

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Piritramid hameln 7,5 mg/ml raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine za injiciranje vsebuje 7,5 mg piritramida.

1 ampula z 1 ml raztopine za injiciranje vsebuje 7,5 mg piritramida.

1 ampula z 2 ml raztopine za injiciranje vsebuje 15 mg piritramida.

1 ampula s 6 ml raztopine za injiciranje vsebuje 45 mg piritramida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje

Bistra in brezbarvna raztopina s pH od 3,6 do 4,3.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Hude do zelo hude bolečine.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

V primeru uporabe velikih odmerkov mora biti na voljo oprema za intubiranje in ventiliranje.

Cilji zdravljenja in prekinitve zdravljenja

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Piritramid hameln se je treba skupaj z bolnikom dogovoriti o strategiji zdravljenja, vključno s trajanjem zdravljenja in cilji zdravljenja ter načrtom za konec zdravljenja v skladu s smernicami za obvladovanje bolečine. Med zdravljenjem je potreben pogost stik med zdravnikom in bolnikom, da se oceni potreba po nadaljnjem zdravljenju, razmisli o prekinitvi zdravljenja in po potrebi prilagodi odmerjanje. Ko bolnik ne potrebuje več zdravljenja z zdravilom Piritramid hameln, je morda priporočljivo postopno zmanjšanje odmerka, da se preprečijo odtegnitveni simptomi. V odsotnosti ustreznega nadzora bolečine je treba upoštevati možnost hiperalgezije, tolerance in napredovanja osnovne bolezni (glejte poglavje 4.4).

Trajanje zdravljenja

Zdravilo Piritramid hameln se ne sme uporabljati dlje, kot je potrebno.

Odmerjanje

Odrasli

Intramuskularna ali subkutana uporaba:

Priporočen je enkratni odmerek od 15 do 30 mg.

Intravenska uporaba (le če je potreben posebno hiter učinek):

Počasno intravensko injiciranje (10 mg na minuto) enkratnega odmerka od 7,5 do 22,5 mg.

Opomba

Če analgetični učinek izzveneva, je enkratne intramuskularne, subkutane ali intravenske odmerke mogoče ponoviti po 6 do 8 urah.

Odmerek zdravila Piritramid hameln je treba povečevati previdno, da bi preprečili kopičenje piritramida, ki lahko poveča tveganje za depresijo dihanja. Do tedaj, ko bolnik občuti polni analgetični učinek odmerka piritramida, lahko mine do 24 ur.

Za vzdrževalno zdravljenje mora biti odmerek dovolj velik, obenem pa je treba uporabiti najmanjši odmerek, ki posameznemu bolniku zagotavlja učinkovito analgezijo. Za zdravljenje kroničnih bolečin je treba zdravilo po možnosti uporabljati po opredeljenem časovnem razporedu.

Posebne populacije

Pri kahektičnih, starejših ali oslabeledih bolnikih in bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ali ledvic je treba začetni odmerek zmanjšati.

Otroci in mladostniki

Intramuskularna ali subkutana uporaba:

Priporočen je enkratni odmerek od 0,05 do 0,2 mg na kilogram telesne mase.

Intravenska uporaba (le če je potreben posebno hiter učinek):

Počasno injiciranje enkratnega odmerka od 0,05 do 0,1 mg na kilogram telesne mase.

Omejeni farmakokinetični podatki so na voljo iz študije pri novorojenčkih, dojenčkih in otrocih do 5. leta starosti. Ti podatki kažejo, da je tveganje za depresijo dihanja posebej izrazito pri novorojenčkih, ki diha spontano: eliminacijski razpolovni čas je namreč v tej starostni skupini daljši, očistek pa manjši (glejte poglavje 5.2, Posebne populacije – Otroci in mladostniki).

Način uporabe

Piritramid je namenjen za enkratno ali ponavljajočo se intramuskularno, subkutano ali intravensko uporabo.

Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem, glejte poglavje 6.6.

Zdravilo Piritramid hameln je namenjeno le za enkratno uporabo. Vso neporabljeno raztopino v odprtih ampulah je treba zavreči.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na piritramid ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Depresija dihanja.
- Komatozna stanja.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Motnja uživanja opioidov (zloraba in odvisnost)

Toleranca ter fizična in/ali psihološka odvisnost se lahko razvije ob večkratni uporabi opioidov, kot je zdravilo Piritramid hameln.

Ponavljajoča se uporaba zdravila Piritramid hameln lahko povzroči motnjo uporabe opioidov (OUD). Večji odmerek in daljše trajanje zdravljenja z opiodi lahko povečata tveganje za razvoj OUD. Zloraba ali namerna napačna uporaba zdravila Piritramid hameln lahko povzroči preveliko odmerjanje in/ali smrt. Tveganje za razvoj OUD se poveča pri bolnikih z osebno ali družinsko anamnezo (starši ali sorojenci) motenj uporabe prepovedanih substanc (vključno z motnjo uživanja alkohola), pri trenutnih

uporabnikov tobaka ali pri bolnikih z osebno anamnezo drugih motenj duševnega zdravja (npr. velika depresija, anksioznost in osebnostne motnje).

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Piritramid hameln in med zdravljenjem se je treba z bolnikom dogovoriti o ciljih zdravljenja in načrtu prekinitve zdravljenja (glejte poglavje 4.2). Pred in med zdravljenjem je treba bolnika obvestiti tudi o tveganjih in znakih OUD. Če se ti znaki pojavijo, je treba bolnikom svetovati, naj se obrnejo na zdravnika.

Bolnike bo treba spremljati glede znakov vedenja, ki kažejo na zlorabo zdravil (npr. pre zgodnje zahteve za ponovno izdajo zdravila). To vključuje pregled sočasno uporabljenih opioidov in psihoaktivnih zdravil (kot so benzodiazepini). Pri bolnikih z znaki in simptomi OUD je treba razmisliti o posvetovanju s specialistom za zasvojenost.

Tveganje zaradi sočasne uporabe sedativnih zdravil, na primer benzodiazepinov ali sorodnih zdravil:

Sočasna uporaba piritramida in sedativnih zdravil, kot so benzodiazepini ali sorodna zdravila, lahko povzroči sedacijo, depresijo dihanja, komo in smrt. Zato mora biti sočasno predpisovanje s takšnimi sedativnimi zdravili omejeno na bolnike, za katere ni drugih terapevtskih možnosti. V primeru odločitve za uporabo piritramida sočasno s sedativnimi zdravili, je treba uporabiti najmanjši učinkoviti odmerek, zdravljenje pa mora biti čim krajše.

Bolnike je treba natančno spremljati glede znakov in simptomov depresije dihanja in sedacije. V tem kontekstu je treba bolnike in njihove negovalce nujno opozoriti, naj bodo pozorni na te simptome (glejte poglavje 4.5).

- Bolnikom, ki prejemajo piritramid, se lahko pojavi depresija osrednjega živčevja (OŽ) in/ali depresija dihanja, vključno z zastojem dihanja in dihalno insuficienco.
- Vedno mora biti na voljo antagonist μ -opioidnih receptorjev. Zaradi dolgotrajnega delovanja piritramida je lahko potrebna večkratna ponovna uporaba antagonist.
- Po uporabi piritramida lahko krvni tlak pade. Pri hipovolemičnih bolnikih ali med uporabo dodatnih sedativov je lahko ta učinek večji kot običajno.
- Ker se lahko pojavi bradikardija, je treba piritramid previdno uporabljati pri bolnikih z bradikardnimi motnjami srčnega ritma. Takšni bolniki morajo uvidoma dobiti majhen odmerek, med titriranjem odmerka pa jih je treba natančno nadzorovati.
- Piritramid je treba posebej previdno uporabljati v primeru:
 - akutne zastrupitve z alkoholom,
 - konvulzij,
 - poškodb glave in stanj, povezanih z zvišanim intrakranialnim tlakom.
- Previdnost je priporočljiva pri hipotiroidizmu, insuficienci nadledvične skorje, hipertrofiji prostate in šoku, ali če je bolnik uporabljal snovi, ki zavirajo delovanje osrednjega živčevja (npr. alkohol, barbiturate, hipnotike, nekatere benzodiazepine itn.)
- Previdnost je potrebna tudi pri kahektičnih, oslabeledih ali starejših bolnikih, bolnikih z okvaro jeter ali ledvic in bolnikih z okvarjeno dihalno funkcijo. Pri teh bolnikih je treba uvidoma uporabiti manjši odmerek, titriranje odmerka pa je treba natančno nadzorovati (glejte tudi poglavje 4.2).
- Bolnikom se lahko pojavi telesna in psihološka odvisnost od piritramida (glejte poglavje 4.8). Tveganje za odvisnost se po navadi povečuje s trajanjem uporabe in uporabo večjih odmerkov. Sčasoma je lahko za enak analgetični učinek potreben večji odmerek (toleranca).
- Prenehanje uporabe tega zdravila, njegova zamenjava z manj močnim opioidom ali uporaba antagonist lahko sproži odtegnitvene simptome. Med njimi so motnje ravnotežja, tremor, anksioznost, bruhanje, driska in/ali visok krvni tlak.
- Piritramid je treba previdno uporabljati pri boleznih žolčnika, obstruktivnih ali vnetnih boleznih črevesa, feokromocitomu, pankreatitisu in pri otrocih, mlajših od 1 leta.

Neonatalni odtegnitveni sindrom

Če ženska med nosečnostjo daljši čas prejema opioide, obstaja tveganje za neonatalni odtegnitveni sindrom pri novorojenčku. Prav tako se lahko neonatalni odtegnitveni sindrom pojavi pri novorojenčkih, kronično izpostavljenih opioidom (glejte poglavji 4.2 in 4.6).

Z opiodi povzročena hiperalgezija

Z opiodi povzročena hiperalgezija je paradoksen odziv na opioid (zlasti v velikih odmerkih ali med kronično uporabo), pri katerem se zaznavanje bolečin poveča kljub stabilni ali povečani izpostavljenosti opioidu. Ta pojav se razlikuje od tolerance, pri kateri so potrebni večji odmerki opioida za doseganje enakega analgetičnega učinka ali za zdravljenje ponavljajočih se bolečin. Z opiodi povzročena hiperalgezija se lahko kaže z večjo izrazitostjo bolečin, z bolj razširjenimi (tj. manj koncentriranimi) bolečinami ali bolečinami, ki jih povzročijo normalni (tj. neboleči) dražljaji (alodinija), brez znakov napredovanja bolezni. V primeru suma na hiperalgezijo, povzročeno z opiodi, je treba odmerek opioida zmanjšati ali ga postopoma opustiti, če je to mogoče.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sedativna zdravila, na primer benzodiazepini ali sorodna zdravila

Sočasna uporaba opioidov in sedativnih zdravil, kot so benzodiazepini in sorodna zdravila, zaradi aditivnega depresivnega učinka na osrednje živčevje poveča tveganje za sedacijo, depresijo dihanja, komo in smrt. Odmerek in trajanje sočasne uporabe morata biti omejena (glejte poglavje 4.4).

Drugi depresivi osrednjega živčevja (OŽ)

Depresivi OŽ, na primer barbiturati, nevroleptiki, derivati fenotiazina, splošni anestetiki in drugi neselektivni hipnotiki, ter neselektivni depresivi OŽ (na primer alkohol) lahko po različnih mehanizmi povečajo ali podaljšajo depresivne učinke opioidov na dihanje. Če je bolnik prejemal druge depresive OŽ, je treba odmerek piritramida zmanjšati. Sočasna uporaba piritramida pri bolnikih, ki dihanje spontano, lahko poveča tveganje za depresijo dihanja, globoko sedacijo, komo in smrt. Sočasna uporaba opioidov in gabapentinoidov (gabapentin in pregabalin) povečuje tveganje za preveliko odmerjanje opioidov, depresijo dihanja in smrt.

Po uporabi piritramida je treba odmerek drugih depresivov OŽ zmanjšati na najmanjši učinkoviti odmerek. To je posebej pomembno po operaciji, kajti globoko analgezijo spremlja izrazita depresija dihanja, ki lahko traja ali se ponovi med pooperacijskim obdobjem. Uporaba depresivov OŽ, npr. katerega od benzodiazepinov (glejte zgoraj), med tem obdobjem lahko nesorazmerno poveča tveganje za depresijo dihanja.

Serotoninski sindrom

Med sočasno uporabo serotoninergičnih zdravil, npr. selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina (SSRI), selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI) ali zaviralcev monoaminooksidaz (zaviralcev MAO), lahko obstaja večje tveganje za serotoninski sindrom, ki je lahko smrtno nevaren.

Zaviralci monoaminooksidaz (zaviralci MAO)

Sočasna uporaba piritramida in zaviralcev monoaminooksidaz (MAO) lahko povzroči paroksizmalno stimulacijo OŽ in hipertenzijo. Zato je treba zaviralce MAO prenehati uporabljati vsaj 14 dni pred zdravljenjem s piritramidom.

Zaviralci citokroma P450-3A4 (CYP3A4)

Piritramid se v veliki meri presnovi in to predvsem s CYP3A4. Simulacije sočasne uporabe piritramida z zaviralci CYP3A4 kažejo približno 4-kratno povečanje koncentracije piritramida pri odraslih in 6-kratno povečanje pri otrocih (glejte poglavje 5.2). Sočasna uporaba zaviralcev CYP3A4 lahko poveča tveganje za depresijo dihanja. Zato je lahko potrebno zmanjšanje začetnega odmerka piritramida. Odmerek je treba povečevati previdno (glejte poglavje 4.2).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi piritramida pri nosečnicah ni. Študije na živalih, katerih napovedna vrednost je sicer omejena, so pokazale reproduktivno toksičnost (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje pri človeku ni znano. Piritramida se med nosečnostjo ne sme uporabljati, če ni nedvomno potreben.

Kronična uporaba opioidov med nosečnostjo lahko povzroči zasvojenost novorojenčka in posledični neonatalni odtegnitveni sindrom. Če mora nosečnica opioid prejemati dolgotrajno, jo je treba seznani s tveganjem za sindrom odtegnitve opioida pri novorojenčku.

Asistirano dihanje mora biti na voljo takoj, v primeru da ga mati ali otrok potrebuje. Za otroka mora biti vedno na voljo opioidni antagonist.

Dojenje

Piritramid je bil ugotovljen v kolostrumu žensk, ki so prejemale piritramid, čeprav v majhni koncentraciji. Ni znano, ali piritramid prehaja v materino mleko. Znano pa je, da v materino mleko prehajajo drugi opioidi. Piritramida se med obdobjem dojenja ne sme uporabljati, razen če je nujno potreben. Dojenje je treba med zdravljenjem s piritramidom prekiniti in se sme nadaljevati šele najmanj 24 ur po zadnjem odmerku piritramida.

Ni mogoče izključiti, da kronična uporaba med nosečnostjo povzroči navajenosti in odtegnitvene simptome pri novorojenčku po porodu.

Plodnost

Podatkov o vplivu piritramida na plodnost ni.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Piritramid lahko povzroči sedacijo. Zato je priporočljivo, da bolniki vsaj 24 ur po uporabi piritramida ne upravlja vozil ali strojev.

4.8 Neželeni učinki

V 7 kliničnih študijah so bili (na podlagi združenih podatkov) najpogostejše zabeleženi neželeni učinki (v odstotkih pojavljanja) zvišana srčna frekvenca (15,0%), nizek krvni tlak (13,1%) in stupor (9,9%).

Pogostnost neželenih učinkov je razvrščena v naslednje kategorije:

Zelo pogosti	$\geq 1/10$
Pogosti	$\geq 1/100$ do $< 1/10$
Občasni	$\geq 1/1000$ do $< 1/100$
Redki	$\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$
Zelo redki	$< 1/10\,000$
Neznana pogostnost	ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

Znotraj posamezne skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Bolezni imunskega sistema:

Neznana pogostnost: anafilaksija, anafilaktični šok

Psihiatrične motnje:

Občasni: odvisnost

Neznana pogostnost: odtegnitveni simptomi

Bolezni živčevja:

Pogosti: stupor, vrtoglavica (omotica), zaspanost

Občasni: glavobol

Neznana pogostnost: nezavest

Očesne bolezni:

Neznana pogostnost: mioza

Srčne bolezni:

Neznana pogostnost: bradikardija, bradikardna motnja srčnega ritma, cianoza

Žilne bolezni:

Občasni: hipotenzija

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:

Neznana pogostnost: zastoj dihanja, dihalna insuficienca, *status asthmaticus*, bronhospazem, dispneja

Bolezni prebavil:

Pogosti: navzea, bruhanje, siljenje na bruhanje

Bolezni kože in podkožja:

Pogosti: bledost

Občasni: hiperhidroza

Neznana pogostnost: alergijski dermatitis, srbenje

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:

Neznana pogostnost: toleranca, reakcije na mestu injiciranja

Preiskave:

Zelo pogosti: zvišana srčna frekvenca, nizek krvni tlak

Občasni: zmanjšana hitrost dihanja

- Odtegnitvene simptome lahko sprožijo prenehanje uporabe zdravila po ponavljajoči se uporabi, nadomestitev z manj močnim opioidom ali uporaba opioidnega antagonist.
- O potrebi po antagoniziranju opioidnega učinka so poročali pri 0,4% bolnikov v študiji.

Pri bolnikih, ki prejemajo piritramid, se lahko pojavi zavrtje motilitete prebavil; to lahko povzroči zaprtost.

Pri drugih opioidih so poročali tudi o suhosti ust, zvišanem mišičnem tonusu v mehurju, žolčniku in trebušni slinavki ter, v redkih primerih, o težavah pri uriniranju.

Toleranca

Toleranca se lahko razvije pri ponavljajoči se uporabi.

Odkvisnost od drog

Ponavljajoča se uporaba zdravila Piritramid hameln lahko povzroči odkvisnost od drog, tudi pri terapevtskih odmerkih. Tveganje odkvisnosti od drog se lahko razlikuje glede na bolnikove dejavnike tveganja, odmerke in trajanje zdravljenja z opioidi (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Preveliko odmerjanje piritramida lahko stopnjuje njegov farmakološki učinek in neželene učinke. Pojavi se lahko depresija dihanja, ki je lahko različno izrazita, od bradipneje do apneje.

Zdravljenje

Te učinke je mogoče ublažiti z uporabo opioidnega antagonist, ki ga je treba dajati previdno v majhnih, ponavljajočih se odmerkih, kajti trajanje delovanja opioidnega antagonist je krajše od trajanja delovanja piritramida.

Poleg tega je treba uvesti reanimacijske ukrepe (zlasti endotrahealno intubacijo in umetno ventilacijo). Uporabiti je treba tudi ukrepe za preprečitev izgubljanja toplote in za nadomeščanje volumna.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: analgetiki, opioidi, derivati difenilpropilamina, oznaka ATC: N02AC03

Mehanizem delovanja

Piritramid je čisti agonist μ -opioidnih receptorjev in ima malenkost manjšo analgetično moč kot morfin. Analgezija je posledica aktivacije μ -opioidnih receptorjev v predelu hrbtenjače in višjih centrov za bolečino, npr. v talamusu in možganski skorji; to zviša prag bolečine in zmožnost prenašanja bolečin.

Farmakodinamični učinki

Klinične študije so pokazale, da začne piritramid delovati hitro. Analgetični učinek se pojavi 1 do 2 minuti po intravenski uporabi in 10 do 15 minut po intramuskularni ali subkutani uporabi. Po subkutani uporabi je največja koncentracija v tkivu dosežena po približno 30 minutah. Trajanje delovanja je približno 5 do 8 ur.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Največja koncentracija v plazmi je dosežena 15 minut po intramuskularni uporabi.

Porazdelitev

Vezava piritramida na beljakovine je skoraj 95-odstotna. Začetni volumen porazdelitve po enkratnem bolusu je 0,7-1,0 l/kg, v stanju dinamičnega ravnovesja pa od 4,7 do 6 l/kg. Po dolgotrajni uporabi se volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja poveča na 11,1 l/kg.

Biotransformacija

Piritramid se presnovi predvsem v jetrih. Obstajajo vsaj štirje različni presnovki. Glavna pot biotransformacije je encim CYP3A4.

Izločanje

Plazemski eliminacijski razpolovni čas je od 4 do 10 ur. Po dolgotrajnejši uporabi se podaljša na 17,4 ure. Po intravenskem bolusu je očistek skoraj 600 ml/min in se med dolgotrajnejšo uporabo poveča na 1.100 ml/min. Ledvični očistek predstavlja 1,4% celotnega očistka.

Farmakokinetični modeli

Fiziološko osnovani farmakokinetični (PBPK) modeli predvidevajo medsebojno delovanje med piritramidom in ketokonazolom (močan zaviralec CYP3A4). Klinične scenarije so simulirali pri odraslih in otrocih, starih 5, 10 in 15 let, ki so prejeli piritramid intravensko v 20-minutni infuziji na 6 ur skupno 15 dni. V tem modelu so bolniki peroralno prejeli 200 mg ketokonazola dvakrat na dan, in sicer od 3. dne pred prvim infundiranim odmerkom piritramida in vse do zadnjega infundiranega odmerka. V teh simulacijah se je AUC piritramida najbolj povečala pri otrocih, starih 5 in 10 let, in sicer za 6,6-krat pri prvih in 6,2-krat pri drugih, medtem ko je bilo povečanje pri odraslih 4,4-kratno. Pri otrocih, starih 15 let, se je AUC povečala 5,2-krat. Povečanje C_{max} piritramida v prisotnosti močnega zaviralca CYP3A4 je bilo pri odraslih (1,7-kratno povečanje) in otrocih (1,8- do 2,1-kratno povečanje) primerljivo.

Posebne populacije

Otroci in mladostniki

Farmakokinetični podatki za novorojenčke, dojenčke, male otroke in otroke so bili zbrani v individualni študiji (N = 39) pri bolnikih v enoti za intenzivno nego.

Preglednica 1. Farmakokinetični podatki za piritramid pri novorojenčkih, dojenčkih, malih otrocih in otrocih				
Parameter Mediana ± SD	Populacija			
	Novorojenčki (N = 8)	Dojenčki 1. skupina (N = 7)	Mali otroci 2. skupina (N = 14)	Otroci (N = 10)
Starost	10,6 ± 10,7 dneva (1-27 dni)	11,4 ± 4,4 tedna (5,4-16,9 tedna)	9,0 ± 2,3 meseca (5,2-12,2 meseca)	2,4 ± 0,9 leta (1,61-4,02 let)
C_{max} (µg/l)	79 ± 240 (5-723)	36 ± 367 (6-855)	12 ± 81 (3-315)	16 ± 9 (9-35)
$T_{1/2\beta}$ (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 = Podatki temeljijo na razdelčnem modelu.

Pri novorojenčkih je terminalni eliminacijski razpolovni čas približno 700 minut (11,7 ure), pri dojenčkih in otrocih od 5. tedna do 4. leta pa približno 160 minut (2,7 ure). Volumen porazdelitve je 2,0 l/kg pri novorojenčkih, 1,7 l/kg pri dojenčkih od 5. do 17. tedna ter se poveča na približno 7,0 l/kg pri malih otrocih od 5. do 12. meseca in otrocih od 1,6. do 4. leta. Celotni očistek je 5,0 ml/kg/min pri novorojenčkih, 9,8 ml/kg/min pri dojenčkih od 5. do 17. tedna, 26,7 ml/kg/min pri malih otrocih od 5. do 12. meseca in 24,0 ml/kg/min pri otrocih od 1,6. do 4. leta.

Razpoložljivih farmakokinetičnih podatkov je sicer malo in so zelo variabilni, vendar kažejo, da je eliminacijski razpolovni čas pri novorojenčkih podaljšan. Zaradi razlik v eliminaciji je v različnih starostnih skupinah lahko potrebna prilagoditev odmerka.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V predkliničnih študijah so učinke, povezane s farmakološkim delovanjem učinkovine, spremembe hematoloških vrednosti in zmanjšanje telesne mase opazili v razponu odmerkov, ki so bili nekoliko večji od največjega terapevtskega odmerka za človeka na podlagi telesne površine.

Karcinogenost in mutagenost

Testi genotoksičnosti *in vitro* niso pokazali mutagenega potenciala. Študij karcinogenosti niso izvedli.

Reprodukтивna toksičnost

Študij o prehajanju piritramida skozi placento ali njegovem izločanju v materino mleko ni. Prav tako niso izvedli študij o kratkoročnem poporodnem razvoju in plodnosti. Študije embrio-fetalnega razvoja

niso pokazale teratogenosti. Vendar pa so embriotoksičnost opažali v večini razponov odmerkov in ni bila odvisna od odmerka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

vinska kislina
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Da bi preprečili možnost precipitacije, se tega zdravila ne sme mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6. Če je pH nad 4,8, se lahko pojavi precipitacija.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Zdravilo Piritramid hameln je treba uporabiti takoj po prvem odprtju.

Kemijska in fizikalna stabilnost razredčenega zdravila med uporabo pri temperaturi 25 °C in pod vplivom svetlobe sta dokazani za 24 ur z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida in za 72 ur s 50 mg/ml (5 %) raztopino glukoze.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če ni uporabljeno takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika in običajno ne smejo presegati 24 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C, razen če je razredčenje opravljeno v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih. Raztopine pripravljene z 9 mg/ml (0,9 %) natrijevim kloridom se ne sme uporabiti po pretečenih 24 urah od priprave.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne zamrzujte.

Ampule shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Ampule, izdelane iz brezbarvnega stekla tipa I.

Škatla s 5, 10 ali 50 (10 x 5 ali 5 x 10) ampulami z 1 ml, 2 ml ali 6 ml raztopine za injiciranje.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo Piritramid hameln se sme razredčiti le z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida ali s 50 mg/ml (5 %) raztopino glukoze.

Neposredno pred uporabo zdravila Piritramid hameln je treba pregledati, da pripravljena brizga ali razredčena raztopina (npr. raztopina za infundiranje) ne vsebuje vidnih delcev; če vsebuje delce, jo je treba zavreči.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

hameln pharma gmbh
Inselstrasse 1
31787 Hameln
Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/26/03308/001-009

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 6. 5. 2026

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

6. 5. 2026