

Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dipidolor 7,5 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Piritramid

1 ml Injektionslösung enthält 7,5 mg Piritramid. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung. Dipidolor ist eine klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dipidolor ist ein Arzneimittel, das zur Behandlung von starken und stärksten Schmerzen angewendet wird.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Intramuskuläre oder subkutane Anwendung: Es wird eine Einzeldosis von 15 mg empfohlen. Dieselbe Dosis kann bei Bedarf innerhalb einer halben Stunde nachinjiziert werden.

Intravenöse Anwendung (nur wenn ein besonders rascher Wirkungseintritt erforderlich ist): Langsame Injektion (10 mg pro Minute) einer Einzeldosis von 7,5-22,5 mg.

Kinder und Jugendliche

Intramuskuläre oder subkutane Anwendung:

Es wird eine Einzeldosis von 0,05-0,2 mg/kg KG empfohlen.

Intravenöse Anwendung (nur wenn ein besonders rascher Wirkungseintritt erforderlich ist): Langsame Injektion einer Einzeldosis von 0,05-0,1 mg/kg KG.

Es liegen eingeschränkt pharmakokinetische Daten aus einer Studie mit Neugeborenen, Säuglingen und Kindern unter 5 Jahren vor. Diese verfügbaren Daten lassen darauf schließen, dass besonders für spontan atmende Neugeborene das Risiko einer Atemdepression bestehen kann, da die Eliminationshalbwertszeit in dieser Altersgruppe verlängert und die Clearance vermindert ist (siehe Abschnitt 5.2).

Besondere Personengruppen

Bei kachektischen, geschwächten oder älteren Patienten (>65 Jahren) oder bei Patienten mit eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion sollte die Anfangsdosis reduziert werden.

Art der Anwendung

Dipidolor ist zur einmaligen oder wiederholten i.m., s.c. und i.v. Anwendung geeignet.

Hinweise

Die Einzeldosen bei intramuskulärer, subkutaner und intravenöser Anwendung können bei nachlassender analgetischer Wirkung alle 6-8 Stunden wiederholt werden.

Dosiserhöhungen von Dipidolor sollten vorsichtig gehandhabt werden, um eine Akkumulation von Piritramid zu vermeiden, die das Risiko einer Atemdepression erhöhen kann. Es kann bis zu 24 Stunden dauern, bis ein Patient vom vollen analgetischen Effekt einer Dipidolor-Dosis profitiert.

Zur Erhaltungstherapie sollte eine ausreichend hohe Dosis gegeben werden und gleichzeitig die im Einzelfall kleinste analgetisch wirksame Dosis angestrebt werden. Bei der Therapie chronischer Schmerzen ist der Dosierung nach festem Zeitplan der Vorzug zu geben.

Vorsichtsmaßnahmen bei der Handhabung / vor der Anwendung des Arzneimittels Anweisungen zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Anwendung bei Säuglingen
- Komatöse Zustände
- Krankheitszustände bei denen eine Dämpfung des Atemzentrums zu vermeiden ist (z.B. schwere Atemstörungen)
- Akute hepatische Porphyrie

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

- Wie unter anderen Opioiden auch, können bei Patienten unter Dipidolor zentral dämpfende Wirkungen und/oder Atemdepression einschließlich Atemstillstand und respiratorische Insuffizienz auftreten.
- Ein μ -Opioidantagonist sollte jederzeit zur Verfügung stehen. Aufgrund der langen Wirkdauer von Dipidolor kann eine wiederholte Anwendung des Antagonisten erforderlich sein.
- Nach der Verabreichung von Dipidolor kann ein Blutdruckabfall auftreten. Dieser Effekt kann bei hypovolämischen Patienten oder in Anwesenheit zusätzlich verabreichter sedierender Arzneimittel das übliche Ausmaß überschreiten.
- Da Bradykardien auftreten können, sollte Dipidolor bei Patienten mit Bradyarrhythmien nur mit Vorsicht angewendet werden. Diese Patienten sollen zunächst die niedrige Dosis erhalten und während einer Dosistitration engmaschig überwacht werden.
- Dipidolor darf nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden bei: akuter Alkoholintoxikation, konvulsiven Erkrankungen, Kopfverletzungen und Zuständen mit erhöhtem Hirndruck.
- Vorsicht ist angeraten bei Hypothyreose, Nebennierenrindeninsuffizienz, Prostatahypertrophie und Schock oder wenn der Patient zentral dämpfende Substanzen (wie Alkohol, Barbiturate, Hypnotika, bestimmte Benzodiazepine etc.) eingenommen hat.
- Vorsicht ist ebenfalls angezeigt bei kachektischen, geschwächten oder älteren Patienten, bei Patienten mit eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion oder mit eingeschränkter Atemfunktion. Bei diesen Patienten soll mit einer reduzierten Dosis begonnen und die Dosistitration engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2).
- Wie bei anderen Opioiden auch, kann sich bei Patienten eine physische und psychische Abhängigkeit von Dipidolor entwickeln (siehe Abschnitt 4.8). Das Abhängigkeitsrisiko nimmt

gewöhnlich mit der Anwendungsdauer und bei steigender Dosis zu. Bei längerer Anwendungsdauer kann eine höhere Dosis erforderlich sein, um den gleichen analgetischen Effekt zu erzielen (Toleranz).

- Absetzen, Ersatz durch ein weniger potentes Opioid oder Anwendung eines Antagonisten kann ein Entzugssyndrom auslösen. Die Symptome hierfür schließen Gleichgewichtsstörungen, Tremor, Ängstlichkeit, Erbrechen, Diarrhö und/oder einen erhöhten Blutdruck ein.
- Wie andere Opioide auch, sollte Dipidolor mit Vorsicht angewendet werden bei: Gallenwegserkrankungen, obstruktiven und entzündlichen Darmerkrankungen, Phäochromozytom, Pankreatitis und Kindern unter 1 Jahr.
- Die Anwendung des Arzneimittels Dipidolor kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.
- Bei Anwendung hoher Dosen sollte Intubations- und Beatmungsbereitschaft gewährleistet sein.

Neonatales Arzneimittelentzugssyndrom:

Wenn Frauen Opioide während der Schwangerschaft langfristig erhalten, besteht die Gefahr, dass bei ihren Neugeborenen ein neonatales Arzneimittelentzugssyndrom auftritt. Neugeborene, die chronisch Opioiden ausgesetzt sind, können auch ein Neugeborenen-Entzugssyndrom entwickeln (siehe Dosierung und Verabreichung, Schwangerschaft und pharmakokinetische Eigenschaften, Spezialpopulationen - Pädiatrie).

Opioidinduzierte Hyperalgesie:

Bei der opioidinduzierten Hyperalgesie (OIH) handelt es sich um ein paradoxes Ansprechen auf ein Opioid (insbesondere in hohen Dosen oder bei chronischer Anwendung), bei dem es trotz stabiler oder erhöhter Opioid-Exposition zu einer verstärkten Schmerzwahrnehmung kommt. Es unterscheidet sich von einer Toleranz, bei der höhere Opioid-Dosen erforderlich sind, um dieselbe analgetische Wirkung zu erzielen oder wiederkehrende Schmerzen zu behandeln. Eine OIH kann in Form einer verstärkten Schmerzintensität, von generalisierten Schmerzen (d. h. weniger konzentrierten Schmerzen) oder Schmerzen durch normale (d. h. nicht schmerzhaft) Stimuli (Allodynie) ohne Hinweis auf ein Fortschreiten der Erkrankung auftreten. Wird eine OIH vermutet, sollte die Opioid-Dosis wenn möglich verringert oder ausgeschlichen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Zentral dämpfende Arzneimittel

Zentral dämpfende Arzneimittel wie Barbiturate, Benzodiazepine, Neuroleptika, Phenothiazinderivate, Allgemeinanästhetika und andere nicht-selektive Hypnotika sowie nicht-selektive zentral dämpfende Substanzen (z. B. Alkohol) können die atemdepressive Wirkung von Opioiden, einschließlich Dipidolor, durch verschiedene Mechanismen verstärken. Wenn Patienten diese zentral dämpfenden Substanzen erhalten haben, soll die Dosis von Dipidolor verringert werden. Die gleichzeitige Anwendung mit Dipidolor bei spontan atmenden Patienten kann das Risiko für Atemdepression, tiefe Sedierung, Koma und Tod erhöhen. Nach Anwendung von Dipidolor soll die Dosis anderer zentral dämpfender Substanzen auf die niedrigste wirksame Dosis verringert werden. Dies ist insbesondere nach einer Operation von Bedeutung, da eine tiefe Analgesie von einer merklichen Atemdepression begleitet wird, die während der postoperativen Periode anhalten oder wieder auftreten kann. Die Anwendung eines zentral dämpfenden Arzneimittels, wie eines Benzodiazepins, während dieser Periode kann das Risiko einer Atemdepression überproportional erhöhen.

Serotonin-Syndrom

Das Risiko für die Entstehung eines potenziell lebensbedrohlichen Serotonin-Syndroms kann mit der gleichzeitigen Anwendung von serotonergen Arzneimitteln, wie selektiven Serotonin-

Wiederaufnahmehemmern (SSRIs), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRIs) oder Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmern) erhöht sein.

Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer): Die gleichzeitige Anwendung von Monoaminoxidase (MAO)-Hemmern kann zu paroxysmaler ZNS-Stimulation und Hypertonie führen. Daher müssen MAO-Hemmer mindestens 14 Tage vor einer Behandlung mit Dipidolor abgesetzt werden.

Cytochrom-P450-3A4 (CYP3A4)-Inhibitoren

Piritramid wird in erheblichem Umfang und vor allem über CYP3A4 metabolisiert. Simulationen einer gleichzeitigen Anwendung von Dipidolor mit CYP3A4-Inhibitoren lassen auf einen ca. 4-fachen Anstieg der Piritramid-Konzentration bei Erwachsenen und einen 6-fachen Anstieg bei Kindern schließen (siehe Abschnitt 5.2). Bei gleichzeitiger Anwendung von CYP3A4-Inhibitoren kann das Risiko für eine Atemdepression erhöht sein. Es kann nötig sein, die Anfangsdosis von Dipidolor zu reduzieren. Dosiserhöhungen müssen vorsichtig gehandhabt werden (siehe Abschnitt 4.2).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Daten zur Anwendung von Piritramid bei schwangeren Frauen sind beschränkt.

Tierexperimentelle Studien haben jedoch eine eingeschränkt aussagekräftige Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko der Anwendung bei Menschen ist nicht bekannt. Daher darf Dipidolor während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, es ist zwingend erforderlich.

Die chronische Anwendung von Opioiden während der Schwangerschaft kann beim Neugeborenen zu einer Drogenabhängigkeit führen, die das Neugeborenenentzugssyndrom verursachen kann. Wenn bei einer schwangeren Frau über einen längeren Zeitraum eine Opioidtherapie erforderlich ist, sollten Sie die Patientin über das Risiko eines Neugeborenen-Opioidentzugssyndroms informieren.

Unterstützende Beatmungsgeräte müssen sofort verfügbar sein, falls sie sowohl für die Mutter als auch für das Kind erforderlich sind. Ein Opioid-Antagonist für das Kind sollte stets verfügbar sein.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Piritramid oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergeht. Bei anderen Opioiden ist jedoch bekannt, dass sie in die Muttermilch übergehen. Daher sollte Dipidolor während der Stillzeit nicht angewendet werden, es sei denn, es ist zwingend erforderlich. Das Stillen sollte während der Behandlung mit Dipidolor unterbrochen werden und frühestens 24 Stunden nach der letzten Piritramidgabe wieder aufgenommen werden. Es besteht die Möglichkeit, dass eine chronische Anwendung von Piritramid während der Schwangerschaft zu Gewöhnungseffekten führt und nach der Geburt Entzugserscheinungen beim Neugeborenen verursacht.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Piritramid auf die Fertilität vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen



Dipidolor kann eine Sedierung verursachen. Daher wird empfohlen, dass Patienten nach der Anwendung von Dipidolor für mindestens 24 Stunden kein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen. Der Patient ist anzuweisen, sich nur in Begleitung einer Aufsichtsperson nach Hause zu begeben.

4.8 Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Dipidolor wurde in 7 klinischen Studien mit 526 Probanden ausgewertet. Den Patienten wurden mindestens einmal 15 mg Piritramid zur Behandlung akuter Schmerzen als intramuskuläre Injektion verabreicht.

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen in diesen Studien (gepoolte Daten) waren (in % Inzidenz) erhöhte Herzfrequenz (15,0), erniedrigter Blutdruck (13,1) und Stupor (9,9).

Neben den oben aufgeführten Nebenwirkungen zeigt Tabelle 1 Nebenwirkungen, die unter der Anwendung von Dipidolor in klinischen Studien und nach Markteinführung berichtet wurden. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

- Sehr häufig (> 1/10)
- Häufig (> 1/100, < 1/10)
- Gelegentlich (> 1/1.000, < 1/100)
- Selten (> 1/10.000, < 1/1.000)
- Sehr selten (< 1/10.000)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Tabelle 1: Nebenwirkungen, die in klinischen Studien und nach Markteinführung berichtet wurden

Systemorgan- klassen	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems				Anaphylaxie, Anaphylaktischer Schock
Psychiatrische Erkrankungen			Abhängigkeit	Entzugssyndrom
Erkrankungen des Nervensystems		Stupor, Schwindel, Somnolenz	Kopfschmerzen	Bewusstlosigkeit
Augenerkran- kungen				Miosis
Herzerkran- kungen				Bradykardie, Bradyarrhythmie, Zyanose
Gefäßerkran- kungen			Hypotonie	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				Atemstillstand, respiratorische Insuffizienz, Status asthmaticus, Bronchospasmus, Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts		Übelkeit, Erbrechen, Würgereiz		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes		Blässe	Hyperhidrose	Allergische Dermatitis, Pruritus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabrei- chungsort				Reaktionen am Verabreichungsort
Untersuchungen	erhöhte Herzfrequenz, erniedrigter Blutdruck		verminderte Atemfrequenz	

Eine Notwendigkeit, die Opioidwirkung zu antagonisieren, wurde bei 0,4% der Studienteilnehmer beobachtet. Wie unter anderen Opioiden auch, kann bei Patienten, die Dipidolor erhalten, eine Hemmung der gastrointestinalen Motilität auftreten, die zu Obstipation führt. Unter anderen Opioiden wurden darüber hinaus Mundtrockenheit, Tonuserhöhung der Sphinkteren der Gallen- und Pankreasgänge sowie der Harnblase und in seltenen Fällen Probleme beim Wasserlassen berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung anzuzeigen.

Deutschland:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte,
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger- Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

Österreich:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen Traisengasse 5
1200 WIEN ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Symptome

Bei Überdosierung von Dipidolor kann es zu einer Verstärkung der pharmakologischen Wirkung und der Nebenwirkungen kommen. Es kann eine Atemdepression auftreten, deren Schweregrad von Bradypnoe bis Apnoe variieren kann.

Behandlung

Diese Wirkungen können durch die Verabreichung eines Opioidantagonisten abgemildert werden, der vorsichtig in wiederholten kleinen Dosen zu verabreichen ist, weil die Wirkdauer des Opioidantagonisten kürzer ist als die von Piritramid. Intensivmedizinische Maßnahmen (insbesondere Intubation und Beatmung) können erforderlich werden, ebenso Maßnahmen zum Schutz vor Wärmeverlusten und zur Volumentherapie.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetika, Opioide, Diphenylpropylamin-Derivate ATC-Code: N02AC03

Wirkmechanismus

Piritramid ist ein reiner μ -Opioid-Rezeptor-Agonist, der eine etwas geringere analgetische Potenz als Morphin aufweist. Die Analgesie resultiert aus einer Aktivierung der μ -Opioid-Rezeptoren im Bereich des Rückenmarks und den höheren Schmerzzentren wie Thalamus und Hirnrinde. Hierdurch erhöhen sich Schmerzschwelle und die Fähigkeit, Schmerz auszuhalten.

Pharmakodynamische Wirkungen

Piritramid, ein Diphenylpropylpiperidinderivat, ist ein starkes narkotisches Analgetikum mit schnellem Wirkungseintritt - innerhalb von 1-2 Minuten bei i.v. Gabe, innerhalb von 15-20 Minuten bei i.m. und s.c. Gabe - (mit Pethidin innerhalb von 20-30 Minuten, mit Morphin innerhalb von 30-40 Minuten) und langer Wirkungsdauer (4-6 Stunden).

Piritramid kann signifikante kardiovaskuläre Wirkungen, wie Hypotonie und Bradykardie, hervorrufen. Wie andere morphinartige Analgetika verbessert Piritramid den Husten. Die analgetischen Effekte und Nebenwirkungen von Piritramid können durch einen spezifischen Opioidantagonisten aufgehoben werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Spitzenplasmaspiegel werden nach i.m.-Verabreichung nach 15 Minuten erreicht.

Verteilung

Die Proteinbindung von Piritramid beträgt annähernd 95%. Das initiale Verteilungsvolumen nach einem Einfachbolus beträgt 0,7 bis 1,0 l/kg, im Steady-state zwischen 4,7 und 6 l/kg. Das Verteilungsvolumen nach verlängerter Verabreichung steigt im Steady-state auf 11,1 l/kg an.

Biotransformation

Piritramid wird vorwiegend in der Leber metabolisiert. Es existieren mindestens vier verschiedene Metabolite. Das Cytochrom CYP3A4 Enzym ist der Hauptabbauweg.

Elimination

Die Plasmaeliminationshalbwertszeit liegt zwischen 4 und 10 Stunden. Nach verlängerter Verabreichung steigt sie auf 17,4 Stunden an. Nach einem intravenösen Bolus beträgt die Clearance annähernd 600 ml/min und steigt bei verlängerter intravenöser Verabreichung auf 1100 ml/min. an, die renale Clearance beträgt 1,4% der Gesamt-Clearance.

Pharmakokinetische Modelle

Physiologisch basierte pharmakokinetische (PBPK) Modelle prognostizieren eine Interaktion zwischen Piritramid und Ketoconazol (einem potenten CYP3A4-Inhibitor). Klinische Szenarien wurden bei Erwachsenen und Kindern im Alter von 5, 10 und 15 Jahren simuliert, die über einen Gesamtzeitraum von 15 Tagen alle 6 Stunden Piritramid intravenös als Infusion über 20 Minuten erhielten. In diesem Modell wurde 3 Tage vor der ersten bis nach der letzten Infusionsdosis von Piritramid zweimal täglich 200 mg Ketoconazol oral verabreicht. In diesen Simulationen zeigten Kinder im Alter von 5 und 10 Jahren den deutlichsten Anstieg der Piritramid AUC; d.h. einen 6,6- bzw. 6,2-fachen Anstieg im Vergleich zu einem 4,4-fachen Anstieg bei Erwachsenen. Bei Kindern im Alter von 15 Jahren gab es einen 5,2-fachen Anstieg der AUC. Das Ausmaß des Piritramid C_{max} Anstiegs in Anwesenheit eines potenten CYP3A4-Inhibitors war bei Erwachsenen (1,7-facher Anstieg) und Kindern (1,8 bis 2,1-facher Anstieg) vergleichbar.

Besondere Personengruppen

Kinder und Jugendliche

Die pharmakokinetischen Daten für Neugeborene, Kleinkinder und jungen Kindern wurden in einer Einzelstudie (N=39) mit Patienten auf einer Intensivstation erhoben.

Tabelle 2: Pharmakokinetische Daten von Piritramid bei Neugeborenen, Kleinkindern und Kindern

Parameter Median ± SD (Bereich)	Neugeborene (N=8)	Kleinkinder Gruppe 1 (N=7)	Kleinkinder Gruppe 2 (N=14)	Junge Kinder (N=10)
Alter	10,6±10,7 Tage	11,4±4,4 Wochen	9,0±2,3 Monate	2,4±0,9 Jahre

	(1-27 Tage)	(5,4-16,9 Wochen)	(5,2-12,2 Monate)	(1,61-4,02 Jahre)
C _{max} (µg/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= Daten aus dem Kompartimentmodell

"Bei Neugeborenen beträgt die terminale Eliminationshalbwertszeit ca. 700 Minuten (11,7 Stunden), bei Kleinkindern und Kindern zwischen 5 Wochen und 4 Jahren beträgt sie ca. 160 Minuten (2,7 Stunden). Das Verteilungsvolumen beträgt bei Neugeborenen 2,0 l/kg, bei Kleinkindern im Alter von 5 bis 17 Wochen 1,7 l/kg und steigt auf annähernd 7,0 l/kg bei Kleinkindern zwischen 5 und 12 Monaten und jungen Kindern zwischen 1,6 und 4 Jahren an. Die Gesamt-Clearance beträgt 5,0 ml/kg/min bei Neugeborenen, 9,8 ml/kg/min bei Kleinkindern zwischen 5 und 17 Wochen, 26,7 ml/kg/min bei Kleinkindern zwischen 5 und 12 Monaten und 24,0 ml/kg/min bei jungen Kindern zwischen 1,6 und 4 Jahren.

Trotz der begrenzten und stark variablen pharmakokinetischen Daten deuten die verfügbaren Daten darauf hin, dass die Eliminationshalbwertszeit bei Neugeborenen verlängert ist. In den verschiedenen Altersgruppen kann aufgrund von Unterschieden bei der Elimination eine Dosisanpassung notwendig sein."

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In präklinischen Studien wurden Effekte, die in Zusammenhang mit der pharmakologischen Wirkung des Arzneimittels stehen, Veränderungen der hämatologischen Werte sowie eine Verminderung des Körpergewichts in Dosisbereichen beobachtet, die etwas über der humantherapeutischen Dosis bezogen auf die Körperoberfläche lagen.

Karzinogenität und Mutagenität

In-vitro-Tests zur Genotoxizität ergaben keinen Hinweis auf ein mutagenes Potenzial. Studien zur Karzinogenität wurden nicht durchgeführt.

Reproduktionstoxikologie

Zum Übertritt von Piritramid über die Plazentaschranke bzw. in die Muttermilch liegen keine Studien vor. Zur kurzfristigen postnatalen Entwicklung und zur Fertilität wurden ebenfalls keine Studien durchgeführt. Studien zur embryofetalen Entwicklung zeigten keine Hinweise auf Teratogenität. Es wurde jedoch in den meisten Dosisbereichen eine Embryotoxizität beobachtet, die nicht dosisabhängig war.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Weinsäure (Ph. Eur.)

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden, außer mit 0,9%iger NaCl- oder 5,0%iger Glucoselösung, da der Wirkstoff Piritramid ausfallen kann (siehe auch Abschnitt 6.6).

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Die chemische und physikalische Stabilität bei Raumtemperatur und unter Lichteinfluss einer gebrauchsfertigen Verdünnung wurde für 5%ige Glucoselösung zur Injektion und für 0,9%ige NaCl-Lösung zur Injektion für 72 Stunden nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode des Verdünnens schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingung der Aufbewahrung verantwortlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses <und spezielles Zubehör für den Gebrauch, die Anwendung oder die Implantation>

Deutschland und Österreich:

5 Ampullen zu je 2 ml Injektionslösung (entsprechend 15 mg Piritramid)

10 Ampullen zu je 2 ml Injektionslösung (entsprechend 15 mg Piritramid)

Deutschland:

Klinikpackung:

50 (10 x 5) Ampullen zu je 2 ml Injektionslösung (entsprechend 15 mg Piritramid)

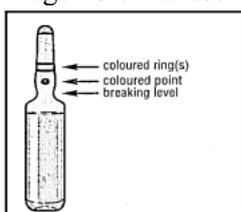
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

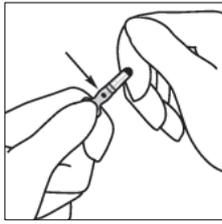
Die Injektionslösung darf ausschließlich mit 0,9%iger NaCl- oder 5%iger Glucoselösung verdünnt werden. Jedes andere Produkt kann eine Ausfällung von Piritramid verursachen (aufgrund einer pH-Wertänderung). Daher soll eine Verdünnung der Injektionslösung mit Vorsicht durchgeführt werden (nur saubere Materialien und keine angebrochenen physiologischen Lösungen verwenden). Vor Anwendung von Dipidolor ist unmittelbar vor Injektion auf sichtbare Ausfällung in der aufgezogenen Spritze bzw. nach Verdünnung z. B. in der Infusionslösung zu prüfen; bei vorhandener Ausfällung ist die Lösung zu verwerfen.

Öffnen der Ampullen

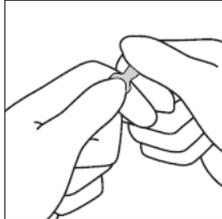
Tragen Sie Handschuhe, wenn Sie die Ampulle öffnen.



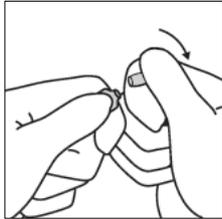
Fassen Sie die Ampulle so zwischen Daumen und Zeigefinger, dass die Spitze der Ampulle frei bleibt.



Fassen Sie mit der anderen Hand die Spitze der Ampulle, indem Sie den Zeigefinger an den Hals der Ampulle und den Daumen auf den farbigen Punkt parallel zu den Farbringen legen.



Während Sie die Ampulle mit der einen Hand festhalten, belassen Sie den Daumen der anderen Hand weiter auf dem farbigen Punkt und brechen die Spitze der Ampulle scharf ab.



Bei versehentlichem Hautkontakt soll die betroffene Stelle mit Wasser gewaschen werden. Es sollen keine Seife, Alkohol oder andere Reinigungsmittel verwendet werden, die chemische oder physikalische Hautschäden verursachen könnten.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Deutschland: 6762359.00.00
Österreich: 15.315

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Deutschland:
Datum der Erteilung der Zulassung: 01.01.1978
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 25.09.2002

Österreich:

Datum der Erteilung der Zulassung: 03.07.1973

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 06.12.2013

10. STAND DER INFORMATION

11.2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Deutschland: Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel

Österreich: SG, Abgabe nur auf Suchtgiftrezept, apothekenpflichtig