

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dipidolor 10 mg/ml oplossing voor injectie

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een ampul Dipidolor bevat 10 mg piritramide per ml.  
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Dipidolor is geïndiceerd in die situaties waarbij gebruik gemaakt wordt van een injecteerbaar morphinomimeticum, met name bij de acute (nier- en galkolieken), pre-, per- en postoperatieve pijnbestrijding, alsook bij andere toestanden van hevige pijn, zoals neoplastische of traumatische pijn.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

##### *Volwassenen*

Bij de acute pijnbestrijding of bij de premedicatie volstaat doorgaans een intramusculaire injectie van 0,2 à 0,3 mg per kg lichaamsgewicht (15 à 20 mg/volw.).

Bij de inductie van een anesthesie kan 0,2 à 0,3 mg per kg lichaamsgewicht (voor sommige technieken hogere dosissen) worden geïnjecteerd.

Afhankelijk van het anesthesiotype en de vereiste analgesie kunnen peroperatief herhaaldelijk intraveneuze doses van 0,1 à 0,4 mg per kg lichaamsgewicht bij geïnjecteerd worden (of op een continue manier via een perfusie toegediend worden).

Voor de pijnbestrijding in de postoperatieve fase moet rekening worden gehouden met de intensiteit van de pijn, de leeftijd en de algemene toestand van de patiënt en eventueel de peroperatief toegediende analgetica en andere bulbair deprimerende medicaties. Doorgaans wordt intramusculair 0,2 à 0,3 mg per kg lichaamsgewicht geïnjecteerd; dat is gemiddeld 2 ml (20 mg) voor een volwassen patiënt. Bijkomende toedieningen gebeuren steeds op basis van de aanwezigheid van pijn.

Maximale dagdosis: Door het mechanisme van de tolerantie (wat ook geldt voor de ademhalingsdepressie) kan de maximale dagdosis variëren. Bij de “niet-tolerante patiënt” bedraagt de maximale dagdosis 80 mg (verdeeld over 4 giften) per 24 uur.

##### *Pediatrische patiënten*

Dipidolor kan ook aan kinderen van elke leeftijd worden toegediend. De dosis bedraagt dan 0,05-0,2 mg/kg (of 1-4 mg per 20 kg) bij intramusculaire of subcutane toediening of 0,05-0,1 mg/kg (of 1-2 mg per 20 kg) bij intraveneuze toediening en kan maximaal 3 tot 4 maal per 24 uur worden toegediend.

Beperkte farmacokinetische gegevens zijn beschikbaar uit een studie bij neonaten, zuigelingen en jonge kinderen jonger dan 5 jaar. Spontaan ademende neonaten kunnen in het bijzonder een risico op respiratoire depressie lopen omdat deze beschikbare gegevens suggereren dat de eliminatiehalfwaardetijd verlengd en de klaring verminderd is in deze leeftijdsgroep (zie rubriek 5.2, *Speciale populaties – Pediatriche patiënten*).

#### *Oudere patiënten*

Een reductie van de startdosis kan nodig zijn bij oudere patiënten (tragere metabolisatie). De dosis moet beperkt worden tot 10 mg per keer en kan maximaal 4 maal per 24 uur worden toegediend.

#### *Speciale patiëntengroepen*

Een reductie van de startdosis kan ook nodig zijn in de volgende situaties:

- bij patiënten die reeds een medicatie gekregen hebben die een respiratoire depressie veroorzaakt (b.v. morfineachtigen in de premedicatie, hypnotica met lange werkingsduur (barbituraten, sommige benzodiazepines));
- bij patiënten met een verminderde respiratoire reserve;
- bij cachectische of verzwakte patiënten
- bij patiënten met verminderde lever- of nierfunctie. Afhankelijk van de graad van de insufficiëntie en de hoeveelheid plasmaproteïnen zal de dosis verlaagd moeten worden. Praktisch kan gestart worden met een halve dosis (10 mg/volw.), die daarna kan aangepast worden aan de hand van de bekomen analgesie of veroorzaakte inhibitie van de ademhaling (b.v. minder dan 10 maal ademhalen per minuut is een te hanteren klinische parameter voor ademhalingsdepressie).

Een aanpassing van de dosis zal afhangen van:

- de bekomen analgesie;
- de incidentie van ongewenste voorvallen (b.v. ademhalingsfrequentie van minder dan 10 maal per minuut).

#### Belangrijk:

- Dosisverhogingen van Dipidolor dienen voorzichtig te gebeuren om te vermijden dat accumulatie van piritramide optreedt, wat het risico op respiratoire depressie kan verhogen. Het kan tot 24 uur duren voordat de patiënt het volledige analgetische effect van de toegediende dosis Dipidolor ondervindt.
- Om lichamelijke en psychische afhankelijkheid te voorkomen, moet men trachten de behandelingsduur zo kort mogelijk te houden.
- Als onderhoudsdosering dient een voldoende hoge dosis te worden gegeven, maar dient terzelfdertijd gestreefd te worden naar de laagst mogelijke dosis die afdoende analgesie geeft in een welbepaald geval. Bij behandeling van **chronische pijn**, wordt aanbevolen om de dosis toe te dienen volgens een vast tijdsschema.

#### Wijze van toediening

Dipidolor kan intramusculair, subcutaan of intraveneus worden geïnjecteerd. Wegens de ademhalingsdepressieve werking, eigen aan alle morphinomimetica, wordt de I.V.-toepassing van Dipidolor voorbehouden voor anesthesiedoeleinden.

Dipidolor is gereserveerd voor gebruik in ziekenhuizen.

### **4.3 Contra-indicaties**

Dipidolor is gecontraïndiceerd bij:

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- een bestaande respiratoire depressie, acuut alcoholisme, schedel- en hersentrauma's, coma en situaties waarbij een verhoogde intracraniale druk bestaat (vooral van toepassing indien Dipidolor buiten de anesthesie wordt gebruikt).

- het samen toedienen met MAO-remmers (tot 14 dagen na het stopzetten van die laatste); (zie rubriek 4.5).

- een abdominaal pijnsyndroom van onbekende oorsprong (uiteraard behalve indien Dipidolor preoperatief wordt gebruikt).

Dipidolor mag niet aan de moeder worden toegediend tijdens de borstvoeding. Als toediening van Dipidolor aan de moeder vereist is, dient de borstvoeding gestaakt te worden (zie rubriek 4.6).

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Dipidolor valt onder de bepalingen van de wet op verdovende middelen.

Zoals met andere opiaten kunnen patiënten door het gebruik van Dipidolor depressie van het centraal zenuwstelsel en/of de ademhaling ondervinden, inclusief ademstilstand en respiratoir falen.

Een mu-opiaatreceptor-antagonist moet altijd beschikbaar zijn. Herhaalde toediening van een antagonist kan vereist zijn vanwege de langdurige werking van Dipidolor.

Na toediening van Dipidolor kan een bloeddrukdaling optreden. De omvang van dit effect kan versterkt zijn bij hypovolemische patiënten of bij gebruik van gelijktijdige sedatieve medicatie.

Dipidolor moet voorzichtig gebruikt worden bij patiënten met convulsieve stoornissen.

Voorzichtigheid is geboden bij hypothyreoïdie, adrenocorticoïde insufficiëntie, prostaathypertrofie en shock, of wanneer de patiënt andere stoffen inneemt die centraal deprimerend werken (alcohol, barbituraten, hypnotica, sommige benzodiazepines e.a.).

Voorzichtigheid is geboden bij toediening aan patiënten met bradyaritmie omdat Dipidolor bradycardie kan veroorzaken. Bij deze patiënten dient gestart te worden met een gereduceerde dosis en ze dienen nauwlettend opgevolgd te worden tijdens dosistitratie.

Voorts is ook voorzichtigheid vereist bij toediening aan cachectische patiënten, verzwakte of oudere patiënten, patiënten met een verminderde lever- of nierfunctie of een verminderde respiratoire reserve. Bij deze patiënten dient gestart te worden met een gereduceerde dosis en ze dienen nauwlettend opgevolgd te worden tijdens dosistitratie (zie rubriek 4.2).

Zoals met andere opiaten, kunnen patiënten lichamelijk en psychisch afhankelijk worden van Dipidolor; het risico op verslaving stijgt gewoonlijk met de blootstellingsduur en met de dosis. Bij voortgezet gebruik kan een hogere dosis van het geneesmiddel nodig zijn om hetzelfde analgetische effect te bekomen (tolerantie).

Wanneer de medicatie wordt stopgezet, of vervangen door een minder krachtig opiaat of een antagonist wordt gegeven, kan er een ontwenningssyndroom ontstaan. De symptomen hiervan omvatten evenwichtsstoornissen, tremor en angst, braken, diarree en/of verhoogde bloeddruk.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

##### **Centraal zenuwstelsel (CZS)-depressiva**

CZS-depressiva, zoals barbituraten, benzodiazepines, neuroleptica, fenothiazinederivaten, algemene anesthetica en andere niet-selectieve hypnotica en niet-selectieve CZS-depressiva (bijv. alcohol), kunnen de ademhalingsdepressieve activiteit van de opioïden (en ook die van Dipidolor) via verschillende mechanismen versterken. Als patiënten dergelijke CZS-depressiva hebben gekregen, zal de Dipidolor dosis verminderd moeten worden. Gelijktijdig gebruik ervan met Dipidolor bij patiënten die spontaan ademen kan het risico op ademhalingsdepressie, diepe sedatie, coma en overlijden verhogen.

Na de toediening van Dipidolor moet de dosis van andere CZS-depressiva verminderd worden naar de laagste effectieve dosis. Dit is vooral belangrijk na een operatie, omdat diepe analgesie gepaard

gaat met een uitgesproken ademhalingsdepressie, die kan aanhouden of opnieuw optreden tijdens de periode na de operatie. Toediening van een CZS-depressivum, zoals een benzodiazepine, tijdens deze periode kan het risico op ademhalingsdepressie disproportioneel verhogen.

#### **Serotonerge geneesmiddelen**

Gelijktijdige toediening van Dipidolor met een serotonerg middel zoals selectieve serotonineheropnameremmers (SSRIs), serotonine-noradrenalineheropnameremmers (SNRIs) of monoamine-oxidase (MAO)-remmers kan het risico op het serotoninesyndroom, een mogelijk levensbedreigende toestand verhogen.

#### **Monoamine-oxidaseremmers (MAO-remmers)**

Gelijktijdige toediening met monoamine-oxidase (MAO)-remmers kan resulteren in paroxismale stimulatie van het centraal zenuwstelsel en hypertensie. Men dient derhalve ten minste 14 dagen voor een behandeling met Dipidolor met de toediening van MAO-remmers te stoppen.

#### **Cytochroom P450 3A4 (CYP3A4)-remmers**

Piritramide wordt uitgebreid gemetaboliseerd door voornamelijk CYP3A4. Simulaties van gelijktijdige toediening van Dipidolor met CYP3A4-remmers geven aan dat dit kan resulteren in een ongeveer viervoudige verhoging van de concentratie van piritramide bij volwassenen, en een zesvoudige verhoging bij kinderen (zie rubriek 5.2). Het risico op ademhalingsdepressie bij gelijktijdig gebruik van CYP3A4-remmers kan verhoogd zijn. Het kan nodig zijn de initiële Dipidolor dosis te verlagen. Dosisverhogingen moeten zorgvuldig worden begeleid (zie rubriek 4.2).

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

Er zijn een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van piritramide bij zwangere vrouwen. Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). De mogelijke risico's zijn onbekend. Dipidolor wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap tenzij het absoluut nodig is.

Er kan niet uitgesloten worden dat chronisch gebruik tijdens de zwangerschap tot verslaving en ontwenningverschijnselen kan leiden bij de pasgeborene na de geboorte. Het embryo (of de foetus) kan een verslaving ontwikkelen en dus evengoed een abstinentiesyndroom. Dat laatste kan tot een vroegtijdige geboorte of de dood van de foetus leiden. Het is dus raadzaam de verslaafde zwangere vrouw onder controle te houden door een regelmatige toediening van Dipidolor of een ander vervangend opiaat. Pas na de bevalling kan gestart worden met een ontwenningsskuur voor moeder en kind.

#### Borstvoeding

Het is niet bekend of piritramide/metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Er zijn echter andere opiaten gekend die overgaan in de moedermelk. Een risico voor de zuigeling kan niet worden uitgesloten. Dipidolor is gecontra-indiceerd tijdens de borstvoeding (zie rubriek 4.3).

#### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de effecten van piritramide op de vruchtbaarheid.

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

Dipidolor kan sedatie veroorzaken. Daarom wordt de patiënten aanbevolen geen voertuigen te besturen of machines te bedienen gedurende ten minste 24 uur na toediening van Dipidolor.

### **4.8 Bijwerkingen**

De veiligheid van Dipidolor werd geëvalueerd bij 526 patiënten in 7 klinische studies waarin Dipidolor minstens eenmaal werd toegediend als intramusculaire injectie van 15 mg, voor de behandeling van acute pijn.

Op basis van de samengevoegde veiligheidsgegevens uit deze klinische studies, waren de vaakst gemelde bijwerkingen (met % incidentie) versnelde hartslag (15,0%), bloeddrukdaling (13,1%) en stupor (9,9%).

De volgende tabel geeft de bijwerkingen weer, inclusief de hierboven genoemde, die werden gemeld bij het gebruik van Dipidolor in klinische studies of tijdens post-marketing.

De weergegeven frequentie categorieën gebruiken de volgende conventie: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ); en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens uit klinische studies niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklassen	Bijwerkingen			
	Frequentie categorie			
	Zeer vaak ( $\geq 1/10$ )	Vaak ( $\geq 1/100$ tot $< 1/10$ )	Soms ( $\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$ )	Niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen				Anafylaxie, anafylactische shock
Psychische stoornissen			Afhankelijkheid	Ontwenningssyndroom
Zenuwstelselaandoeningen		Stupor, vertigo, somnolentie	Hoofdpijn	Bewustzijnsverlies
Oogaandoeningen				Miosis
Hartaandoeningen				Bradycardie, bradyaritmie, cyanose
Bloedvataandoeningen			Hypotensie	
Ademhalings-, borstkas- en mediastinumaandoeningen				Ademstilstand, respiratoir falen, status asthmaticus, bronchospasme, dyspnoe
Maagdarmstelselaandoeningen		Misselijkheid, braken, kokhalzen		
Huid- en onderhuidaandoeningen		Bleekheid	Hyperhidrose	Allergische dermatitis, pruritis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen				Reacties op de toedieningsplaats
Onderzoeken	Versnelde hartslag, bloeddrukdaling		Verminderde ademhalingsfrequentie	

In 0,4% van de proefpersonen in klinische studies was het noodzakelijk de opiaat activiteit op te heffen.

Zoals met andere opiaten, kunnen patiënten die Dipidolor toegediend krijgen inhibitie van de gastro-intestinale motiliteit ervaren, wat kan leiden tot constipatie.

#### 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

Galileelaan 5/03 1210 BRUSSEL	Postbus 97 1000 BRUSSEL Madou
----------------------------------	-------------------------------------

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

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

## **4.9 Overdosering**

### *Symptomen:*

Een overdosering met Dipidolor manifesteert zich als een extensie van zijn farmacologische activiteiten. Afhankelijk van de individuele gevoeligheid wordt het klinische beeld voornamelijk bepaald door de mate van respiratoire depressie, wat kan variëren van bradypnoe tot apnoe.

### *Behandeling:*

Deze symptomen kunnen verlicht worden door toediening van een mu-opiaatreceptor-antagonist die voorzichtig wordt toegediend in herhaalde kleine doses gezien de werkingsduur ervan korter is dan die van piritramide. Intensieve zorgen kunnen nodig zijn (in het bijzonder intubatie en ventilatie). Maatregelen om warmteverlies te vermijden en circulerend volume te behouden, kunnen ook aangewezen zijn.

N.B.: Sterke miosis is een pathognomonisch teken van overdosering. Bij langdurige hypoxie slaat miosis om in mydriasis.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: opiaten

ATC-code: N02AC03

Piritramide, een opiaat of centraal analgeticum, is een derivaat van 3,3-difenypropylamine en iets minder krachtig dan morfine (mg pro mg 2/3 van morfine). De analgetische activiteit berust op een interactie met de mu-opiaatreceptoren ter hoogte van het ruggemerg, verlengde merg, tussenhersenen, thalamus, hypothalamus, cortex en limbisch systeem. Daardoor wordt zowel de pijndrempel verhoogd als de pijnbeleving veranderd.

Piritramide is geassocieerd met significante cardiovasculaire effecten zoals hypotensie en bradycardie.

Andere met opiaten samengaande werkingen zijn: de hoeststilling, een inhibitie van sommige secreties van de hypofyse en hypothalamus (alleen bij hoge doseringen van klinisch nut), in het maag-darmkanaal een daling van de propulsieve motiliteit, een secretievermindering en een verhoging van de tonus (gaande tot spasmen) van de sfincters.

De analgetische effecten en de bijwerkingen van piritramide kunnen geneutraliseerd worden met een specifieke opioïdantagonist.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Uit het klinisch onderzoek blijkt een snel begin van de werking: na intraveneuze toediening begint de pijnstilling na 1 tot 2 minuten, na intramusculaire of subcutane toediening is er pijnstilling na 15 tot 20 minuten (voor pethidine na 20 tot 30 minuten en voor morfine na 30 tot 40 minuten), die 4 tot 6 uur aanhoudt.

### Distributie

Piritramide wordt voor ongeveer 95% aan eiwitten gebonden. Het initiële verdelingsvolume na een eenmalige bolustoediening is 0,7 tot 1,0 l/kg met een verdelingsvolume bij steady-state tussen 4,7 en 6 l/kg. Het verdelingsvolume bij steady-state na continue toediening neemt toe tot 11,1 l/kg.

### Biotransformatie

*In vitro* experimenten tonen aan dat de biotransformatie van piritramide voornamelijk in de lever plaatsvindt en dat er minstens vier verschillende metabolieten bestaan. De voornaamste metabole route verloopt via het CYP3A4 enzym.

### Eliminatie

De halfwaarde eliminatietijd uit het plasma ligt tussen 4 en 10 u. Na continue toediening stijgt de eliminatiehalfwaardetijd tot 17,4 uur. Na een I.V. bolustoediening is de totale klaring ongeveer 600 ml/min en deze stijgt tot 1100 ml/min na continue I.V. toediening. De klaring via de nieren bedraagt 1,4 % van de totale klaring.

### Farmacokinetische modellen

Geneesmiddelinteractie tussen piritramide en ketoconazol (een krachtige CYP3A4-remmer) werd voorspeld door farmacokinetische modellen gebaseerd op fysiologie (PBPK: *Physiologically Based Pharmacokinetic modelling*). Er werden klinische scenario's gesimuleerd bij volwassenen en kinderen van 5, 10 en 15 jaar oud die een intraveneuze dosis piritramide kregen, elke 6 uur per infusie in 20 minuten toegediend gedurende in totaal 15 dagen. In dit model werd ketoconazol oraal toegediend in een dosis van 200 mg tweemaal daags vanaf 3 dagen voor de eerste infusie tot aan de laatste infusie van piritramide. In deze simulaties was bij kinderen van 5 en van 10 jaar de verhoging in de AUC van piritramide het meest uitgesproken, namelijk respectievelijk 6,6 en 6,2 maal, tegenover een 4,4-voudige verhoging bij volwassenen. Bij kinderen van 15 jaar was de AUC toegenomen met een factor 5,2. De mate van toename van de  $C_{max}$  van piritramide in aanwezigheid van krachtige CYP3A4-remming was bij volwassenen en kinderen vergelijkbaar (respectievelijk 1,7 maal bij volwassenen en 1,8-2,1 maal bij kinderen).

### Speciale populaties – Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek bij neonaten, zuigelingen en jonge kinderen is gebaseerd op één enkele studie (N=39) bij proefpersonen opgenomen in een intensive care-afdeling.

**Tabel 1 Farmacokinetiek van piritramide bij neonaten, zuigelingen en jonge kinderen**

Parameter Mediaan±SD (range)	Populatie			
	Neonaten (N=8)	Zuigelingen Groep 1 (N=7)	Zuigelingen Groep 2 (N=14)	Jonge kinderen (N=10)
leeftijd	10,6±10,7 dagen (1-27 dagen)	11,4±4,4 weken (5,4-16,9 weken)	9,0±2,3 maanden (5,2-12,2 maanden)	2,4±0,9 jaar (1,61-4,02 jaar)
$C_{max}$ (mcg/l)	79±240	36±367	12±81	16±9

	(5-723)	(6-855)	(3-315)	(9-35)
$T_{1/2\beta}$ (min) <sup>a</sup>	701,5±720 (88-1950)	157±102 (106-394)	160±68 (114-335)	165±143 (101-512)
$Cl_t$ (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)
$V_{dss}$ (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> = gegevens verkregen uit compartiment-model

Bij neonaten bedraagt de terminale eliminatiehalfwaardetijd ongeveer 700 minuten (11,7 uur); bij zuigelingen en jonge kinderen tussen 5 weken en 4 jaar bedraagt deze ongeveer 160 minuten (2,7 uur). Het verdelingsvolume is 2,0 l/kg bij neonaten, 1,7 l/kg bij zuigelingen tussen 5 en 17 weken en neemt toe tot ongeveer 7,0 l/kg bij zuigelingen tussen 5 en 12 maanden en jonge kinderen tussen 1,6 en 4 jaar. De totale klaring is 5,0 ml/kg/min bij neonaten, 9,8 ml/kg/min bij zuigelingen tussen 5 en 17 weken, 26,7 ml/kg/min bij zuigelingen tussen 5 en 12 maanden en 24,0 ml/kg/min bij jonge kinderen tussen 1,6 en 4 jaar. Ondanks de beperkte en zeer variabele farmacokinetische gegevens, suggereren de beschikbare gegevens dat de eliminatiehalfwaardetijd verlengd is bij neonaten. Doseringaanpassing in de verschillende leeftijdsgroepen kan noodzakelijk zijn vanwege de verschillen in eliminatie.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In studies over acute toxiciteit bij ratten en muizen (I.V., S.C., P.O.), alsook in studies met herhaald gebruik tot drie maanden in ratten (S.C.) en honden (I.M.), werden farmacologische effecten enkel waargenomen bij doses die significant boven de maximale dosering bij de behandeling van mensen liggen (op een mg/kg basis).

Bij *in vitro* genotoxiciteitstesten werd geen bewijs van mutageen potentieel gevonden. Carcinogeniciteitsstudies zijn niet uitgevoerd.

Piritramide is niet afdoende bestudeerd met betrekking tot reproductietoxiciteit. Er zijn geen studies uitgevoerd naar de passage van piritramide door de placenta of in de moedermelk. Onderzoeken op ratten en konijnen leverden geen bewijs van embryotoxische of teratogene effecten (NOAEL 2,5 mg/kg). Er zijn geen studies uitgevoerd voor korte termijn postnatale ontwikkeling en vruchtbaarheid.

Er zijn geen gegevens van dieronderzoeken naar de effecten van piritramide op de vruchtbaarheid.

In een *ex vivo* studie met spontaan kloppende geïsoleerde rat atria werden aritmieën waargenomen, maar alleen bij meerdere honderden keren de maximale blootstelling bij de mens, wat aangeeft dat dit weinig relevant is bij klinisch gebruik.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Wijnsteenzuur (E334), water voor injecties.

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

De oplossing voor injectie mag niet gemengd worden met andere producten.

### 6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

#### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

#### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Glazen ampullen van 2 ml (20 mg piritramide) met oplossing voor injectie voor subcutane, intramusculaire of intraveneuze toediening.

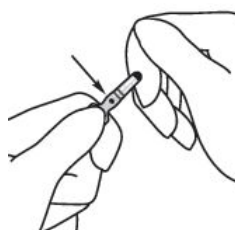
Verpakking met 5 of 30 (kliniekverpakking) ampullen van 2 ml.

#### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

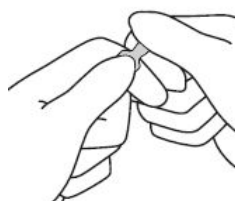
Draag handschoenen tijdens het openen van de ampul.



1. Houd de ampul tussen duim en wijsvinger zodat de punt van de ampul vrij is.



2. Neem met uw andere hand de punt van de ampul vast met uw wijsvinger tegen de hals van de ampul en uw duim op de gekleurde stip, parallel met de gekleurde ring(en).



3. Houd uw duim op de stip en breek de punt van de ampul scherp af terwijl u de rest van de ampul stevig in uw andere hand houdt.



Bij accidentele blootstelling van de huid, dient de getroffen zone te worden gespoeld met water. Vermijd het gebruik van zeep, alcohol en andere reinigende materialen die chemische of fysische huidletsels kunnen veroorzaken.

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

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

Piramal Critical Care B.V.  
Rouboslaan 32,  
2252TR,  
Voorschoten,  
Nederland

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

BE119402

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26/11/1981  
Datum van laatste verlenging: 15/07/2015

**10. DATUM VAN HERZIENING/GOEDKEURING VAN DE TEKST**

Datum van herziening van de tekst: 22/09/2023  
Datum van goedkeuring van de tekst: 12/2023