperidol påvirker i væsentlig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienterne må ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner i 24 timer efter administration af droperidol.

**4.8 Bivirkninger**

De hyppigst indberettede bivirkninger fra klinisk erfaring er døsighed og sedation. Dertil er der mindre hyppigt indberettet hypotension, hjertearytmi, malignt neuroleptikasyndrom (NMS) og symptomer knyttet til NMS samt bevægelsesforstyrrelser som f.eks. dyskinesi, og desuden er der forekommet tilfælde af angst eller ophidselse.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **System-organklasse** | **Almindelig >\_ ≥1/100 til < 1/10** | **Ikke almindelig ≥1/1.000 til < 1/100** | **Sjælden ≥1/10.000 til < 1/1.000** | **Meget sjælden < 1/10.000** | **Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)** |
| Blod og lymfesystem |  |  |  | Bloddyskrasi |  |
| Immunsystemet |  |  | Anafylaktisk reaktion; angioneurotisk ødem; overfølsomhed |  |  |
| Metabolisme og ernæring |  |  |  |  | Uhensigtsmæssig antidiuretisk hormonudskillelse |
| Psykiatriske tilstande |  | Angst; rastløshed/akatisi | Forvirringstilstande; ophidselse | Dysfori | Hallucinationer |
| Nervesystemet | Døsighed | Dystoni; okulogyration |  | Ekstrapyramidale forstyrrelser; kramper; rysten | Epileptiske anfald; Parkinsons sygdom; psykomotorisk hyperaktivitet; koma |
| Hjerte |  | Takykardi; svimmelhed | Hjertearytmi, herunder ventrikelarytmi | Hjertestop; torsade de pointes; EKG forlænget QT |  |
| Vaskulære sygdomme | Hypotension |  |  |  | Synkope |
| Luftveje, thorax og mediastinum |  |  |  |  | Bronchospasme; laryngospasme |
| Hud og subkutane system |  |  | Udslæt |  |  |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet |  |  | Malignt neuroleptikasyndrom (NMS) | Pludselig død |  |

Der er indberettet få tilfælde af symptomer, som potentielt er knyttet til NMS: ændringer i kropstemperatur, stivhed og feber. Der er set en ændring i mental status med forvirring eller ophidselse samt ændring i bevidsthedsniveau. Autonom ustabilitet kan manifestere sig som takykardi, udsving i blodtryk, kraftig svedafsondring/kraftigt spytflåd og rysten. I ekstreme tilfælde kan NMS medføre koma eller nyreproblemer og/eller hepatobiliære problemer.

Enkeltstående tilfælde af amenoré, galaktoré, gynækomasti, hyperprolaktinæmi, oligomenoré og neonatalt abstinenssyndrom er blevet knyttet til langvarig eksponering i psykiatriske indikationer.

Der er indberettet tilfælde af venøs tromboemboli, herunder tilfælde af lungeemboli og tilfælde af dyb venetrobose i forbindelse med antipsykotiske lægemidler – med ukendt hyppighed.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Symptomer

Tegnene på overdosering med droperidol er forlængelse af lægemidlets farmakologiske virkninger.

Symptomerne på utilsigtet overdosering er følelsesmæssig indifferens med overgang til søvn, i nogle tilfælde i tilknytning til lavere blodtryk.

Ved højere doser eller hos sensitive patienter kan der forekomme ekstrapyramidale forstyrrelser (spytflåd, unormale bevægelser, i nogle tilfælde muskelstivhed). Kramper kan forekomme ved toksiske doser.

Der er indberettet sjældne tilfælde af forlænget QT-interval, ventrikelarytmi og pludselig død.

Behandling

Der findes ingen kendt modgift. Når der forekommer ekstrapyramidale reaktioner, bør der dog administreres antikolinergika.

Patienter, der har fået en overdosis droperidol, skal monitoreres nøje for tegn på forlænget QT-interval.

Der skal tages højde for faktorer, som prædisponerer for *torsades de pointes*, f.eks. elektrolytforstyrrelser (især hypokalæmi eller hypomagnesæmi) og brakdykardi.

Udtalt hypotension skal behandles ved at øge cirkulationsvolumenet samt ved at træffe andre passende foranstaltninger. Luftvejene skal holdes fri, og der skal opretholdes en tilstrækkelig iltning. Luftvejs- eller endotrachealintubation kan være indiceret.

Hvis det er nødvendigt, skal patienten observeres høje i 24 timer eller længere. Kropsvarme og et tilstrækkeligt væskeindtag skal opretholdes.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Butyrophenonderivater, ATC-kode: N05AD08.

Virkningsmekanisme

Droperidol er et butyrophenon-neuroleptikum. Dets farmakologiske profil er især kendetegnet af dopaminblokering og svage α1-adrenolytiske effekter. Droperidol har ingen antikolinerg og antihistamin aktivitet.

Droperidols hæmmende virkning på dopaminerge receptorer i triggerzonen for chemoreceptorer i area postrema giver lægemidlet en potent antiemetisk virkning, som især er nyttig til forebyggelse og behandling af postoperativ kvalme og opkastning og/eller kvalme og opkastning induceret af opioide analgetika.

Farmakodynamisk virkning

Ved en dosis på 0,15 mg/kg inducerer droperidol et fald i gennemsnitsblodtrykket (MBP) som følge af et fald i hjertets minutvolumen i en første fase og derefter på grund af et fald i preload. Disse ændringer forekommer uafhængigt af eventuelle forandringer i den myokardielle kontraktion eller den vaskulære modstand. Droperidol påvirker ikke den myokardielle kontraktion eller hjertefrekvensen og har derfor ingen negativ inotrop effekt. Dets svage α1-adrenerge blok kan forårsage en mindre hypotension og en lavere perifer vaskulær modstand og kan sænke pulmonalarterietrykket (især hvis dette er unormalt højt). Det kan også reducere forekomsten af epinephrin-induceret arytmi, men det forhindrer ikke andre typer hjertearytmi.

Klinisk virkning og sikkerhed

*PONV*

I en systematisk gennemgang af 222 studier om forebyggelse af PONV blev risikoen for PONV reduceret sammenlignet med placebo med RR (95 % konfidensinterval) 0,65 (0,60-0,71) for kvalme, 0,65 (0,61-0,70) for opkastning og med 0,62 (0,58-0,67) for både kvalme og opkastning.

I en kombineret analyse af 2061 PONV-patienter med høj risiko var 1,25 mg droperidol mere effektivt end 4 mg ondansetron eller 0,625 mg droperidol til forebyggelse af kvalme (p<0,05; ingen kvalme hhv. 43 %, 29 %, 29 %), til forebyggelse af opkastning (komplet reaktion 0-24 t, 56 %, 53 %, 48 %) samt til reduktion af behovet for anfaldsbrydende medicin (*rescue medication)* (26 %, 34 %, 32 %).

*Monoterapi*

I et meta-analysestudie undersøgtes data fra 74 kliniske forsøg med deltagelse af 5351 patienter, som modtog 24 forskellige behandlingsforløb med droperidol, og 3372 patienter, som modtog placebo, eller som ikke modtog behandling. Forekomsten af tidlig (0-6 timer) og sen PONV (0-24 timer) hos voksne og børn blev analyseret (se tabellen).

Tidlige og sene udfald efter droperidol sammenlignet med placebo eller ingen behandling.

De viste procenttal angiver forekomsten af kvalme eller opkastning

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Parameter | DroperidolGennemsnit (variation) i % | Placebo/ingen behandlingGennemsnit (variation) i % |
| Tidligt udfald (0-6 timer) | Kvalme | 16 (3-41) | 33 (15-80) |
| Opkastning | 14 (0-56) | 29 (6-86) |
| Sent udfald (0-24 timer) | Kvalme | 45 (1-86) | 58 (11-96) |
| Opkastning | 28 (4-83) | 46 (12-97) |

Droperidol var mere virkningsfuld end placebo eller ingen behandling til forebyggelse af PONV hos voksne og børn.

*Kombinationsbehandling*

I et randomiseret studie med deltagelse af 4123 patienter vurderedes virkningen af enkelt og kombineret antiemetisk intervention hos patienter med høj risiko for PONV. Behandlingen bestod af 1,25 mg droperidol eller ingen droperidol; 4 mg ondansetron eller ingen ondansetron; 4 mg dexamethason eller ingen dexamethason.

Tilføjelse af yderligere antiemetika reducerede forekomsten af PONV svarende til en reduktion på ca. 26 % af den relative risiko for kvalme og opkastning for hvert yderligere anvendt antiemetikum. Alle de testede antiemetika var lige effektive.

*PCA*

Der blev foretaget en systematisk gennemgang af 14 studier med deltagelse af 1117 patienter, som modtog PCA.

Droperidol blev brugt i 6 studier med en dosisvariation på 0,017-0,17 mg/mg morfin; 0,017-0,33 mg/bolus. Forekomsten af emetiske hændelser hos patienter, som fik placebo, var 66 % sammenlignet med 30 % for patienter, som fik droperidol.

*QTc*

I et placebokontrolleret studie identificeredes ved behandling med droperidol et forlænget QT-interval ved 3-6 min. efter administration af 0,625 og 1,25 mg droperidol (hhv. 15 ± 40 og 22 ± 41 msek.), men disse ændringer afveg ikke signifikant fra placebo (12 ± 35 msek.). Der var ingen statistisk signifikante forskelle sammenlignet med placebo hos det antal patienter, som havde et mere end 10 % forlænget QTc. I et andet studie med 0,75 mg intravenøs droperidol og 4 mg ondansetron identificeredes en signifikant forlængelse af QTc-intervallet (17 ± 9 msek. for droperidol, 20 ± 13 msek. for ondansetron), hvor QTc-intervallet var signifikant lavere efter det 90. minut.

Et studie, som undersøgte kombinationen af ondansetron (4 mg) og droperidol (1 mg), viste, at begge lægemidler forøgede QTc-intervallet separat (17 ± 10 msek. for ondansetron, 25 ± 8 msek. for droperidol), men der var ingen additiv effekt, da de blev givet sammen (28 ± 10 msek.).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Virkningen af én intravenøs dosis indtræder 2-3 minutter efter administration. De beroligende og sedative effekter varer ofte i 2 til 4 timer, men opmærksomheden kan være påvirket i op til 12 timer.

Fordeling

Efter intravenøs administration falder plasmakoncentrationerne hurtigt i de første 15 minutter. Dette er en metabolismeuafhængig omfordeling af lægemidlet. Proteinbindingen i plasma er på 85-90 %. Fordelingsvolumenet er ca. 1,5 l/kg.

Biotransformation

Droperidol metaboliseres i høj grad i leveren og gennemgår oxidering, dealkylering, demetylering og hydroxylering af cytochrome P450-isoenzymer 1A2 og 3A4 samt i mindre grad af 2C19. Metabolitterne har ingen neuroleptisk aktivitet.

Elimination

Elimination sker først og fremmest via metabolisme; 75 % udskilles via nyrerne. Kun 1 % af det aktive stof udskilles uændret i urinen og 11 % i fæces. Plasmaclearance er 0,8 (0,4-1,8) l/min. Eliminationshalveringstiden (t½ß) er 134 ± 13 min.

Lægemiddelinteraktioner

Et studie, der kombinerer ondansetron (4 mg) og droperidol (1 mg), viste, at der ikke var nogen farmakokinetisk interaktion mellem de to lægemidler, når de blev administreret sammen.

Pædiatrisk population

I et studie med deltagelse af 12 børn (i alderen 3,5 til 12 år) var de rapporterede værdier for fordelingsvolumen og clearance lavere end for den voksne population (hhv. 0,58 ± 0,29 l/kg og 4,66 ± 2,28 ml/kg\*min.) og faldt parallelt. Eliminationshalveringstiden (101,5 ± 26,4 min.) svarede til værdien for voksne.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af toksicitet ved gentagne doser, genotoksicitet samt reproduktionstoksicitet. Et studie med oral droperidol hos rotter viste ingen hæmning af fertiliteten hos hanner eller hunner ved op til 20 gange den maksimale humane dosis.

Elektrofysiologiske *in vitro-* og *in vivo-*studier indikerer en samlet risiko for, at droperidol forlænger QT-intervallet hos mennesker.

Hos mennesker er den fri peak-plasmakoncentration ca. 4 gange højere til 25 gange lavere end de droperidol-koncentrationer, der påvirker de endpoints, som blev studeret i de forskellige *in vitro-* og *in vivo-*testsystemer, som er brugt til at vurdere dette lægemiddels påvirkning af hjertets repolarisering. Plasmaniveauerne falder med ca. én "order of magnitude" over de første tyve minutter efter administration.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

(s)-mælkesyre (også til regulering af pH)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Uforligelig med barbiturater.

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

**6.3 Opbevaringstid**

Uåbnet: 3 år.

Efter anbrud

Skal bruges omgående.

Efter fortynding

Kemisk og fysisk stabilitet under brug for 5 mg droperidol sammen med 100 mg morfinsulfat i 50 ml 0,9 % natriumchlorid er påvist i en plastiksprøjte i op til 14 dage ved 25 °C samt ved 2-8 °C. Fra et mikrobiologisk synspunkt skal det fortyndede produkt bruges omgående. Hvis det ikke bruges omgående, er brugsopbevaringstiden og -betingelserne før brug brugerens ansvar og vil normalt ikke overstige 24 timer ved 2-8 ℃, medmindre fortynding er sket under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Opbevaringsforhold efter anbrud/fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Brun glasampul med 2,5 ml injektionsvæske, opløsning.

Pakningsstørrelser: 10 ampuller.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Kun til engangsbrug. Ubrugt indhold skal kasseres.

Opløsningen skal kontrolleres visuelt før brug. Kun klare og farveløse opløsninger uden synlige partikler må bruges.

Til brug i PCA: Træk Droperidol "Sintetica" og morfin op i en sprøjte og tilsæt 0,9 % natriumchlorid op til volumenet.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sintetica GmbH

Albersloher Weg 11

48155 Münster

Tyskland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

67275

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

8. september 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-