

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

DIPIPERON 40 mg tabletten

DIPIPERON 40 mg/mL Druppels voor oraal gebruik, oplossing

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Tabletten:

Pipamperonehydrochloride 48 mg (= 40 mg pipamperone)

Druppels:

Pipamperonehydrochloride 48 mg (= 40 mg pipamperone) / mL

Dipiperon tabletten bevatten lactose of sucrose. Dipiperon druppels voor oraal gebruik bevatten bevatten mehtylparahydroxybenzoaat (E 218) en propylparahydroxybenzoaat (E 216).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten voor oraal gebruik. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Druppels voor orale inname

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Dipiperon is voorgesteld bij:

- karakter- en gedragsstoornissen, vooral bij kinderen, bejaarden, alcoholici, epileptici en zwakzinnige patiënten, vooral wanneer agressiviteit en negativisme op de voorgrond staan;
- als sedatief neurolepticum bij schizofreniforme psychosen, al dan niet in combinatie met meer incisieve neuroleptica;
- stoornissen van het slaap-waakritme bij psychotici.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De aflevering gebeurt op medisch voorschrift.

Dosering

Bij de onderhoudsbehandeling dient men steeds te streven naar de minimale effectieve dosis (door middel van regelmatige dosisaanpassingen).

Psychotici:

40 mg	's morgens = 1 tablet = 20 druppels	80 mg	's avonds = 2 tabletten = 40 druppels
-------	---	-------	---

Niet-psychotici:

Volwassenen:

20 mg	's morgens = 1/2 tablet = 10 druppels	40 mg	's avonds = 1 tablet = 20 druppels
-------	---	-------	--

Alcoholici, epileptici, oligofrenen:

40 mg	's morgens = 1 tablet = 20 druppels	80 mg	's avonds = 2 tabletten = 40 druppels
-------	---	-------	---

Deze doses mogen, vooral bij psychotici en naargelang van het bekomen resultaat, verdubbeld of verdrievoudigd worden. De maximale dagdosis bedraagt 360 mg.

Bij kinderen tot 14 jaar bedraagt de startdosis 1 mg/kg lichaamsgewicht per dag. Deze dosis kan dagelijks verhoogd worden met 1 mg/kg tot de optimale dagelijkse dosis is bereikt. Gewoonlijk volstaat een dagelijkse dosis van 2-6 mg/kg lichaamsgewicht, verdeeld over 3 innames. Indien bijwerkingen (b.v. slaperigheid) optreden, zal de dagdosis bij voorkeur 's avonds worden toegediend, bijvoorbeeld verdeeld over een inneming bij het avondeten en een inneming voor het slapengaan. De Dipiperon-druppels worden het best met een zoete, niet-alcoholische drank ingenomen.

Oudere personen zijn gevoeliger voor de activiteiten van neuroleptica. Daarom is het raadzaam de startdosis bij hen te verminderen (b.v. een halve dosis) (zie ook rubriek 4.4).

Wijze van toediening

De Dipiperon-druppels worden het best met een zoete, niet-alcoholische drank ingenomen.

Gebruiksaanwijzing voor het openen van het druppelflesje met kindveilige schroefdop:

Duw de plasticen schroefdop naar beneden terwijl u tegen wijzerzin draait (zie figuur). Na verwijdering van de dop kan het benodigde aantal druppels bekomen worden met behulp van de druppelteller die op de fles is aangebracht.



4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

De ziekte van Parkinson. Aangezien de ziekte van Parkinson het gevolg is van een onvoldoende secretie of activiteit van dopamine, zal een neurolepticum die toestand nog verergeren. Comateuze toestanden, onderdrukking van het centraal zenuwstelsel, bekende overgevoeligheid voor één van de bestanddelen of andere butyrofenonen.

Dipiperon in monotherapie is eveneens tegenaangewezen bij depressieve patiënten.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

- Zelden is bij psychiatrische patiënten die werden behandeld met antipsychotische geneesmiddelen waaronder Dipiperon, plotse onverklaarbare dood vastgesteld. De aard van de gegevens maakt het niet mogelijk uit te maken of Dipiperon daartoe heeft bijgedragen.
- Bij patiënten met epilepsie of een anamnese van in het verleden doorgemaakte aanvallen zal, wegens de eventuele verlaging van de convulsiedrempel, een aanpassing of instelling van preventieve anti-epileptische medicaties moeten worden overwogen.
- Preventieve maatregelen tegen het ontstaan van tardieve dyskinesie zijn ingegeven door de bestaande hypothesen rond de etiologie. Zo raadt men aan de onderhoudsdosis van het neurolepticum regelmatig bij te sturen, zodat de dosis zo dicht mogelijk de minimaal noodzakelijke therapeutische dosis benadert (zie ook rubriek 4.8).
- Om het maligne neuroleptisch syndroom te voorkomen of in een vroeg stadium op te sporen, zal bijzondere aandacht worden besteed aan symptomen zoals onverklaarbare koortsopstoten, abnormale of plots verergerende spierrigiditeit, orofaciale repetitieve bewegingen enz. (zie ook rubriek 4.8).
- Men zal ook aandacht besteden aan de bloeddruk en de patiënten attent maken op het mogelijk optreden van orthostatische hypotensie. Daarom dient Dipiperon met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten met cardiovasculaire aandoeningen.
- Bejaarde patiënten zijn gevoeliger voor de werking van neuroleptica. Daarom zal men de behandeling bij hen geleidelijk instellen en starten met bijvoorbeeld een halve dosis. Een regelmatige controle van de bloeddruk is eveneens aangewezen.
- Hoewel er geen onomstootbare evidentie bestaat over de rol van prolactine bij borsttumoren bij vrouwen, kan hyperprolactinemie, zoals wordt veroorzaakt door inname van Dipiperon, de prognose van een voorbestaande borstkanker negatief beïnvloeden. Het geneesmiddel zal daarom met voorzichtigheid worden toegediend in dergelijke omstandigheden.

- Enkele gevallen van veneuze trombo-embolie (VTE) werden gemeld na het gebruik van antipsychotica. Vermits patiënten die worden behandeld met antipsychotica vaak verworven risicofactoren voor VTE vertonen, dienen alle mogelijke risicofactoren voor VTE te worden geïdentificeerd voor en tijdens de behandeling met Dipiperon en preventieve maatregelen te worden getroffen.

Dipiperon (tabletten) bevatten lactose en sucrose

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, fructose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dipiperon Druppels voor oraal gebruik bevatten mehtylparahydroxybenzooat (E 218) en propylparahydroxybenzooat (E 216)

Kan allergische reacties veroorzaken (wellicht vertraagd).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De associatie met een antidepressieve medicatie heeft dikwijls gunstige effecten, zowel op sommige vormen van depressie als op de slaap (zie ook rubriek 5).

Dipiperon kan de sedatieve activiteit van andere geneesmiddelen (zoals barbituraten, benzodiazepines, antihistaminica en morfinomimetica) en alcohol potentiëren en het bloeddrukverlagend effect van antihypertensiva versterken. Dipiperon inhibeert de werking van dopamine-agonisten, zoals bromocriptine, lisuride en L-dopa.

Geneesmiddelen (b.v. fenobarbital, carbamazepine en fenytoïne), roken en alcohol, die in de lever metaboliserende enzymen stimuleren, kunnen het metabolisatieproces van de neuroleptica versterken. Dat kan noodzaken tot een aanpassing van de medicatie.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap:

Hoewel bij dieronderzoekingen geen teratogene of embryotoxische effecten werden waargenomen, bestaan er onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid bij de mens te beoordelen.

Neonaten die tijdens het derde trimester van de zwangerschap zijn blootgesteld aan antipsychotica (waaronder Dipiperon), lopen risico op bijwerkingen na de bevalling waaronder extrapiramidale symptomen en/of ontweningsverschijnselen die kunnen variëren in ernst en in duur. Er zijn meldingen van agitatie, hypertonie, hypotonie, tremor, slaperigheid, ademnood of voedingsstoornis. Pasgeborenen moeten daarom nauwlettend worden gecontroleerd. Men dient derhalve de mogelijke risico's tegen de potentiële voordelen af te wegen alvorens dit geneesmiddel tijdens de zwangerschap toe te dienen.

Borstvoeding

Dipiperon kan overgaan in de moedermelk. Indien het gebruik van Dipiperon noodzakelijk wordt geacht, mag geen borstvoeding worden gegeven.

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

Dipiperon kan interfereren met activiteiten die waakzaamheid vereisen. Daarom moet de patiënt worden aangeraden geen voertuigen te besturen of machines te bedienen tot zijn individuele gevoeligheid gekend is.

4.8 Bijwerkingen

Extrapiramidale verschijnselen:

Acute extrapiramidale verschijnselen, als gevolg van de dopamineblokkerende activiteit, kunnen vooral bij het begin van de behandeling (meestal binnen de eerste 7 dagen) optreden.

De meest voorkomende klinische beelden van extrapiramidale symptomen zijn:

- acute dystonieën: torticollis, trismus, oculogyrische crisisen, spierkrampen;
- acathisie: onvermogen om stil te blijven;
- parkinsonisme: bradykinesie, akinesie, spierstijfheid, moeilijkheden bij het gaan, afwezigheid van mimiek, micrografie, beven, hypersalivatie enz.

Een anticholinergische medicatie of, indien mogelijk, een dosisverlaging doen de parkinsonismesymptomen verdwijnen. Benzodiazepines kunnen nuttig zijn bij spierkrampen.

Tardieve dyskinesie:

Na langdurig gebruik of bij stopzetting van neuroleptica kan een syndroom optreden, dat meestal bestaat uit onvrijwillige en repetitieve bewegingen van de orofaciale spieren (het "bucco-linguo-masticatoir syndroom"). Het syndroom kan gemaskeerd worden wanneer de behandeling opnieuw wordt ingesteld, wanneer de dosis wordt verhoogd of wanneer op een ander antipsychoticum wordt overgeschakeld. Het risico op tardieve dyskinesie neemt toe met de leeftijd en vooral vrouwen zouden er gevoelig voor zijn. Volgens de huidige hypothese ligt een aanhoudend te hoge dosering (meer dan de dosis die nodig is om de psychose te onderdrukken) mede aan de basis van het ontstaan van het syndroom.

De preventie en behandeling kunnen door de volgende houdingen worden bepaald:

- Indien een antidopaminemedicatie absoluut vereist is:
 - Men kan heel langzaam (over een periode van maanden) de dosis verlagen tot de laagste effectieve dosis voor de behandeling van de psychose.
 - Men kan de antidopaminemedicatie verhogen (het best met een geneesmiddel met een krachtige en selectieve antidopaminewerking, zoals bromperidol, haloperidol, fluspirileen, pimozide, benperidol, penfluridol enz.) tot de hinderlijkste symptomen bedwongen zijn. Daarna moet de dosis, over maanden gespreid, progressief worden verlaagd.
- Indien een antidopaminemedicatie kan worden weggelaten:

Men dient de toediening van Dipiperon stop te zetten. In veel gevallen zal de toestand zich heel langzaam normaliseren. Sommige symptomen kunnen blijven bestaan.

Het maligne neuroleptisch syndroom (MNS):

Dit syndroom, dat geassocieerd wordt met alle neuroleptica, bestaat uit een acute, centraal vegetatieve ontregeling met als gevolg ernstige stoornissen van de belangrijkste vegetatieve functies, zoals thermoregulatie, ademhaling, cardiovasculaire automatismen e.a. Het klinisch beeld bestaat vooral uit algemene spierrigiditeit, zware hyperthermie, bewustzijnsstoornissen, neurovegetatieve ontregeling, coma en verhoogde CPK (creatinefosfokinase)-spiegels. Het syndroom heeft een fatale afloop in meer dan 15% van de gevallen. De behandeling in een vroeg stadium biedt de meeste kansen op succes. Die vroege fase wordt gekenmerkt door de volgende symptomen: verhoogde spierrigiditeit, akinesie, sterke agitatie, mutisme, speekselvloed, slikmoeilijkheden, een intens bucco-linguo-masticatoir syndroom, zweten, tachycardie en hoge koorts zonder aanwijsbare oorzaak.

De behandeling dient in een intensieve verpleegafdeling te worden uitgevoerd en is, buiten het stopzetten van de neuroleptische medicatie, vooral symptomatisch: afkoelen, herstellen van het elektrolytenevenwicht, bestrijden van de spierhypertonie met bijvoorbeeld natriumdantroleen (1 tot 10 mg/kg, eventueel te herhalen volgens het bekomen resultaat).

Ook bromocriptine, anticholinergica, amantadine en elektroshock worden als behandeling van MNS gebruikt.

Andere centrale neveneffecten:

Werden occasioneel gemeld: depressie, vermoeidheid, slaperigheid, sufheid, insomnia, hoofdpijn en tonisch-clonische epileptische aanvallen.

Gastro-intestinale neveneffecten:

Nausea, braken en verlies van eetlust werden gemeld.

Endocriene neveneffecten:

Hormonale effecten ten gevolge van neuroleptica omvatten hyperprolactinemie, waardoor galactorree, gynecomastie en oligo- en/of amenorree kunnen optreden. Bij de man kan dat mechanisme (waarschijnlijk ook samen met andere, zoals het α_1 -lytisch effect) mede aan de basis liggen van diverse seksuele veranderingen: daling van het libido, ejaculatiestoornissen enz. Gezien de eerder zwakke dopamineblokkerende activiteit kan worden verwacht dat de invloed gering zal zijn. Zeldzame gevallen van S.I.A.D.H. (Syndrome of Inappropriate ADH secretion), kunnen voorkomen.

Cardiovasculaire neveneffecten:

De individuele gevoeligheid voor het α_1 -lytisch effect is vermoedelijk de voornaamste reden waarom soms bij het begin van de behandeling orthostatische hypotensie kan optreden.

Daarnaast werden occasioneel benigne tachycardie en hypotensie gemeld. Geïsoleerde gevallen van asystolie werden eveneens gemeld.

Zwangerschap, perinatale periode en puerperium:

Neonataal geneesmiddelontwenningsyndroom (zie rubriek 4.6): frequentie niet bekend

Diversen:

Zeer zelden werd lichte trombopenie, agranulocytose of leukopenie gemeld. Geïsoleerde gevallen van gewijzigde leverfunctie of cholestatische hepatitis werden gerapporteerd.

Overgevoelighedsreacties zoals huiduitslag zijn uitzonderlijk. Geïsoleerde gevallen van het syndroom van Stevens-Johnson werden gemeld.

Andere occasioneel gemelde effecten zijn: troebel zicht, urinaire retentie, oedeem en ontregeling van de lichaamstemperatuur.

Enkele gevallen van veneuze trombo-embolie, waaronder ook gevallen van longembolie en diepe veneuze trombose, werden gemeld na het gebruik van antipsychotica – Frequentie onbekend

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:

Voor België : Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Galileelaan 5/03, 1210 BRUSSEL, Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg.be

Voor Luxemburg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou
Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Overdosering

Zowel de dosis waarbij symptomen van overdosering kunnen voorkomen als de symptomen zelf zullen sterk verschillen naargelang van de individuele gevoeligheid in het algemeen of de gevoeligheid voor een van de effecten (α -lyse of serotonineblokkering) in het bijzonder. Zo kan de nadruk liggen op: psychische onverschilligheid met neiging tot slaap, verlaging van de bloeddruk, extrapiramidale stoornissen (oculogyrische crisissen, speekselvloed, abnormale bewegingen, spierrigiditeit) of tremoren, excitatie en convulsies. Zeldzame gevallen van QT-verlenging, ventriculaire aritmie en/of hartstilstand werden gemeld.

Behandeling:

In geval van massieve overdosering kan een maagspoeling en toediening van actieve kool aangewezen zijn. Ondersteunende maatregelen, zoals het verzekeren van een vrije luchtweg en, indien nodig, geassisteerde ademhaling kunnen aangewezen zijn. ECG-monitoring moet overwogen worden. Wanneer extrapiramidale verschijnselen zich voordoen, kan een anticholinergicum worden toegediend. Bij sterke bloeddrukdaling of shock moeten adequate maatregelen worden genomen, zoals het opvullen van het vaatbed met I.V.-vloeistoffen, plasma, geconcentreerd albumine en vasoactieve agentia zoals dopamine of dobutamine.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antipsychotica, Butyrophenonderivaten, ATC-code: N05AD05

Dipiperon is een neurolepticum dat behoort tot de groep van de butyrofenonen. Het activiteitenprofiel wordt vooral gekenmerkt door het serotonine-antagonisme (binding aan de serotonine 2-receptoren), geassocieerd met relatief minder krachtige adrenolytische (α_1 -) en antidopaminerge (D_2 -) effecten. Alleen of in combinatie met meer incisieve neuroleptica oefent Dipiperon een gunstige werking uit op de gestoorde beleving, het autistisch gedrag en het rigide karakter.

Onderzoekingen in het laboratorium omtrent de invloed van serotonine op o.a. de slaap en het gedrag bevestigen de klinische bevindingen.

- *Het karakter en het gedrag:* zowel stoornissen van het denken (schizofrenie) als van de persoonlijkheid (agressie, vijandigheid) worden gunstig beïnvloed door Dipiperon. De activiteit op het impulsieve gedrag, de agressiviteit, de vijandigheid en het negativisme schijnt gebonden te zijn aan het belangrijke serotonine (S_2)-antagonisme, mogelijk versterkt of aangevuld door matige α_1 -adrenolytische en dopamineblokkerende effecten. De ant-agressieve eigenschappen zijn niet alleen nuttig bij de agressief psychotische patiënt, maar ook bij andere categorieën van gedragsgestoorden (bejaarden, epileptici, alcoholici enz.).
- *De slaap:* zonder een hypnoticum te zijn, verbetert Dipiperon een gestoord slaap-waakritme, met als gevolg: beter inslapen en vermindering van het aantal keren wakker worden 's nachts. Ook het vroegtijdige ontwaken verbetert duidelijk.
- *De depressie:* sommige vormen van depressie (o.a. reactieve depressie) worden gunstig beïnvloed door Dipiperon. Mogelijk houdt de bekende gunstige werking van de serotonine (S_2)-antagonisten op de verschillende fasen van de gestoorde slaap daarmee verband.
- Dipiperon vertoont geen anticholinergische activiteiten.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na een goede resorptie in het maag-darmkanaal bedraagt de halveringstijd ongeveer 4 uur. Bij gezonde, oudere personen bedraagt de halveringstijd ongeveer 17 uur. Metabolisatie gebeurt voornamelijk door oxidatieve N-dealkylatie, piperidine-oxidatie en ketonreductie. De uitscheiding geschiedt vooral via de nieren in de vorm van metabolieten. Die metabolieten dragen niet bij tot de neuroleptische activiteit van Dipiperon. Er zijn geen gegevens voorhanden omtrent de binding aan de plasmaproteïnen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet van toepassing.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletten: lactose monohydraat, maïszetmeel, sucrose, talk, magnesiumstearaat.

Druppels: synthetisch zwartebessenaroma, methylparahydroxybenzoaat, propyl parahydroxybenzoaat, gezuiverd water q.s. ad 1 mL (1 mL = 20 druppels).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Tabletten: 5 jaren

Druppels: 2 jaren

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Dipiperon wordt bij kamertemperatuur (15-25°C) bewaard. De afkorting "EXP" op de verpakking betekent dat het geneesmiddel vervalst op de eerste dag van de maand die na de afkorting vermeld staat (maand en jaartal).

Houd het geneesmiddel buiten bereik van kinderen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Tabletten: doordrukverpakking met 20, 60, 240, 1000 (kliniekverpakking) tabletten met een breuklijn.

Druppels: druppelflesje van 60 mL.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

Eumedita N.V.

Winston Churchilllaan 67

BE-1180 Brussel

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

Tabletten:

BE 000271

LU: 199/7105728

Druppels:

BE 097307

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:

Tabletten: 01 maart 1962

Druppels: 21 november 1975

Datum van laatste hernieuwing:

Tabletten: 17 december 2010

Druppels: 17 december 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

09/2023

Goedkeuringsdatum: 12/2023