SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dipiperon 40 mg, tabletten.
Dipiperon 40 mg/ml, druppels.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Dipiperon tabletten bevatten pipamperondihydrochloride overeenkomend met 40 mg pipamperon per tablet.
Dipiperon druppels bevatten pipamperondihydrochloride overeenkomend met 40 mg pipamperon per ml (20 druppels per ml; 2 mg per druppel).

Hulpstoffen met gekend effect:
Dipiperon tabletten bevatten lactose (90 mg / tablet) en sucrose (12 mg / tablet).
Dipiperon druppels bevatten propylparahydroxybenzoaat (E216) (0,05 mg/mL) en methylparahydroxybenzoaat (E218) (0,5 mg/mL).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten:
Witte, ronde, platte gleuftablet met schuine rand en de inscriptie 'DIPIP' aan één zijde.
De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Druppels voor oraal gebruik, oplossing:
Heldere, kleurloze vloeistof met cassisgeur.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Psychosen.
Symptomatische behandeling van ernstige vormen van opwinding en onrust.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Bij onderhoudsbehandelingen moet altijd getracht worden de minimaal effectieve dosis te bepalen (door regelmatige dosisaanpassing).
In het algemeen zijn de richtlijnen als volgt:

Volwassenen
- aanvangsdosis: 40 à 80 mg per dag, verdeeld over twee doses, gedurende 1 tot 2 weken. De optimale antipsychotische dosis wordt bereikt na 3 tot 6 weken. Indien nodig kan de dosis worden verhoogd tot een maximum van 360 mg per dag.
- onderhoudsdosis (gedurende verscheidene maanden): individueel te bepalen, afhankelijk van het verkregen resultaat en de mate waarin het middel wordt verdragen.

Kinderen:
- aanvangsdosis: 20 mg per dag, verdeeld over twee doses. De optimale therapeutische dosis varieert van 20 tot 40 mg.

- onderhoudsdosis (gedurende verscheidene maanden): individueel te bepalen, afhankelijk van het verkregen resultaat en de mate waarin het middel wordt verdragen.

Om individuele aanpassing mogelijk te maken, wordt bij voorkeur begonnen met 20 mg per dag en die dosis wordt telkens met 20 mg verhoogd tot 40 à 120 mg per dag.
De laatste toediening geschiedt bij voorkeur ongeveer een uur voor het slapengaan.

Ouderen
Bij ouderen is het aan te bevelen met de helft van de aanvangsdosis te starten en deze geleidelijk te verhogen. De bloeddruk dient dan regelmatig gecontroleerd te worden.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor andere butyrofenonen.
- Depressie van het centrale zenuwstelsel.
- Comateuze toestand.
- Cardiovasculaire insufficiëntie (wegens de mogelijke hypotensieve invloed van Dipiperon).
- Neurologische aandoeningen met extrapiramidale symptomen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Plotse dood
Er zijn enkele gevallen gemeld van plotse onverklaarbare dood bij psychiatrische patiënten die met antipsychotica, waaronder Dipiperon, behandeld werden. Door de aard van het voorval was het niet mogelijk om de rol van Dipiperon, zo daar al sprake van was, te bepalen.

Toegenomen mortaliteit bij ouderen met dementie
Uit gegevens uit twee grote observationele onderzoeken is gebleken dat bij ouderen met dementie die met antipsychotica worden behandeld een licht verhoogd risico op overlijden bestaat in vergelijking tot ouderen die niet worden behandeld. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om een goed onderbouwde schatting te geven van de precieze omvang van het risico; de oorzaak van dit toegenomen risico is niet bekend.

Cardiovasculaire effecten
Er zijn zeer zeldzame meldingen van QT-verlenging en ernstige ventriculaire aritmieën, waaronder torsade de pointes bij gebruik van Dipiperon. Men dient voorzichtig te zijn met toediening als er andere redenen aanwezig zijn voor QT-intervalverlenging, zoals: congenitale verlenging van het QT-interval, hypokaliëmie of hypomagnesiëmie, bradycardie, hartritmestoornissen en gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die het QT-interval verlengen, zoals antiarrhytmica van klasse Ia (bijv. kinidine) en klasse III (bijv. amiodaron).

Dipiperon moet met de nodige voorzichtigheid toegediend worden aan patiënten met cardiovasculaire ziekten door het mogelijk optreden van hypotensie.

Maligne neurolepticasyndroom
Evenals met andere antipsychotica dient men bij Dipiperon bedacht te zijn op het optreden van het zogenaamde maligne neurolepticasyndroom, waarin centraal staan: hyperthermie, extreme spierrigiditeit en een autonome instabiliteit.
Verder kunnen zich voordoen: verhoging van het serumcreatinefosfokinasegehalte en leukocytose, tachypnoe, bewustzijnsveranderingen en profuus zweten. Levensbedreigend is meestal de rabdomyolyse en de daarmee samenhangende nierinsufficiëntie.
Behalve algemeen ondersteunende maatregelen (externe afkoeling en rehydratie) worden vaak eerst anticholinergica en benzodiazepinen gegeven. In ernstige gevallen zijn deze farmaca onvoldoende

effectief en dienen dantroleen en/of dopamine-agonisten te worden gegeven. Als deze therapie niet aanslaat of in een uiterst levensbedreigende situatie kan elektroconvulsietherapie levensreddend zijn.

Tardieve dyskinesie
Bij langdurige behandeling met antipsychotica (vooral met hoge doseringen) kan tardieve dyskinesie voorkomen. Deze symptomen kunnen tijdelijk verergeren of zelfs nog ontstaan, na het staken van de behandeling. Het risico van irreversibiliteit is groter bij oudere patiënten en bij patiënten met een organische hersenbeschadiging.
Het syndroom wordt voornamelijk gekenmerkt door ritmische, onvrijwillige bewegingen van de tong, het gezicht, de mond of kaak. Deze kenmerken kunnen zich permanent manifesteren bij sommige patiënten. Het syndroom kan gemaskeerd worden als de behandeling wordt herstart, als de dosis wordt verhoogd of indien wordt overgeschakeld op een ander antipsychotisch geneesmiddel. De behandeling dient zo spoedig mogelijk te worden stopgezet.
Het verdient aanbeveling de patiënten hierop vanaf 3-6 maanden na de start van de therapie periodiek te controleren en hen tevens vooraf over dit risico te informeren.

Extrapiramidale symptomen
Net als bij alle antipsychotica, kunnen er extrapiramidale symptomen optreden, zoals tremor, rigiditeit, hypersalivatie, bradykinesie, acathisie en acute dystonie.
Het voorkomen van extrapiramidale effecten is evenredig met de dosis, maar varieert aanzienlijk van patiënt tot patiënt. Oudere patiënten kunnen gevoeliger zijn. Verlaging van de dosis, indien mogelijk, of toediening van anticholinerge medicatie helpt de symptomen onder controle te houden.

Epilepsie/convulsies
Bij patiënten met epilepsie is oplettendheid vereist, omdat antipsychotica de prikkeldrempel kunnen verlagen. Indien nodig moet bij deze patiënten de dosis van de anti-convulsietherapie worden aangepast.

Ziekte van Parkinson en spastische verlammingen
Bij de ziekte van Parkinson en bij spastische verlammingen moet voorzichtig gedoseerd worden.

Depressie
Depressie in engere zin kan door antipsychotica waarneembaar worden. Door gebruik van antipsychotica kan een stemming ontstaan die moeilijk van depressieve symptomen te onderscheiden is.

Psycho-organische stoornissen
Bij patiënten met psycho-organische stoornissen dient men rekening te houden met het grotere risico van bijwerkingen.

Lever
Bij patiënten met leverfunctiestoornissen dient voorzichtig gedoseerd te worden omdat pipamperon in de lever gemetaboliseerd wordt.

Veneuze trombo-embolie
Er zijn bij gebruik van antipsychotica gevallen van veneuze trombo-embolie gemeld. Aangezien patiënten onder behandeling met antipsychotica zich vaak presenteren met verworven risicofactoren voor veneuze trombo-embolie, dienen alle mogelijke risicofactoren hiervoor voorafgaand aan en tijdens de behandeling met Dipiperon onderkend te worden en voorzorgsmaatregelen getroffen te worden.

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

Dipiperon druppels bevatten propylparahydroxybenzoaat (E216) en methylparahydroxybenzoaat (E218). Deze stoffen kunnen allergische reacties veroorzaken (wellicht vertraagd).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Verlenging QT-interval
Er zijn zeer zeldzame meldingen van QT-verlenging en ernstige ventriculaire aritmieën, waaronder torsade de pointes bij gebruik van pipamperon. Het gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die het QT-interval verlengen, zoals antiarrhytmica van klasse Ia (bijv. kinidine) en klasse III (bijv. amiodaron) dient vermeden te worden.

Hypnotica, sedatieve antihistaminica, opioïden en alcohol
Dipiperon potentieert hypnotica, sedatieve antihistaminica en opioïden, zodat een dosisverlaging van deze middelen noodzakelijk kan zijn. Voorzichtigheid is daarom geboden bij patiënten die gelijktijdig alcohol, barbituraten of andere slaapmiddelen of opioïden gebruiken.

Tardieve dyskinesie
Het gelijktijdig gebruik van andere antipsychotica, lithium, antidepressiva, anti-parkinsonmiddelen en farmaca met een centrale anticholinerge werking verhoogt het risico op het ontstaan van tardieve dyskinesie.

Dopamine-agonisten
Verwacht kan worden dat antipsychotica de werking van dopamine-agonisten, zoals bromocriptine, lisuride en levodopa blokkeren.

Antacida
Antacida verminderen de orale opname van de antipsychotica.

Sympathicolytica en antihypertensiva
De anti-α_1-adrenerge werking van pipamperon kan een versterking geven van het bloeddrukverlagende effect van fenoxybenzamine, labetalol en andere α-blokkerende sympathicolytica, alsmede van methyldopa, reserpine en andere centraalwerkende antihypertensiva. Daarentegen wordt het bloeddrukverlagende effect van guanethidine geblokkeerd.

Leverenzymactiviteit inducerende middelen
Middelen die verhoging van de leverenzymactiviteit induceren (barbituraten, fenytoïne en carbamazepine), versnellen de afbraak van antipsychotica.

Diuretica
Combinatie van enkele antipsychotica (o.a. loxapine) met diuretica, zoals furosemide en chloorthiazide, kan de uitscheiding van water, natrium en soms ook chloride sterk vergroten.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Over het gebruik van pipamperon tijdens de zwangerschap bij de mens bestaan geen gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. Neonaten die tijdens het derde trimester van de zwangerschap zijn blootgesteld aan antipsychotica (waaronder pipamperon) lopen risico op bijwerkingen na de bevalling waaronder extrapiramidale symptomen en/of

onttrekkingsverschijnselen 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.
Experimenteel onderzoek bij dieren heeft enige reproductietoxiciteit getoond, maar geen teratogeniteit (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is onbekend. Pipamperon dient tijdens de zwangerschap alleen op strikte indicatie gebruikt te worden indien de voordelen opwegen tegen de risico's.

Borstvoeding
Er zijn geen gegevens bekend over de uitscheiding van pipamperon in de moedermelk. Het geven van borstvoeding tijdens behandeling met pipamperon wordt afgeraden.

Vruchtbaarheid
Er zijn geen klinische gegevens over een mogelijk effect van pipamperon op de vruchtbaarheid. In dierstudies is een verminderde reproductieve functie gezien (zie rubriek 5.3).

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

Het reactievermogen bij deelname aan het verkeer of bij het bedienen van gevaarlijke machines kan door antipsychotica nadelig beïnvloed worden.

4.8 Bijwerkingen

De veiligheid van Dipiperon (40-800 mg/dag) is onderzocht bij 71 personen die deelnamen aan twee klinische openlabelstudies. Op basis van de samengevoegde gegevens uit deze klinische studies waren de meest frequent gemelde bijwerkingen (met incidentiepercentage):
Zenuwstelselaandoeningen: somnolentie (22,5%) en tandradrigiditeit (11,3%).

In de onderstaande tabel staan alle bijwerkingen die gemeld zijn bij gebruik van Dipiperon in klinische studies of bij ervaring in de praktijk ('postmarketing'). De frequentieklassen zijn weergegeven volgens de volgende definities: zeer vaak (≥1/10); vaak (≥1/100 tot <1/10); soms (≥1/1000 tot <1/100); zelden (≥1/10.000 tot <1/1000); zeer zelden (<1/10.000); en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

System-/orgaanklasse	Bijwerkingen		
	Frequentiecategorie		
	Zeer vaak	**Vaak**	**Niet bekend**
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			Leukopenie
Immuunsysteemaandoeningen			Overgevoeligheid
Endocriene aandoeningen			Hyperprolactinemie
Psychische stoornissen		Depressie	
Zenuwstelselaandoeningen	Somnolentie; Tandradrigiditeit	Hypertonie; Acathisie; Oculogyrische crisis; Opisthotonus; Dyskinesie	Convulsie (dit omvat convulsie en grand-mal convulsie); maligne neurolepticasyndroom; Parkinsonsime; Syncope; Tardieve dyskinesie; Tremor
Hartaandoeningen		Tachycardie	Ventrikelfibrilleren
Bloedvataandoeningen		Orthostatische hypotensie	Hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			Epistaxis
Maagdarmstelsel-aandoeningen		Braken	
Huid- en onderhuidaandoeningen		Urticaria	Rash; Toxische epidermale necrolyse
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Spierspasmen	
Zwangerschap, perinatale periode en puerperium			Neonataal onttrekkingssyndroom (zie rubriek 4.6)
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		Amenorroe	Galactorroe; Gynecomastie (dit omvat gynecomastie en zwelling van de borsten); Oligomenorroe; Priapisme
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen		Gangafwijking; Asthenie	Vermoeidheid; Hypothermie; Oedeem (dit omvat oedeem, gezichtsoedeem en perifeer oedeem); Pyrexie
Onderzoeken			Leverenzym verhoogd

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
Bij overdosering zijn bijwerkingen gemeld die optreden bij normale dosering , zoals extrapiramidale symptomen, convulsies, hypotensie, tachycardie, slaperigheid, asthenie, braken en vermoeidheid.
In geval van overdosering zijn er ook andere reacties gemeld, waaronder cardiorespiratoire stilstand, QT-verlenging, torsade de pointes, respiratoir falen, coma, hersenoedeem, anoxie, cerebrale ischemie, acidose, paralytische ileus, diarree, agressie, desoriëntatie en miose.

Sterfte is gemeld in geval van overdosering.

Behandeling
Bij overdosering is opname op een intensive-care afdeling noodzakelijk.
Er is geen specifiek antidotum voor Dipiperon. Daarom dient men ondersteunende maatregelen te nemen. Men dient er tevens bedacht op te zijn dat er bij overdosering meerdere geneesmiddelen betrokken kunnen zijn.
Bij een acute overdosering dient men de luchtwegen vrij te maken en te houden en er voor te zorgen dat de patiënt van voldoende oxygenatie en ventilatie wordt voorzien. Als behandeling dient men, indien behandeld wordt binnen een uur na inname, de maag te spoelen (na intubatie, als de patiënt het bewustzijn verloren heeft) en geactiveerde kool en een osmotisch werkend laxans (natriumsulfaat) toe te dienen.
De cardiovasculaire parameters dienen ook onmiddellijk gevolgd te worden. Door ECG-monitoring kan men mogelijk aritmieën vaststellen. Het ECG dient ook gevolgd te worden gelet op het risico van QT-verlenging. Hypotensie en een collaps van de bloedsomloop dienen met daartoe geëigende methoden behandeld te worden, zoals intraveneuze vloeistoftoediening, plasma of geconcentreerde albumine en/of sympathicomimetica.
Bij ernstige extrapiramidale effecten dient anticholinerge medicatie toegediend te worden. De patiënt dient - tot volledig herstel - nauwlettend geobserveerd en gecontroleerd te worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Butyrofenon derivaten, ATC-code: N05AD05.

Pipamperon is een neurolepticum uit de butyrofenonengroep.
Het combineert 5-HT_2-antagonisme met een minder uitgesproken blokkade van α_1-adrenerge en D_2-dopaminerge receptoren. Pipamperon heeft geen anticholinerge effecten.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Bij gezonde vrijwilligers worden na inname van een tablet van 40 mg maximale plasmaspiegels van ongeveer 34 ng/ml na 2 uur bereikt.

Distributie
De plasmaproteïne-bindingcapaciteit van pipamperon in mensen is laag en bedraagt ongeveer 36%.

Metabolisme
Biotransformatie van pipamperon vindt voornamelijk plaats door reductie van de ketofunctie, hydroxylering van piperidinering, oxidatieve deaminering en N-oxidatie. Er zijn geen farmacokinetische data bekend van de metabolieten van pipamperon in humaan plasma.

Eliminatie
De waargenomen eliminatiehalfwaardetijd in gezonde vrijwilligers en ouderen varieerde van 17 tot 22 uur. Pipamperon wordt voornamelijk als metabolieten geëlimineerd door de nieren.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventionele studies op het gebied van toxiciteit bij eenmalige en herhaalde doseringen en genotoxiciteit. In knaagdieren werd na toediening van pipamperon een algemene vermindering van de voortplantingsfunctie gezien, evenals een vertraagde skeletbotvorming en een

toename van skeletafwijkingen. Deze verminderde voortplantingsfunctie zou veroorzaakt kunnen zijn door het sedatieve effect van pipamperon.

Uit in-vitrostudies is gebleken dat pipamperon het cardiale hERG kanaal blokkeert en de duur van de actiepotentialen in geïsoleerde geperfundeerde konijnenharten verlengt. In in-vivostudies in geanestheseerde cavia's bleek dat pipamperon geen verlenging van het QTc-interval veroorzaakte en geen significant effect had op ECG morfologie.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletten: lactosemonohydraat, maïszetmeel, sucrose, talk (E 553B), magnesiumstearaat (E 470B).
Druppels: cassissmaakstof, methylparahydroxybenzoaat (E 218), propylparahydroxybenzoaat (E 216), water.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Dipiperon tabletten: 5 jaar. Dipiperon druppels: 2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Tabletten: geen speciale bewaarcondities.
Druppels: bewaren beneden 25 °C. Niet in de koelkast of vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doos met 20 tabletten à 40 mg pipamperon in PVC/Al strip.
PP tablettencontainer met 1000 tabletten à 40 mg pipamperon.
Doos met 50 tabletten à 40 mg pipamperon in PVC/Al E.A.G.
LDPE-fles van 60 ml met LDPE-druppelopzet en PP-kindveilige sluiting (40 mg/ml; 20 druppels per ml).

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Moeilijk te openen voor kinderen. Om de fles te openen moet de dop omlaag worden gedrukt en moet er tegelijk tegen de wijzers van de klok in worden gedraaid.

Doseren: fles op zijn kop houden en er zachtjes in knijpen.

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

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EUMEDICA Pharmaceuticals GmbH
Basler Straße 126
DE-79540 Lörrach
Duitsland

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

Tabletten RVG 00183, druppels RVG 09964.

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 december 2000
Datum van laatste verlenging: 21 juni 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 1 juli 2026