



Dipidolor 10 mg/ml, oplossing voor injectie

Piritramide

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Dipidolor en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Dipidolor en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

U krijgt Dipidolor toegediend wanneer u moet worden geopereerd. Dipidolor wordt voor, tijdens en/of na de operatie toegediend om pijn te verminderen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

In de volgende gevallen mag u Dipidolor-injectievloeistof niet toegediend krijgen.

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Overgevoeligheid kunt u herkennen aan bijvoorbeeld huiduitslag, bultjes en/of jeuk. Als u hiervan last krijgt, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts.
- U heeft ademhalingsmoeilijkheden, bijvoorbeeld veroorzaakt door astma of emfyseem (een bepaalde longaandoening).
- U heeft een aandoening van de schildklier, de nieren, de bijniere, of een ernstige leveraandoening.
- U lijdt aan hart-vaatziekten.
- U heeft een vergrote prostaat.
- U heeft last van psychosen (dat zijn bepaalde stoornissen in de hersenen die te maken hebben met denken, voelen en/of doen), die worden veroorzaakt door een giftige stof.
- U heeft een beschadiging van de hersenen.
- U heeft last van samentrekkingen van spieren, of u heeft een bepaalde spieraandoening (myasthenia gravis).
- U bent geopereerd aan uw gal, u heeft een stoma, of u heeft een verstopping waarbij er soms wat waterige ontlasting 'doorlekt'.
- U heeft een bepaalde stofwisselingsziekte (acute porfyrie).
- U gebruikt bepaalde geneesmiddelen tegen een depressieve stemming (de zogenaamde MAO-remmers), of heeft deze minder dan 14 dagen geleden nog gebruikt.
- U bent / De patiënt is in een shocktoestand of in coma. Raadpleeg bij twijfel altijd uw arts.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

In de volgende situaties is nauwkeurig medisch toezicht noodzakelijk wanneer u Dipidolor krijgt toegediend. Bovendien kan het zijn dat de dosering moet worden aangepast.

- Bij ouderen en kinderen.
- Als u verzwakt bent of in een slechte algemene toestand.
- Als u een aandoening heeft van de longen of de luchtpijp.
- Als u hartritme stoornissen heeft.
- Als uw lever of nieren niet goed functioneren.
- Als u epilepsie heeft, teveel alcohol heeft gedronken, een verwonding aan uw hoofd heeft of als de druk in uw hoofd te hoog is.
- Als u al een lange tijd sterke (verdovende) pijnstillers gebruikt. Bij langdurig gebruik kan er gewenning en geestelijke en lichamelijke afhankelijkheid (verslaving) optreden. Gewenning betekent dat er steeds grotere hoeveelheden geneesmiddel nodig zijn om het gewenste effect te bereiken.

Vertel het uw arts of apotheker als u een verhoogde gevoeligheid voor pijn hebt ervaren ondanks het feit dat u hogere doses neemt (hyperalgesie). Uw arts zal beslissen of uw dosis aangepast moet worden of dat u met dit geneesmiddel moet stoppen.

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Dipidolor nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen zonder voorschrijf of kruidengeneesmiddelen. Vertel het uw arts of apotheker met name indien u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt, want Dipidolor kan van invloed zijn op hoe goed ze werken:

- Sterke pijnstillers, geneesmiddelen met een onderdrukkende werking op het centrale zenuwstelsel, alcohol, sommige illegale drugs. Als u sterke pijnstillers of andere stoffen met een onderdrukkende werking op het centrale zenuwstelsel gebruikt (bijvoorbeeld slaapmiddelen, kalmeringsmiddelen, middelen tegen psychische aandoeningen, alcohol, sommige illegale drugs), moet u dit aan uw dokter melden omdat de dosis Dipidolor misschien verlaagd moet worden. Bovendien, als u een sterke pijnstiller of een andere stof met onderdrukkende activiteit op het centrale zenuwstelsel krijgt nadat u tijdens een operatie Dipidolor heeft gekregen, dan kan het zijn dat de dosis van de pijnstiller of de andere stof met een onderdrukkende werking op het centrale zenuwstelsel verlaagd moet worden om het risico op mogelijk ernstige bijwerkingen, zoals ademhalingsmoeilijkheden, met langzame of oppervlakkige ademhaling, ernstige sufheid en verlaagd bewustzijn, coma en overlijden, te verminderen.
- Geneesmiddelen tegen depressie die men selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) en serotonine-noradrenalineheropnameremmers (SNRI's) noemt. Deze geneesmiddelen mogen niet gelijktijdig met Dipidolor worden gebruikt.
- Geneesmiddelen tegen depressie die men monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers) noemt. Deze geneesmiddelen mogen niet worden gebruikt in de 14 dagen voordat Dipidolor wordt toegediend.
- Gelijktijdige toediening van Dipidolor met Bepaalde geneesmiddelen die een enzym remmen dat CYP3A4 wordt genoemd-remmers worden genoemd, kan een hogere bloedwaarde van piritramide als gevolg hebben. De startdosiswerking van Dipidolor moet mogelijk worden verlaagd. Dosisverhogingen moeten zorgvuldig worden begeleid.

Waarop moet u letten met alcohol?

Bepaalde bijwerkingen van Dipidolor kunnen worden versterkt door alcohol. Drink daarom geen alcohol als u Dipidolor krijgt toegediend.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

- **Zwangerschap.** Er is nog weinig over bekend of gebruik van Dipidolor tijdens de zwangerschap bij de mens schadelijk is. Bent u zwanger? Overleg dan eerst met uw arts of u Dipidolor toegediend kunt krijgen. Toediening van Dipidolor tijdens de bevalling, bijvoorbeeld bij een keizersnede, wordt afgeraden omdat Dipidolor bij het kind een vermindering van de ademhaling kan veroorzaken. Langdurige behandeling met fentanyl tijdens de zwangerschap kan ontwenningsverschijnselen veroorzaken bij het pasgeboren kind die levensbedreigend kunnen zijn.
- **Borstvoeding.** De stof die zorgt voor de werking van Dipidolor zou in de moedermelk terecht kunnen komen. Geef u borstvoeding? Overleg dan eerst met uw arts of u Dipidolor toegediend kunt krijgen.
- **Vruchtbaarheid.** Het is niet bekend of dit geneesmiddel invloed heeft op de vruchtbaarheid.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dipidolor kan uw waakzaamheid en rijvaardigheid nadelig beïnvloeden. Daarom mag u de eerste 24 uur nadat u Dipidolor toegediend heeft gekregen niet autorijden of gevaarlijke machines bedienen.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Dipidolor wordt met een injectie in een spier, in een ader, of onder de huid toegediend.

Het is belangrijk dat u de juiste hoeveelheid Dipidolor krijgt toegediend. Deze zal van persoon tot persoon verschillen. Uw arts zal bepalen hoeveel u nodig heeft.

De aanbevolen dosering is als volgt:

Bij volwassenen

Voor een operatie

De dosis die wordt toegediend, is afhankelijk van uw lichaamsgewicht. Meestal wordt 0,2 tot 0,3 mg per kg lichaamsgewicht in een spier toegediend.

Vlak voor een operatie

De dosis die wordt toegediend, is afhankelijk van uw lichaamsgewicht. Meestal wordt 0,2 tot 0,3 mg per kg lichaamsgewicht in een ader toegediend.

Tijdens een operatie

De dosis die wordt toegediend, is afhankelijk van uw lichaamsgewicht. Meestal wordt per keer 0,1 tot 0,4 mg per kg lichaamsgewicht in een ader toegediend.

Na een operatie

De dosis die wordt toegediend, is afhankelijk van uw lichaamsgewicht. Meestal wordt 0,2 tot 0,3 mg per kg lichaamsgewicht in een spier toegediend.

De maximale hoeveelheid die op één dag mag worden toegediend, varieert van persoon tot persoon. Meestal ligt deze rond de 80 mg. Deze dosis kan het beste worden verdeeld over 4 toedieningen.

Bij ouderen, verzwakte patiënten, patiënten met verminderd functioneren van de lever

Ouderen, verzwakte patiënten, en mensen met een verminderd functioneren van de lever krijgen minder Dipidolor toegediend dan er wordt voorgeschreven voor andere volwassenen. Aangeraden wordt om maximaal 10 mg per keer toe te dienen.

Bij kinderen vanaf 5 jaar

De dosis die bij kinderen vanaf 5 jaar wordt toegediend, is afhankelijk van het lichaamsgewicht van het kind. Per kg lichaamsgewicht wordt 0,25 mg toegediend.

Bij kinderen jonger dan 5 jaar

Er is nog niet veel ervaring met het gebruik van Dipidolor bij kinderen jonger dan 5 jaar. Daarom wordt Dipidolor bij kinderen jonger dan 5 jaar slechts in zeldzame gevallen gebruikt.

Heeft u te veel van dit middel gekregen?

Heeft u meer Dipidolor toegediend heeft gekregen dan uw arts heeft bedoeld, dan moet onmiddellijk een arts worden geraadpleegd. Het belangrijkste kenmerk is een sterk verzwakte ademhaling.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Heeft u Dipidolor langdurig toegediend gekregen? Als de toediening van Dipidolor dan wordt gestopt, kunt u last krijgen van een geestelijk mindere stabiliteit, beverigheid, angst, overgeven en/of diarree. Neem contact op met uw arts als deze klachten bij u optreden.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Van Dipidolor zijn de volgende bijwerkingen bekend.

De bijwerkingen die het meest voorkomen zijn: versnelde hartslag en bloeddrukdaling. Deze bijwerkingen kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 gebruikers. Ook bewegingloosheid komt vaak voor, namelijk bij bijna 1 op de 10 gebruikers.

De volgende bijwerkingen komen **zeer vaak** voor (bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- versnelde hartslag, verlaagde bloeddruk.

De volgende bijwerkingen komen **vaak** voor (bij 1 op de 100 tot 1 op de 10 gebruikers):

- bewegingloosheid, draaiduizeligheid, slaperigheid;
- misselijkheid, braken, kokhalzen;
- bleekheid.

De volgende bijwerkingen komen **soms** voor (bij 1 op de 1000 tot 1 op de 100 gebruikers):

- afhankelijkheid van het middel;
- hoofdpijn;
- lage bloeddruk;
- overmatig transpireren;
- verminderde ademhaling.

Van de volgende bijwerkingen is **niet bekend** hoe vaak ze voorkomen:

- ernstige overgevoeligheidsreactie waarbij u benauwd kunt worden of waarbij uw bloeddruk sterk daalt en het hart snel maar zwak klopt, zichtbaar als bleekheid, onrust en een klamme huid en een verminderd bewustzijn (anafylactische reactie of 'shock'). Als u hiervan last krijgt, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts;
- onthoudingsverschijnselen zoals prikkelbaarheid en angst;
- bewustzijnsverlies;
- vernauwde pupillen;
- trage hartslag, trage en onregelmatige hartslag, blauw worden;
- stoppen of zeer zwak worden van de ademhaling, benauwdheid, aanhoudende benauwdheid met mogelijk flauwvallen, benauwdheid

- door kramp van de spieren van de luchtwegen (bronchospasme);
- ontsteking van de huid door allergische reactie, jeuk;
- reacties op de toedieningsplaats.

Net als met soortgelijke pijnstillers, kunt u bij gebruik van Dipidolor last hebben van verstopping, stemmingswisselingen, droge mond, verlaagde lichaamstemperatuur, heftige pijn veroorzaakt door galsteen (galsteenkoeliek), achterblijven van urine in de blaas door een gestoorde blaaslediging en vaatverwijding.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum, website www.lareb.nl. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Gebruik Dipidolor niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het doosje en/of op de ampul. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is piritramide.
- De andere stoffen in dit middel zijn wijnsteenzuur (E 334) en water voor injecties.

Hoe ziet Dipidolor eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Dipidolor-oplossing voor injectie is een steriele, heldere, en kleurloze vloeistof met 10 mg piritramide per milliliter vloeistof. Het is verpakt in een doosje met 5 ampullen van 2 ml.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Vergunninghouder:

Medcor Pharmaceuticals B.V.
Artemisweg 232
8239 DE Lelystad

Ompakker

Medcor Specials B.V.
Artemisweg 105F
8239 DD Lelystad

Fabrikant:

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

Registratienummer
RVG 123107//09129

L.v.h.: België

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in juli 2021

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

BSMC00485.03 /maart 2021



1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dipidolor 10 mg/ml, oplossing voor injectie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Als analgeticum in premedicatie, en hevige pre-, per- en postoperatieve pijn bij volwassenen kinderen vanaf 5 jaar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassen patiënten

- premedicatie: 0,2 à 0,3 mg per kg lichaamsgewicht intramusculair; voor een volwassen patiënt is dat gemiddeld 2 ml (20 mg);
- inductie: 0,2 à 0,3 mg per kg lichaamsgewicht intraveneus;
- peroperatief: afhankelijk van het anesthesietype en de vereiste analgesie wordt per keer 0,1 à 0,4 mg per kg lichaamsgewicht intraveneus bijgespoten;
- postoperatief: 0,2 à 0,3 mg per kg lichaamsgewicht intramusculair; voor een volwassen patiënt is dat gemiddeld 2 ml (20 mg).

Door de mogelijkheid 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.

Bij oudere patiënten, bij verzwakte patiënten, patiënten in een slechte algemene toestand en bij patiënten met lichte tot matig ernstige leverfunctiestoornissen kan het wenselijk zijn de dosistot 10 mg per keer te beperken.

Pediatische patiënten

Bij kinderen vanaf 5 jaar wordt de dosis berekend volgens het lichaamsgewicht: 0,25 mg per kg. 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 – Pediatische patiënten).

Verhoging van de dosis Dipidolor dient voorzichtig te worden uitgevoerd om accumulatie van piritramide te voorkomen. Dit zou namelijk het risico op een ademhalingsdepressie kunnen verhogen. Het kan tot 24 uur duren voordat de patiënt profiteert van het volledige analgetische effect van de gegeven dosis Dipidolor.

Wijze van toediening

Intramusculair, subcutaan of intraveneus gebruik.

Vanwege de depressieve werking van piritramide op de ademhaling is het noodzakelijk de intraveneuze toediening te reserveren voor de inductie en het onderhoud van de anesthesie, en dan slechts onder beademing.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).
- Verminderde ademhalingsreserve (astma bronchiale, emfyseem, thoraxtrauma).
- Hypothyreoïdie en onbehandeld myxoedeem (het toedienen van piritramide kan mede leiden tot het ontstaan van een comateuze toestand), hyperthyreoïdie, adrenocorticale insufficiëntie.
- Cardiovasculaire aandoeningen, toxische psychose, nierinsufficiëntie, prostaathypertrofie, shock.
- Ernstige leverfunctiestoornissen of -insufficiëntie.
- Intracraniale laesies, coma, convulsieve aandoeningen, myastenia gravis.
- Gelijktijdig gebruik van MAO-remmers, of binnen 14 dagen na staken van het gebruik van MAO-remmers (zie ook rubriek 4.5).
- Na galwegoperaties en na chirurgische anastomose, verschijnselen van ileus.
- Acute porfyrie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ademhalingsdepressie

Net als bij andere opioïden kunnen patiënten met Dipidolor last krijgen van depressie van het centraal zenuwstelsel en van de ademhaling, met mogelijk ademhalingsstilstand of zeer zwakke of langzame ademhaling.

Een antagonist voor de mu-opioïdreceptor, dient altijd aanwezig te zijn. Het kan nodig zijnde antagonist herhaaldelijk toe te dienen, gezien de lange werkingsduur van Dipidolor.

Hartziekte

Na toediening van Dipidolor kan een daling van de bloeddruk optreden. De mate hiervan kan versterkt worden bij een hypovolemische patiënt of bij gelijktijdige sedatieve medicatie.

Aangezien bradycardie kan optreden, dient Dipidolor voorzichtig te worden toegediend aan patiënten met brady-aritmieën. Deze patiënten dienen met de lagere dosis te beginnen en tijdens de titratie nauwkeurig te worden gecontroleerd.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een supraventriculaire tachycardie. De vagolytische werking van piritramide kan een verhoogde ventriculaire respons tot gevolg hebben.

Speciale doseringsvoorwaarden

Dipidolor dient met voorzichtigheid te worden toegepast in geval van acute alcoholintoxicatie, aandoeningen waarbij convulsies optreden, hoofdletsel en aandoeningen waarbij de intracranieledruk verhoogd is.

Dipidolor is niet geschikt voor gebruik bij intrathecale of epidurale analgesie.

Voorzichtigheid is geboden bij toediening aan oudere patiënten, verzwakte patiënten, patiënten in een slechte algemene toestand en patiënten met lichte tot matig ernstige leverfunctiestoornissen of patiënten met verminderde ademhalingsfunctie. Dergelijke patiënten dienen met een lagere startdosis te beginnen en dienen nauwkeurig te worden gecontroleerd bij dosistitraties (zie rubriek 4.2).

Als een hinderlijk intestinale atonie optreedt, kan dit selectief tegengegaan worden door cholinesterase-remmers (bijv. neostigmine) of een parasymphaticomimeticum (bijv. betanecolchloride).

Drugsverslaving en kans op misbruik

Net als bij andere opioïden kunnen patiënten lichamelijk en geestelijk afhankelijk worden van Dipidolor; het risico van verslaving wordt doorgaans groter naarmate de blootstelling langer duurt en naarmate de toegediende dosis hoger is. Het kan zijn dat er in de loop van de tijd een hogere dosis nodig is voor hetzelfde analgetische effect (tolerantie).

Als de medicatie wordt beëindigd of vervangen door een minder sterk opioïd, of als een antagonist wordt toegediend, kan zich een onthoudingsyndroom ontwikkelen (zie 4.6 voor neonataal abstinenciesyndroom). Symptomen kunnen zijn een verstoorde psychische balans, tremor en angst, braken, diarree en/of verhoogde bloeddruk.

Patiënten met een nierinsufficiëntie dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd op symptomen van piritramide-toxiciteit. Als gevolg van dialyse kan het verdelingsvolume van piritramide veranderen, wat de serumconcentraties kan beïnvloeden (zie ook rubriek 4.3).

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die postoperatief ook andere geneesmiddelen krijgendie het ademhalingscentrum remmen.

Pediatische patiënten

Kinderen zijn verhoogd gevoelig. Intoxicaties kunnen al bij zeer lage doses optreden (zie ook rubriek 4.2).

Hyperalgesie

Zoals ook geldt voor andere opioïden moet in geval van onvoldoende pijncontrole na een verhoogde dosis piritramide rekening worden gehouden met de mogelijkheid van door opioïden geïnduceerde hyperalgesie. Het kan aangewezen zijn om de dosis piritramide te verlagen of de behandeling met piritramide stop te zetten of te herzien.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

CZS (centrale zenuwstelsel)-depressiva

CZS-depressiva, zoals barbituraten, benzodiazepinen, neuroleptica, fenothiazinederivaten, algemene anesthetica en andere niet-selectieve hypnotica en niet-selectieve CZS-depressiva (bijv. alcohol) kunnen de ademhalingsdepressieve werking 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 aandoening, verhogen.

Monoamineoxidase (MAO)-remmers

Gelijktijdige toediening met monoamineoxidase (MAO)-remmers kan leiden tot paroxismaal optredende CZS-stimulatie en hypertensie. Behandeling met MAO-remmers moet daarom gestopt worden, en wel minstens 14 dagen voordat de behandeling met Dipidolor gestart wordt.

Cytochroom P450 3A4 (CYP3A4)-remmers

Piritramide wordt sterk gemetaboliseerd, voornamelijk door CYP3A4. Simulaties van gelijktijdige toediening van Dipidolor met CYP3A4-remmers geven aan dat dit kan leiden tot een ongeveer viervoudige verhoging van de piritramide concentratie 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 aanvankelijke dosis van Dipidolor te verlagen. Dosisverhogingen moeten zorgvuldig worden begeleid (zie rubriek 4.2).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van piritramide in zwangere vrouwen. Beperkte studies in dieren hebben wat reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Mogelijke risico's voor de mens zijn niet bekend. Wanneer Dipidolor tijdens de baring aan de moeder wordt toegediend, kan het depressie van het ademcentrum van de foetus veroorzaken.

Bij langdurig gebruik van opioïden tijdens de zwangerschap bestaat er een risico op neonataal abstinenciesyndroom dat levensbedreigend kan zijn als het niet wordt herkend en behandeld. Beademingsapparatuur moet onmiddellijk beschikbaar zijn voor gebruik als dat nodig is voor de moeder en de baby. Er moet altijd een opioïdantagonist voor het kind beschikbaar zijn.

Borstvoeding

Het is niet bekend of piritramide in de moedermelk uitgescheiden wordt. Echter, aangezien van andere opioïden bekend is dat ze in de moedermelk terecht komen, kan een risico voor het borstgevoede kind niet worden uitgesloten. Er moet besloten worden of de borstvoeding onderbroken wordt of dat van het gebruik van Dipidolor wordt afgezien waarbij rekening gehouden moet worden met het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling voor de moeder.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van piritramide op de vruchtbaarheid.

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

Gelet op de sedatieve werking van Dipidolor dient men er rekening mee te houden dat er beïnvloeding optreedt van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Als voorzorgsmaatregel dient na enkele of herhaalde toediening van Dipidolor een wachttijd van ten minste 24 uur in acht te worden genomen.

4.8 Bijwerkingen

De veiligheid van Dipidolor werd onderzocht bij 526 personen in 7 klinische studies waarbij Dipidolor als minstens één intramusculaire injectie van 15 mg werd toegediend voor de behandeling van acute pijn.

Op basis van de samengevoegde gegevens uit deze klinische studies waren de meest gemelde bijwerkingen versnelde hartslag (frequentie 15,0%), hypotensie (13,1%), en stupor (9,9%).

De tabel hieronder geeft de bijwerkingen weer die bij gebruik van Dipidolor zijn gemeld in klinische studies of bij postmarketingervaring (inclusief de zojuist genoemde bijwerkingen).

De frequentieclassen zijn weergegeven volgens de volgende definities: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1: Bijwerkingen gemeld in klinische studies en bij postmarketingervaring

Systeem-/Orgaanklasse	Bijwerkingen			
	Frequentie			
	Zeer vaak ($\geq 1/10$)	Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)	Soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$)	Niet bekend
Immuunsysteem-aandoeningen				Anafylaxie, anafylactischeshock
Psychische stoornissen			Afhankelijkheid	Onthoudingsyndroom
Zenuwstelsel-aandoeningen		stupor, vertigo, somnolentie	Hoofdpijn	Bewustzijnsverlies
Oogaandoeningen				Miose
Hartaandoeningen				Bradycardie, bradyaritmie, cyanose
Bloedvat-aandoeningen			Hypotensie	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen				Ademhalingsstilstand, zeer zwakke of langzame ademhaling, status asthmaticus, bronchospasme, dyspneu
Maagdarmstelsel-aandoeningen		Misselijkheid, braken, kokhalzen		
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Bleekheid	Hyperhidrosis	Allergische dermatitis, pruritus
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen				Reacties op de toedieningsplaats
Onderzoeken	Versnelde hartslag, bloeddrukdaling		Verminderde ademhaling	

Bij 0,4% van de deelnemers aan de klinische studies bleek het nodig te zijn de opioïde activiteit te antagoniseren.

Net als met andere opioïden kunnen patiënten die Dipidolor krijgen last hebben van een verminderde gastro-intestinale motiliteit met obstipatie als gevolg. Eveneens kunnen patiënten, net als met andere opioïden, stemmingswisselingen, droge mond, hypothermie, galsteenkoeliek, urineretentie of vasodilatatie ervaren.

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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen

Kenmerkende tekenen zijn miosis en ademhalingsdepressie; deze kan in ernst variëren van bradypneu tot apneu. Het bewustzijn kan verminderd zijn, leidend tot coma. Hypotensie, tachycardie en vertigokunnen eveneens optreden.

Behandeling

Deze effecten kunnen worden verlicht door de toediening van een opiaatantagonist. Toediening daarvan dient voorzichtig en bij herhaling te geschieden, omdat de werkingsduur korter is dan die van piritramide. Een spierrelaxans kan nodig zijn als spierrigiditeit optreedt. Intensive care-maatregelen (met name intubatie en ventilatie) kunnen noodzakelijk zijn. Ook kunnen maatregelen nodig zijn om warmteverlies te voorkomen en om een voldoende circulatievolume in stand te houden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: analgetica, difenylpropylaminederivaten, ATC-code: N02AC03.

Werkingsmechanisme

Piritramide is een opioïde analgeticum. De analgetische activiteit op basis van de dosering in mg per kg lichaamsgewicht komt sterk overeen met die van morfine. Analgesie wordt verkregen door activering van de mu-opiaatreceptoren in het ruggemerg en de hogere pijncentra zoals thalamus en cortex.

Farmacodynamische effecten

Na intraveneuze toediening treedt analgesie binnen 1-2 minuten in; na intramusculaire of subcutane toediening na 15-20 minuten. De werkingsduur bedraagt 4-6 uur.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na intramusculaire toediening worden piekplasmaspiegels na 15 minuten bereikt.

Distributie

Piritramide wordt voor ongeveer 95% aan eiwitten gebonden. Het initiële verdelingsvolume na één enkele bolustoediening is 0,7 tot 1,0 liter per kg, met een verdelingsvolume in de steady state tussen 4,7 en 6 liter per kg. Het een verdelingsvolume in de steady state na continue toediening neemt toe tot 11,1 liter per kg.

Biotransformatie

Biotransformatie van piritramide gebeurt hoofdzakelijk in de lever. Er zijn minstens vier verschillende metabolieten. Het cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) enzym is het belangrijkste enzym dat betrokken is bij het metabolisme van piritramide.

Eliminatie

De plasma-eliminatiehalfwaardetijd is 4-12 uur. Na continue toediening neemt de eliminatiehalfwaardetijd toe tot 17,4 uur. Na een intraveneuze bolustoediening is de totale klaring ongeveer 600 ml/min en neemt toe tot 1100 ml/min na continue intraveneuze 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 een 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 de 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

Pediatrie patiënten

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

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

Parameter Mediaan±SD (range)	Populatie			
	Neonaten(N=8)	ZuigelingenGroep 1 (N=7)	ZuigelingenGroep 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 (5-723)	36±367 (6-855)	12±81 (3-315)	16±9 (9-35)
T _{1/2β} (min) ^a	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)

^a = 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 niet-klinische studies werden effecten waargenomen die gerelateerd waren aan de farmacologische activiteit van het geneesmiddel, evenals wat veranderde hematologie en verminderd lichaamsgewicht. Deze effecten werden waargenomen bij doseringsniveaus enigszins boven de voorgestelde humane doseringsniveaus na normalisatie voor lichaamsoppervlak.

Carcinogeniteit en mutageniteit

In vitro-genotoxiciteitstesten toonden geen bewijzen van een mutageen vermogen.

Carcinogeniteitsstudies zijn niet uitgevoerd.

Reproductietoxicologie

Er zijn geen onderzoeken verricht naar de passage van piritramide door de placenta of naar de moedermelk. Ook zijn er geen onderzoeken uitgevoerd naar de postnatale ontwikkeling op de korte termijn en de vruchtbaarheid. Embryo-foetale ontwikkelingsstudies toonden geen bewijs van teratogeniciteit. Echter, bij de meeste doseringsniveaus werd embryotoxiciteit waargenomen, maar dit was niet dosisafhankelijk.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Wijnsteenzuur (E 334) en water voor injecties.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dient niet met andere geneesmiddelen te worden gemengd behalve met 0,9% NaCl of 5,0% glucose-oplossing, aangezien dat precipitatie van het actieve bestanddeel piritramide kan veroorzaken (zie rubriek 6.6).

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

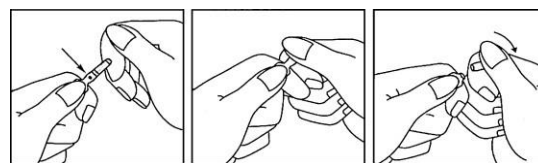
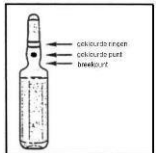
5 ampullen van 2 ml (10 mg piritramide per ml).

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies OPC-ampullen

Draag handschoenen bij het openen van de ampul.

De ampul voor gebruik even tussen de handpalmen rollen om hem op te warmen.

1. Houd de ampul tussen duim en wijsvinger met de stip naar boven (zie figuur). Laat daarbij de top van de ampul vrij.
2. Houd met de andere hand de top van de ampul vast, door de wijsvinger tegen de nek van de ampul te plaatsen en de duim op de gekleurde punt, parallel aan de gekleurde ringen.
3. Houd de duim op de punt en breek de top van de ampul terwijl u het onderste gedeelte van de ampul stevig vasthoudt.



Mocht de inhoud per ongeluk op de huid terechtkomen, dan dient het betreffende gebied te worden gespeld met water. Gebruik geen zeep, alcohol of ander schoonmaakmiddel dat de huid chemisch of fysisch kan beschadigen.

De oplossing voor injectie kan alleen worden verdund met 0,9% NaCl of met 5,0% glucose-oplossing. Elk ander product kan veroorzaken dat piritramide neerslaat (als gevolg van een pH-verandering). Daarom moet men voorzichtig zijn bij het verdunnen van de oplossing voor injectie (gebruik alleen onaangebroken vloeistoffen, geen fysiologische oplossingen die al geopend zijn).

Controleer het product voor gebruik, direct voor de injectie, op zichtbare neerslag in de gevulde spuit of na verdunning, bijvoorbeeld in de infusievloeistof. Als er neerslag in de oplossing aanwezig is, dient deze te worden weggegooid.

Uit microbiologisch oogpunt zou het product onmiddellijk na bereiding gebruikt moeten worden. Als dat niet gebeurt, zijn de bewaartijden na verdunning en de omstandigheden voorafgaand aan toediening de verantwoordelijkheid van degeene die het product gaat toedienen. Tenzij de bereiding (reconstitutie, verdunning, enz.) heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden, zou het bereide product bij 2 tot 8 °C normaal gesproken niet langer dan 24 uur bewaard moeten worden.

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

Medcor Pharmaceuticals B.V. Artemisweg 232
8239 DE Lelystad

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 123107//09129 L.v.h.: België

9. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Deze bijsluiters zijn voor het laatst goedgekeurd in juli 2021