

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Dipidolor 10 mg/ml solution injectable

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Une ampoule de Dipidolor contient 10 mg de piritramide par ml.  
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Dipidolor est indiqué pour les situations dans lesquelles on utilise un morphinomimétique injectable, notamment pour combattre la douleur aiguë (colique néphrétique et colique biliaire), la douleur pré-, per- et postopératoire, ainsi que dans d'autres états s'accompagnant d'une douleur intense, telle que la douleur liée à une néoplasie ou la douleur liée à un traumatisme.

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

##### Posologie

##### *Adultes*

En cas de douleur aiguë ou en prémédication, une injection intramusculaire de 0,2 à 0,3 mg par kg de poids corporel (15 à 20 mg/adulte) suffit généralement.

Lors de l'induction de l'anesthésie, on peut injecter une dose de 0,2 à 0,3 mg par kg de poids corporel (doses plus élevées pour certaines techniques).

Selon le type d'anesthésie et l'analgésie souhaitée, on peut encore injecter de façon répétée en phase peropératoire des doses intraveineuses de 0,1 à 0,4 mg par kg de poids corporel (ou d'une manière continue en perfusion).

Pour l'analgésie en phase postopératoire il faut tenir compte de l'intensité de la douleur, de l'âge et de l'état général du patient, et éventuellement des analgésiques et autres médicaments induisant une dépression bulbaire, administrés en phase peropératoire. On injecte généralement par voie intramusculaire 0,2 à 0,3 mg par kg de poids corporel; cela revient en moyenne à 2 ml (20 mg) pour un patient adulte. On ne procédera à des administrations supplémentaires qu'en cas de douleur.

Dose journalière maximale: En raison du mécanisme de tolérance (ce qui vaut également pour la dépression respiratoire) la dose journalière maximale peut varier. Chez le patient "non tolérant", la dose journalière maximale est de 80 mg (répartie en 4 administrations) par 24 heures.

##### *Population pédiatrique*

On peut également administrer Dipidolor aux enfants de tous âges. La dose est alors de 0,05-0,2 mg/kg (ou 1-4 mg par 20 kg) dans le cas d'une administration intramusculaire ou sous-cutanée ou de 0,05-0,1 mg/kg (ou 1-2 mg par 20 kg) dans le cas d'une administration intraveineuse et peut être administrée au maximum 3 à 4 fois par 24 heures.

Une étude réalisée sur des nouveau-nés, des nourrissons et des jeunes enfants de moins de 5 ans a fourni des informations pharmacocinétiques limitées. Les nouveau-nés respirant spontanément sont

particulièrement exposés à un risque de dépression respiratoire, car ces données disponibles suggèrent que la demi-vie d'élimination est prolongée et la clairance réduite dans ce groupe d'âge (voir rubrique 5.2, *Populations particulières – Patients pédiatriques*).

#### *Patients âgés*

Une réduction de la dose initiale peut être nécessaire chez les patients âgés (métabolisation plus lente). La dose doit être limitée à 10 mg par administration et peut être administrée au maximum 4 fois par 24 heures.

#### *Groupes de patients spéciaux*

Une réduction de la dose initiale peut aussi être nécessaire dans les cas suivants :

- chez les patients ayant déjà reçu une médication qui exerce une activité dépressive sur la respiration (p.ex. morphinomimétiques en prémédication, hypnotiques à longue durée d'action (barbituriques, certaines benzodiazépines));
- chez les patients ayant une réserve respiratoire diminuée;
- chez les patients cachectiques ou affaiblis ;
- chez les patients ayant une diminution de la fonction hépatique ou rénale. On réduira la dose selon le degré de l'insuffisance et la quantité de protéines plasmatiques. Pratiquement, on peut commencer par une demi-dose (10 mg/adulte), qui peut ensuite être adaptée d'après l'analgésie obtenue ou l'inhibition de la respiration causée (p.ex. un rythme respiratoire inférieur à 10 inspirations par minute constitue un paramètre clinique applicable pour la dépression respiratoire).

Une adaptation de la dose dépendra :

- de l'analgésie obtenue;
- de l'incidence des événements indésirables (p.ex. fréquence respiratoire de moins de 10 fois par minute).

#### Important:

- Les augmentations de la dose de Dipidolor doivent être effectuées avec prudence pour éviter toute accumulation du piritramide, ce qui pourrait augmenter le risque de dépression respiratoire. Il peut s'écouler jusqu'à 24 heures avant que le patient ne ressente l'effet analgésique complet de la dose administrée de Dipidolor.
- Afin d'éviter toute dépendance physique et psychique, on fera en sorte que la durée du traitement soit la plus courte possible.
- Comme dose d'entretien, une dose suffisamment élevée doit être administrée mais il faut en même temps s'efforcer de donner la dose la plus faible possible qui procure une analgésie suffisante dans un cas bien déterminé. Lors du traitement de la **douleur chronique**, il est recommandé d'administrer la dose selon un schéma horaire fixe.

#### Mode d'administration

Dipidolor peut être injecté par voie intramusculaire, sous-cutanée ou intraveineuse. Compte tenu de l'activité déprimant la respiration, propre à tous les morphinomimétiques, l'administration I.V. de Dipidolor est réservée à des fins anesthésiques.

Dipidolor est réservé à un usage hospitalier.

### **4.3 Contre-indications**

Dipidolor est contre-indiqué dans les cas suivants :

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- dépression respiratoire existante, alcoolisme aigu, traumatismes crâniens et cérébraux, coma et états s'accompagnant d'une pression intracrânienne accrue (applicable en particulier lorsque Dipidolor est utilisé en dehors de l'anesthésie).
- l'administration concomitante d'inhibiteurs de la MAO (jusqu'à 14 jours après l'arrêt de ces derniers) ; (voir rubrique 4.5).

- un syndrome de douleur abdominale d'origine inconnue (sauf, naturellement, si Dipidolor est utilisé en phase préopératoire).
- Dipidolor ne peut pas être administré à la mère lors de la période d'allaitement. Si l'administration de Dipidolor à la mère est nécessaire, l'allaitement doit être arrêté (voir rubrique 4.6).

#### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Dipidolor est soumis aux dispositions légales relatives aux stupéfiants.

Comme dans le cas d'autres opiacés, lors de l'utilisation de Dipidolor, les patients peuvent présenter une dépression du système nerveux central et/ou de la respiration, y compris un arrêt respiratoire ou une insuffisance respiratoire.

Un antagoniste des récepteurs aux opiacés de type mu doit toujours être disponible. L'administration répétée d'un antagoniste peut être requise en raison de la longue durée d'action de Dipidolor.

Après l'administration de Dipidolor, une hypotension peut survenir. Cet effet peut être renforcé chez les patients hypovolémiques ou lors de l'utilisation concomitante de médicaments sédatifs.

Dipidolor doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des troubles convulsifs.

La prudence est conseillée en cas d'hypothyroïdie, d'insuffisance adrénocorticoïde, d'hypertrophie de la prostate et de choc, ou lorsque le patient prend d'autres substances qui dépriment le système nerveux central (p.ex. alcool, barbituriques, hypnotiques, certaines benzodiazépines, etc.).

La prudence est de rigueur lors de l'administration à des patients souffrant de bradyarythmie car Dipidolor peut provoquer une bradycardie. Chez ces patients, il est nécessaire de commencer par une dose réduite et d'en assurer un suivi rigoureux durant la titration de la dose.

La prudence est également requise en cas d'administration aux patients cachectiques, affaiblis ou âgés, aux patients présentant une diminution de la fonction hépatique ou rénale ou une réserve respiratoire diminuée. Chez ces patients, il convient d'instaurer le traitement à une dose réduite et ces patients doivent être étroitement surveillés lors de l'augmentation progressive de la dose (voir rubrique 4.2).

Comme avec d'autres opiacés, les patients peuvent développer une dépendance physique et psychique à Dipidolor; le risque de dépendance augmente généralement avec la durée de l'exposition et avec la dose. En cas d'utilisation prolongée, il pourra s'avérer nécessaire d'administrer une dose plus élevée du médicament pour obtenir le même effet analgésique (tolérance).

Lorsque le médicament est arrêté ou remplacé par un opiacé moins puissant ou lors de l'administration d'un antagoniste, il peut apparaître un syndrome de sevrage. Les symptômes incluent : troubles de l'équilibre, tremblements et anxiété, vomissements, diarrhée et/ou augmentation de la tension artérielle.

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

##### **Dépresseurs du système nerveux central (SNC)**

Les dépresseurs du SNC, comme les barbituriques, les benzodiazépines, les neuroleptiques, les dérivés des phénothiazines, les anesthésiques généraux ainsi que d'autres hypnotiques non sélectifs et les dépresseurs non sélectifs du SNC (p. ex. l'alcool) peuvent potentialiser l'effet dépresseur respiratoire des opioïdes (y compris celui de Dipidolor), par le biais de différents mécanismes. Lorsqu'un tel agent dépresseur du SNC est administré à un patient, la dose de Dipidolor doit être réduite. Chez les patients en respiration spontanée, l'utilisation concomitante de Dipidolor peut augmenter le risque de dépression respiratoire, de sédation profonde, de coma et de décès.

Après l'administration du Dipidolor, la dose des autres déprimeurs du SNC sera réduite à la plus faible dose efficace. Cette mesure est particulièrement importante après une chirurgie, car l'analgésie profonde s'accompagne d'une dépression respiratoire prononcée qui peut persister ou réapparaître au cours de la période postopératoire. L'administration d'un déprimeur du SNC, tel qu'une benzodiazépine, au cours de cette période pourrait augmenter le risque de dépression respiratoire de façon disproportionnée.

#### **Médicaments sérotoninergiques**

L'administration concomitante de Dipidolor et d'un agent sérotoninergique, tel qu'un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS), un inhibiteur de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) ou un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO), peut augmenter le risque de syndrome sérotoninergique, une affection pouvant menacer le pronostic vital.

#### **Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)**

L'administration concomitante d'inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) peut induire une stimulation paroxystique du système nerveux central et une hypertension. Dès lors, le traitement par IMAO doit être arrêté au moins 14 jours avant l'instauration du traitement par Dipidolor.

#### **Inhibiteurs du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4)**

Le piritramide est largement métabolisé, principalement par le CYP3A4. Les simulations de l'administration concomitante de Dipidolor et d'inhibiteurs du CYP3A4 suggèrent que cette association pourrait induire une augmentation d'un facteur 4 des concentrations de piritramide chez l'adulte et une augmentation d'un facteur 6 chez l'enfant (voir rubrique 5.2). Le risque de dépression respiratoire associé à l'utilisation concomitante d'inhibiteurs du CYP3A4 peut être augmenté. Il peut s'avérer nécessaire de réduire la dose initiale de Dipidolor. Les augmentations de dose doivent s'effectuer avec prudence (voir rubrique 4.2).

### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

#### Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation du piritramide chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas livré de données suffisantes pour permettre de tirer des conclusions sur la toxicité pour la reproduction (voir rubrique 5.3). Les risques potentiels sont inconnus. Dipidolor n'est pas recommandé pendant la grossesse sauf si son utilisation est absolument nécessaire.

Il est impossible d'exclure l'éventualité d'une dépendance et d'un syndrome de sevrage chez le nouveau-né après la naissance dans le cas d'une utilisation chronique pendant la grossesse. L'embryon (ou le fœtus) peut également développer une dépendance et donc aussi un syndrome de sevrage. Ce dernier peut conduire à une naissance précoce ou à la mort du fœtus. Il est dès lors recommandé de maintenir sous surveillance la femme enceinte dépendante par une administration régulière de Dipidolor ou d'un autre opiacé de remplacement. Ce n'est qu'après l'accouchement qu'une cure de désintoxication de la mère et de l'enfant pourra débuter.

#### Allaitement

On ne sait pas si le piritramide/ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. On connaît cependant d'autres opiacés qui passent dans le lait maternel. Un risque pour le nourrisson ne peut être exclu. Dipidolor est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3).

#### Fertilité

Il n'existe pas de données sur les effets du piritramide sur la fertilité.

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

Dipidolor peut causer une sédation. Par conséquent, il est recommandé aux patients de s'abstenir de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines durant au moins 24 heures après l'administration de Dipidolor.

#### **4.8 Effets indésirables**

La sécurité de Dipidolor a été évaluée chez 526 patients dans 7 études cliniques au cours desquelles Dipidolor a été administré au moins une fois sous forme d'injection intramusculaire à la dose de 15 mg pour le traitement de la douleur aiguë.

Sur la base de données de sécurité compilées provenant de ces essais cliniques, les effets indésirables mentionnés le plus fréquemment (avec l'incidence en %) ont été : accélération des battements cardiaques (15,0%), hypotension (13,1%) et stupeur (9,9%).

Le tableau suivant donne la liste des effets indésirables, y compris ceux mentionnés ci-dessus, qui ont été signalés lors de l'utilisation de Dipidolor dans les essais cliniques ou au cours de l'expérience acquise après la commercialisation.

Les catégories de fréquence affichées font usage de la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10.000$  à  $< 1/1000$ ) ; très rare ( $< 1/10.000$ ) et non connu (la fréquence ne peut pas être déterminée sur la base des données disponibles provenant des études cliniques).

Système/classe d'organes	Effets indésirables			
	Catégorie de fréquence			
	Très fréquent (≥1/10)	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Peu fréquent (≥1/1000 à <1/100)	Non connu
<b>Affections du système immunitaire</b>				Anaphylaxie, choc anaphylactique
<b>Affections psychiatriques</b>			Dépendance	Syndrome de sevrage
<b>Affections du système nerveux</b>		Stupeur, vertige, somnolence	Céphalée	Perte de connaissance
<b>Affections oculaires</b>				Myosis
<b>Affections cardiaques</b>				Bradycardie, bradyarythmie, cyanose
<b>Affections vasculaires</b>			Hypotension	
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>				Arrêt respiratoire, insuffisance respiratoire, état de mal asthmatique, bronchospasme, dyspnée
<b>Affections gastro-intestinales</b>		Nausée, vomissements, haut-le-cœur		
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>		Pâleur	Hyperhidrose	Dermatite allergique, prurit
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>				Réactions au site d'injection
<b>Examens</b>	Accélération des battements cardiaques, hypotension		Diminution de la fréquence respiratoire	

Chez 0,4% des sujets dans les études cliniques, il s'est avéré nécessaire de neutraliser l'activité opiacée.

Comme avec d'autres opiacés, les patients recevant Dipidolor peuvent éprouver une inhibition de la motilité gastro-intestinale susceptible de provoquer une constipation.

#### 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

#### **Belgique**

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

Avenue Galilée 5/03 1210 BRUXELLES	Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Madou
---------------------------------------	---

Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)

e-mail: [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be)

#### **Luxembourg**

Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments

Villa Louvigny – Allée Marconi

L-2120 Luxembourg

Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>

### **4.9 Surdosage**

#### *Symptômes :*

Le surdosage de Dipidolor se manifeste par une extension de ses activités pharmacologiques. Selon la sensibilité individuelle, le tableau clinique sera principalement déterminé par l'intensité de la dépression respiratoire allant de la bradypnée à l'apnée.

#### *Traitement :*

Ces symptômes peuvent être atténués par l'administration d'un antagoniste des récepteurs aux opiacés de type mu qui est administré avec prudence et à petites doses répétées étant donné que sa durée d'action est plus courte que celle du piritramide.

Des soins intensifs peuvent être nécessaires (l'intubation et la ventilation en particulier). Des mesures pour éviter l'hypothermie et pour maintenir la volémie peuvent également être indiquées.

N.B.: Un myosis prononcé est un signe pathognomonique de surdosage. En cas d'hypoxie de longue durée, le myosis se transforme en mydriase.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : opiacés

Code ATC : N02AC03

Le piritramide, un opiacé ou analgésique central, est un dérivé de la 3,3-diphénylpropylamine et est un peu moins puissant que la morphine (mg pour mg 2/3 de la morphine). L'activité analgésique repose sur une interaction avec les récepteurs aux opiacés de type mu au niveau de la moelle épinière, de la moelle allongée, du diencéphale, du thalamus, de l'hypothalamus, du cortex et du système limbique. Le seuil de la douleur est ainsi rehaussé, et le vécu de la douleur modifié.

Le piritramide est associé à des effets cardiovasculaires significatifs tels que l'hypotension et la bradycardie.

D'autres activités associées aux opiacés sont les suivantes : l'apaisement de la toux, l'inhibition de certaines sécrétions de l'hypophyse et de l'hypothalamus (uniquement à des doses élevées d'utilité clinique), la diminution de la motilité propulsive dans le tractus gastro-intestinal, la réduction de la sécrétion et l'augmentation de la tonicité (allant jusqu'aux spasmes) des sphincters.

Les effets analgésiques et les effets secondaires du piritramide peuvent être neutralisés à l'aide d'un antagoniste spécifique aux opioïdes.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

Les études cliniques ont mis en évidence un déclenchement rapide de l'activité : l'analgésie commence 1 à 2 minutes après administration intraveineuse ; 15 à 20 minutes après administration intramusculaire ou sous-cutanée, on observe un effet analgésique (pour la péthidine, après 20 à 30 minutes et pour la morphine, après 30 à 40 minutes) qui durera de 4 à 6 heures.

### Distribution

Le piritramide se lie pour environ 95% aux protéines. Le volume de distribution initial après une administration unique en bolus varie de 0,7 à 1,0 l/kg avec un volume de distribution à l'état d'équilibre situé entre 4,7 et 6 l/kg. Le volume de distribution à l'état d'équilibre après une administration continue augmente jusqu'à 11,1 l/kg.

### Biotransformation

Les expériences *in vitro* démontrent que la biotransformation du piritramide a principalement lieu dans le foie et qu'il existe au moins quatre métabolites différents. La principale voie métabolique se déroule via l'enzyme CYP3A4.

### Élimination

La demi-vie d'élimination plasmatique se situe entre 4 et 10 heures. Après une administration continue, la demi-vie d'élimination augmente jusqu'à 17,4 heures. Après une administration en bolus I.V., la clairance totale est de 600 ml/min environ et elle augmente jusqu'à 1100 ml/min après une administration I.V. continue. La clairance via les reins représente 1,4 % de la clairance totale.

### Modèles pharmacocinétiques

Une interaction médicamenteuse entre le piritramide et le kétoconazole (un inhibiteur puissant du CYP3A4) a été prédite par un modèle pharmacocinétique physiologique (PBPK). Des scénarios cliniques ont été simulés chez des adultes et des enfants âgés de 5, 10 et 15 ans ayant reçu une dose IV de piritramide perfusé sur une période de 20 minutes toutes les 6 heures, pendant une période totale de 15 jours. Dans ce modèle, le kétoconazole a été administré par voie orale à raison de 200 mg 2 x par jour, à partir du 3<sup>e</sup> jour précédant la première perfusion de piritramide et jusqu'à la dernière perfusion de piritramide. Dans ces simulations, les enfants âgés de 5 et de 10 ans ont présenté l'augmentation la plus marquée de l'ASC de piritramide, à savoir une augmentation d'un facteur 6,6 et 6,2 respectivement, contre une augmentation d'un facteur 4,4 chez les adultes. Chez les enfants âgés de 15 ans, on a observé une augmentation d'un facteur 5,2 de l'ASC. Le degré d'augmentation de la  $C_{max}$  de piritramide observé en présence d'une inhibition puissante du CYP3A4 s'est avéré comparable chez les adultes et les enfants (respectivement une augmentation d'un facteur 1,7 chez les adultes et d'un facteur 1,8 à 2,1 chez les enfants).

### Populations particulières - patients pédiatriques

Chez les nouveau-nés, les nourrissons et les jeunes enfants la pharmacocinétique est basée sur une seule étude (N=39) réalisée sur des sujets en soins intensifs.

**Tableau 1 Pharmacocinétique du piritramide chez les nouveau-nés, les nourrissons et les jeunes enfants**

Paramètre	Population
-----------	------------

Médiane±SD (fourchette)	Nouveau-nés (N=8)	Nourrissons Groupe 1 (N=7)	Nourrissons Groupe 2 (N=14)	Jeunes enfants (N=10)
âge	10,6±10,7 jours (1-27 jours)	11,4±4,4 semaines (5,4-16,9 semaines)	9,0±2,3 mois (5,2-12,2 mois)	2,4±0,9 ans (1,61-4,02 ans)
C <sub>max</sub> (mcg/l)	79±240 (5-723)	36±367 (6-855)	12±81 (3-315)	16±9 (9-35)
T <sub>1/2β</sub> (min) <sup>a</sup>	701,5±720 (88-1950)	157±102 (106-394)	160±68 (114-335)	165±143 (101-512)
Cl <sub>t</sub> (ml/kg/min)	5,0±4,8 (0,7-15,6)	9,8±12,3 (1,3-32,1)	26,7±42,7 (2,8-172,1)	24,0±11,6 (5,7-41,1)
V <sub>dss</sub> (l/kg)	1,96±4,93 (0,07-13,9)	1,70±2,5 (0,12-5,78)	6,95±5,15 (0,58-17,02)	6,70±2,15 (1,20-8,10)

<sup>a</sup> = données fournies par le modèle compartimental

Chez les nouveau-nés, la demi-vie d'élimination terminale est d'environ 700 minutes (11,7 heures) ; chez les nourrissons et les jeunes enfants âgés de 5 semaines à 4 ans, elle est d'environ 160 minutes (2,7 heures). Le volume de distribution est de 2,0 l/kg chez les nouveau-nés, de 1,7 l/kg chez les nourrissons de 5 à 17 semaines et augmente à environ 7,0 l/kg chez les nourrissons de 5 à 12 mois et chez les jeunes enfants de 1,6 à 4 ans. La clairance totale est de 5,0 ml/kg/min chez les nouveau-nés, de 9,8 ml/kg/min chez les nourrissons de 5 à 17 semaines, de 26,7 ml/kg/min chez les nourrissons de 5 à 12 mois et de 24,0 ml/kg/min chez les jeunes enfants de 1,6 à 4 ans.

Malgré les données pharmacocinétiques limitées et très variables, les données disponibles suggèrent que la demi-vie d'élimination est plus longue chez les nouveau-nés. Une adaptation du dosage dans les différents groupes d'âge peut être nécessaire étant donné les différences d'élimination.

### 5.3 Données de sécurité préclinique

Dans les études sur la toxicité aiguë chez le rat et la souris (I.V., S.C., P.O), de même que dans les études avec des administrations répétées pendant une période allant jusqu'à trois mois chez le rat (S.C.) et le chien (I.M.), des effets pharmacologiques n'ont été observés qu'à des doses qui étaient significativement supérieures à la dose maximale pour le traitement des êtres humains (sur une base mg/kg).

Les tests de génotoxicité *in vitro* n'ont livré aucune preuve de potentiel mutagène. Aucune étude de carcinogénicité n'a été réalisée.

Le piritramide n'a pas été suffisamment étudié en ce qui concerne la toxicité pour la reproduction. Aucune étude n'a été effectuée sur le passage du piritramide à travers le placenta ou dans le lait maternel. Des études chez le rat et le lapin n'ont fourni aucune preuve d'effet embryotoxique ou tératogène (NOAEL 2,5 mg/kg). Aucune étude examinant le développement postnatal à court terme et la fertilité n'a été effectuée.

Il n'existe aucune donnée issue d'études sur des animaux concernant les effets du piritramide sur la fertilité.

Dans une étude *ex vivo* avec des oreillettes de rat isolées continuant à battre de manière spontanée, des arythmies ont été observées mais uniquement à des doses correspondant à plusieurs centaines de fois l'exposition maximale chez l'être humain, ce qui indique que cet effet est peu pertinent dans le cadre de l'utilisation clinique.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

## 6.1 Liste des excipients

Acide tartrique (E334), eau pour préparations injectables.

## 6.2 Incompatibilités

La solution injectable ne peut pas être mélangée avec d'autres produits.

## 6.3 Durée de conservation

5 ans

## 6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

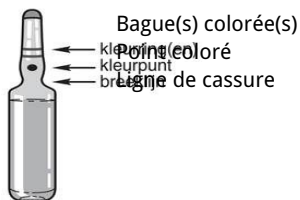
## 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ampoules en verre de 2 ml (20 mg de piritramide) de solution injectable pour administration sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse.

Emballage de 5 ou 30 (emballage clinique) ampoules de 2 ml.

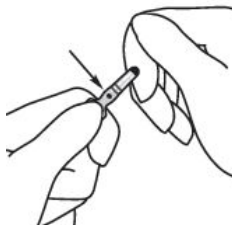
## 6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Portez des gants lors de l'ouverture de l'ampoule.



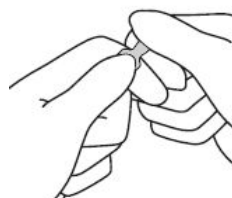
1.

Tenez l'ampoule entre le pouce et l'index de manière à laisser la pointe de l'ampoule libre.



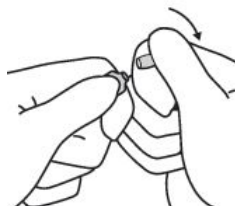
2.

Avec l'autre main, saisissez la pointe de l'ampoule en plaçant votre index contre le col de l'ampoule et votre pouce sur le point coloré parallèlement à la(aux) bague(s) de couleur.



3.

Gardez votre pouce sur le point et brisez d'un coup sec la pointe de l'ampoule tout en maintenant fermement le reste de l'ampoule dans l'autre main.



En cas d'exposition accidentelle de la peau, la zone touchée doit être rincée avec de l'eau. Evitez d'utiliser du savon, de l'alcool et d'autres produits de nettoyage susceptibles de provoquer des lésions cutanées chimiques ou physiques.

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

#### **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Piramal Critical Care B.V.  
Rouboslaan 32,  
2252TR,  
Voorschoten,  
**Pays-Bas**

#### **8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

BE119402

#### **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 26/11/1981  
Date de dernier renouvellement : 15/07/2015

#### **10. DATE DE MISE A JOUR/DE L'APPROBATION DU TEXTE**

Date de mise à jour du texte: 22/09/2023  
Date de l'approbation du texte : 12/2023