

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pethidine Macure 50 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra liuosta sisältää 50 milligrammaa petidiinihydrokloridia.

Yksi kahden millilitran ampulli sisältää 100 milligrammaa petidiinihydrokloridia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Väritön, kirkas neste, jossa ei ole näkyviä hiukkasia.

pH: 3,5–6,0.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Pethidine Macure on tarkoitettu vaikea-asteisen kivun hoitoon aikuisille.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset:

Tavanomainen annos on 50–100 mg lihakseen, ihon alle tai hitaana injektiona laskimoon. Annos voidaan tarvittaessa toistaa neljän tunnin välein.

lääkät ja heikkokuntoiset potilaat

lääkät ja heikkokuntoiset potilaat reagoivat herkemmin, joten heidän hoidossaan on noudatettava varovaisuutta. Saattaa olla aiheellista harkita pienempää vuorokausiannosta.

Munuaisten ja/tai maksan vajaatoiminta

Koska maksan ja/tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoitoon petidiinillä liittyy petidiinin ja sen aktiivisen metaboliitin, norpetidiinin, kertymisen riski, petidiiniä on käytettävä maksan ja/tai munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille varovaisesti ja annosta on pienennettävä (ks. myös kohdat 4.4 ja 5.2).

Antotapa

Pethidine Macure annetaan ihon alle tai lihakseen tai hitaana injektiona laskimoon.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Käyttö diabeettista ketoasidoosia sairastaville potilaille kooman vaaran takia.
- Käyttö koomapotilaille.
- Käyttö feokromosytoomaa sairastaville potilaille hypertensiivisen kriisin vaaran takia.
- Käyttö potilaille, jotka käyttävät tai ovat kahden edeltävän viikon aikana käyttäneet

monoamiinioksidaasin estäjiä (kuten moklobemidiä ja monoamiini B:n estäjiä selegiliiniä ja rasagiliiniä).

- Käyttö potilaille, joilla on akuutti hengityslama, vaikea-asteinen hengitysteitä ahtaava sairaus tai akuutti astma.
- Käyttö potilaille, joilla on suolilaman riski.
- Käyttö potilaille, joilla on alkoholin aiheuttama päihtymystila, delirium tremens tai kohonnut kallonsisäinen paine tai joilla on kouristustiloja, kuten status epilepticus.
- Käyttö ritonaviiria saaville potilaille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jatkuva käyttö voi aiheuttaa morfiinityyppistä riippuvuutta.

Petidiiniä on käytettävä varoen ja pienennettyinä annoksina iäkkäille ja heikkokuntoisille potilaille sekä potilaille, joiden maksan tai munuaisten toiminta on heikentynyt. Jos munuaisten toiminta on heikentynyt, elimistöön voi etenkin lääkkeen toistuvassa käytössä kertyä mahdollisesti myrkyllistä metaboliittia, norpetidiiniä. Kaikissa näissä potilasryhmissä valmisteen vaikutus voi voimistua tai pitkittyä.

Petidiiniä on käytettävä varoen tai pienempinä annoksina potilaille, joilla on myasthenia gravis.

Petidiiniä on käytettävä varoen potilaille, joilla on kilpirauhasen vajaatoiminta, lisämunuaiskuoren vajaatoiminta tai sokki tai potilailla, joilla on ollut kouristuskohtauksia.

Vaikka petidiini ei ole yhtä voimakkaasti spasmogeeninen aine kuin morfiini, petidiini voi edesauttaa virtsanjohtimen kouristusta tai Oddin sulkijalihaksen kouristusta. Siksi lääkettä on käytettävä varoen potilaille, joilla on eturauhasen liikakasvua ja sappiteiden häiriöitä, kuten sappirakon sairauksien aiheuttamat kivuliaat tilat.

Toistuva käyttö aiheuttaa fyysisistä ja psyykkistä riippuvuutta sekä hoidon päätyttyä vieroitusoireyhtymän. Yliannostus (suhteellinen tai absoluuttinen) voi aiheuttaa kouriskohtauksia.

Petidiiniä saa antaa ainoastaan erittäin varoen potilaille, joilla on supraventrikulaarinen takykardia tai hengitystoiminnan häiriö.

Toistuvassa käytössä kehittyä toleranssi sekä ristitoleranssi muille huumaaville kipulääkkeille, jolloin annosta on kasvatettava tarvittavan vaikutuksen aikaansaamiseksi. Jos petidiini annetaan laskimoon, se on haittavaikutusten riskin pienentämiseksi annettava hitaasti.

Petidiinin pitkittynyt käyttö kasvavilla annoksilla tai käyttö yhdessä antikolinergisten valmisteiden kanssa voi aiheuttaa neurotoksisuutta munuaisten vajaatoimintaa, syöpää tai sirppisoluanemiaa sairastaville potilaille.

Vaikeaa hypotensiota voi esiintyä, jos petidiiniä annetaan potilaille, joiden elimistön kyky ylläpitää verenpainetta on heikentynyt veritilavuuden alenemisen tai lääkkeiden, kuten fentiatsiinien, käytön seurauksena.

Maha-suolikanavaan kohdistuvien vaikutusten takia valmisteen käyttöä on vältettävä myös potilaille, joilla on ahtaava tai tulehduskellinen suolistosairaus, sillä seurauksena voi olla toksinen megakoolon.

Bentsodiatsepiinien tai vastaavanlaisten sedatiivien samanaikaiseen käyttöön liittyvä riski

Petidiinin ja sedatiivien, kuten bentsodiatsepiinien ja vastaavanlaisten lääkkeiden, samanaikainen

käyttö voi aiheuttaa sedaatiota, hengityslaman, kooman ja kuoleman. Näiden riskien takia tällaisten sedatiivisten lääkkeiden määrääminen samanaikaisesti on rajoitettava potilaisiin, joille muut hoitovaihtoehdot eivät ole mahdollisia. Jos petidiiniä päätetään määrätä samanaikaisesti sedatiivien kanssa, on käytettävä pienintä tehoavaa annosta ja hoidon keston on oltava mahdollisimman lyhyt. Potilaita on seurattavat tarkasti hengityslaman ja sedaation merkkien ja oireiden varalta. Tämän takia potilaille ja heidän hoitajilleen tulee kertoa näistä oireista, jotta he ovat tietoisia niiden mahdollisuudesta (ks. kohta 4.5).

Serotoniinioireyhtymä:

Serotoniinioireyhtymän riskin takia petidiiniä ei pidä käyttää yhdessä serotonergisten valmisteiden kanssa (ks. kohta 4.5).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Monoamiinioksidaasin estäjät

Monoamiinioksidaasin estäjien (MAO-estäjien) (moklobemidi mukaan lukien) samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3), sillä seurauksena voi olla keskushermoston liiallinen aktivaatio tai lamaantumisen .

MAO-estäjiä saaneilla potilailla on esiintynyt erittäin vaikeita reaktioita, kuten koomaa, hengityslamaa, syanoosia ja hypotensiota. Petidiiniä ei pidä antaa MAO-estäjiä käyttäville potilaille eikä potilaille, jotka ovat käyttäneet MAO-estäjiä edeltävien 14 päivän aikana. Petidiinin ja MAO-estäjien yhteisvaikutuksena voi kehittyä serotoniinioireyhtymä.

MAO-B-estäjät

MAO-B-estäjien, kuten selegiliinin tai rasagiliinin, samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3), sillä seurauksena voi olla hyperpyreksia ja keskushermostotoksisuus. Rasagiliinia ei pidä antaa petidiinin kanssa keskushermostotoksisuusriskin takia. Petidiinin käyttöä on vältettävä kahden viikon ajan rasagiliinin käytön jälkeen.

Viruslääkkeet

Samanaikainen ritonaviirin antaminen voi vähentää petidiinin pitoisuutta plasmassa, mutta norpetidiinin (myrkyllinen metaboliitti) pitoisuus voi nousta. Ritonaviirin ja petidiinin samanaikaista käyttöä on vältettävä (ks. kohta 4.3).

Bentsodiatsepiinit ja muut keskushermostoa lamaavat lääkkeet

Opioidien ja muiden keskushermostoa lamaavien aineiden (esimerkiksi sedatiivien, kuten bentsodiatsepiinien, fentiatsiini-neuroleptien, anksiolyyttien, masennuslääkkeiden, alkoholin ja yleisanestesia-aineiden) samanaikainen käyttö lisää sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman riskiä keskushermostoa lamaavan summavaikutuksen takia. Annosta ja samanaikaisen käytön kestoja on rajoitettava (ks. kohta 4.4).

Opioidiagonistit

Opioidiagonistikipulääkkeiden samanaikainen käyttö voi voimistaa keskushermoston lamautumista, hengityslamaa ja hypotensiota.

Antikonvulsantit

Fenytoiinin käyttö voi lisätä petidiinin maksametabolialia ja tämän seurauksena lisätä norpetidiinin määrää (toksinen metaboliitti).

Psykoosilääkkeet

Fentiatsiinien ja petidiinin samanaikainen käyttö voi aiheuttaa vaikea-asteisen hypotension.

Histamiini-H2-salpaajat

Simetidiini estää petidiinin metabolialia ja lisää siten sen pitoisuutta plasmassa.

Serotonergiset valmisteet

Serotoniinioireyhtymätapauksia on ilmoitettu potilailla, jotka ovat käyttäneet petidiiniä samanaikaisesti serotonergisten lääkkeiden kanssa. Tällaisia lääkkeitä ovat esimerkiksi selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI:t), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjä (SNRI:t) ja mäkikuisma (*Hypericum perforatum*) (ks. kohta 4.4).

Petidiinin vaikutus muihin lääkkeisiin

Domperidoni

Petidiini voi muuttaa muiden lääkkeiden, kuten domperidonin, vaikutusta maha-suolikanavan liikkuvuuden vähenemisen takia.

Siprofloksasiini

Siprofloksasiinin pitoisuus plasmassa voi alentua opiaattiesilääkityksen yhteydessä.

Meksiletiini

Meksiletiinin pitoisuus plasmassa voi myös alentua opioidikipulääkityksen yhteydessä.

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Käytöstä raskaana oleville naisille on vain vähän tietoa. Eläinkokeissa on todettu lisääntymistoksisuutta, jonka kliininen merkitys on tuntematon (ks. kohta 5.3). Petidiiniä ei pidä antaa raskauden aikana, ellei naisen kliininen tila edellytä petidiinihoitoa. Pitkäaikaisen käytön seurauksena vastasyntyneessä on havaittu vieroitusoireita.

Tämän lääkkeen antaminen synnytyksen aikana voi aiheuttaa vastasyntyneelle hengityslaman. Viimeisten 1–2 tunnin aikana ennen arvioitua synnytyksaikaa petidiiniä saa antaa vain, jos se on ehdottoman välttämätöntä. Petidiiniä ei pidä antaa synnytyksen ponnistusvaiheen aikana eikä ennenaikaisen synnytyksen yhteydessä.

Imetys

Petidiini erittyy ihmisen rintamaitoon. Yksittäisistä terapeuttisista annoksista ei ole odotettavissa vaikutuksia imetettävään vastasyntyneeseen/vauvaan. Toistuvan käytön vaikutuksia imetettävään vauvaan ei voida sulkea pois, joten on päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai keskeytetäänkö/lopetetaanko petidiinihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Valmiste aiheuttaa uneliaisuutta ja alentaa vireystasoa. Potilaita on kehoitettava olemaan käyttämättä koneita, kunnes fyysiseen ja psyykkiseen suorituskykyyn kohdistuvat vaikutukset ovat lakanneet. Petidiini voi heikentää ajokykyä ja koneidenkäyttökykyä erittäin voimakkaasti lääkkeen antamisen aikana ja jonkin aikaa sen jälkeen. Tämä lääke voi heikentää kognitiivisia toimintoja ja vaikuttaa potilaan kykyyn ajaa turvallisesti.

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavassa luetellaan ilmoitetut haittavaikutukset seuraavan yleisyysluokituksen mukaisessa järjestyksessä:

hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Elinluokka	Esiintyvyys	Haittavaikutus
Immuunijärjestelmä	Tuntematon	Yleiset yliherkkyysoireet

Psykkiset häiriöt	Tuntematon	Riippuvuus, sekavuus, mielialan muutokset, lievä euforia, hallusinaatiot, dysforia, kiihtymys, ahdistuneisuus, hermostuneisuus
Hermosto	Hyvin yleinen	Uneliaisuus, huimaus, vapina, kouristukset, päänsärky, keskushermoston liiallinen aktivaatio, pyörtyminen, pyörrytyksen tunne, sedaatio, hallitsemattomat lihasliikkeet
Silmät	Tuntematon	Näköhäiriöt, kuivasilmäisyys, mioosi
Kuulo ja tasapainoelin	Tuntematon	Kiertohuimaus
Sydän	Tuntematon	Takykardia, bradykardia, sydämentykytys
Verisuonisto	Hyvin yleinen	Kasvojen punoitus, ortostaattinen hypotensio, hypotensio, hypertensio, vasodilataatio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hyvin yleinen	Hengityslama
Ruoansulatuselimestö	Hyvin yleinen	Pahoinvointi, oksentelu, suun kuivuminen, ummetus
Maksa ja sappi	Tuntematon	Sappiteiden tai virtsateiden kouristus
Iho ja ihonalainen kudos	Hyvin yleinen	Hikoilu, ihottuma, urtikaria, kutina
Luusto, lihakset ja sidekudos	Tuntematon	Lihasnäykäykset
Munuaiset ja virtsatiet	Tuntematon	Virtsaamisvaikeudet, munuaiskoliikki, virtsaumpi
Sukupuolielimet ja rinnat	Tuntematon	Seksuaalinen toimintahäiriö
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Tuntematon	Hypotermia, heikotus, pistokohdan reaktiot, kuten kovettuma ja ärsytys, pistokohdan kipu, paukamointi ja punoitus laskimon kohdalla laskimoon annettaessa, paikallinen kudosaärsytys
Tutkimukset	Tuntematon	Sarveiskalvoheijasteen heikkeneminen

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

4.9 Yliannostus

Oireet

Hengityslama, keskushermoston lama ja voimakas uneliaisuus, joka etenee koordinaatiohäiriöön, sulkutilaan tai koomaan, kouristukset, keskushermoston stimulaatio, syanoosi, mioosi, luurankolihashen velttous tai vapina, kylmä ja nihkeä iho, hypotermia, bradykardia ja hypotensio.

Vakavissa yliannostustapauksissa seurauksia voivat olla hengityskatko, verenkierron romahtaminen, keuhkoedeema, mydriaasi, sydänpysähdys ja kuolema.

Yliannostuksen hoito

Hengitysvajaus ja sokki saattavat edellyttää tehohoitoa. Petidiinin käyttö on lopetettava. Potilaan hengitystiet on pidettävä auki. Hengityksen avustaminen voi olla tarpeen. Opioidiantagonisti naloksonin antaminen voi olla tarpeen, jos yliannostuksesta on seurannut kooma tai merkittävä hengitys- tai kardiovaskulaarinen lama. Naloksonia saatetaan joutua antamaan useita kertoja.

Kouristuslääkitystä voidaan tarvita kouristusten hillitsemiseen. Lisähappea, laskimonsisäistä nesteytystä, vasopressoreita ja muita tukitoimia on käytettävä tarpeen mukaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Kipulääkkeet, Opioidit, ATC-koodi: N02AB02.

Vaikutusmekanismi

Petidiini on synteettinen opioidianalgeetti, joka on morfiinin kaltainen mutta lyhytvaikutteisempi ja teholtaan heikompi. Sen kipua lievittävä vaikutus kestää yleensä kahdesta neljään tuntia. Kipua lievittävä vaikutus alkaa noin 10 minuuttia parenteraalisen antamisen jälkeen. Lääke vaikuttaa keskushermostoon ja sileisiin lihaksiin ääreishermoston kautta. Sen vaikutus sileisiin lihaksiin on kuitenkin heikompi kuin morfiinilla, joten sillä on vähäisempi vaikutus yskään, suolen motiliteettiin, sappiteiden kouristusherkkyyteen ja aivolisäkkeen hormonieritykseen. Petidiini aiheuttaa myös histamiinin erittymistä syöttösoluista, mikä aiheuttaa erilaisia allergian kaltaisia reaktioita.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Muiden opioidien tavoin petidiini sitoutuu opioidireseptoreihin ja kohdistaa pääasiassa farmakologiset vaikutuksensa keskushermostoon, kuten kipua lievittävän ja sedatiivisen vaikutuksen.

Petidiinin metaboliitilla, norpetidiinillä, on puolet petidiinin kipua lievittävästä vaikutuksesta, mutta se on voimakas keskushermostostimulantti ja siihen liittyy neurotoksisia haittavaikutuksia. Suuri norpetidiinipitoisuus voi aiheuttaa hallusinaatioita, kiihtymystä ja kouristuskohtauksia.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Lihakseen tai ihon alle pistetty petidiini imeytyy nopeasti, mutta yksilöiden välillä on suurta vaihtelua.

Jakautuminen

Petidiini jakautuu laajasti kudoksiin. Sen jakautumistilavuus on 200–300 litraa ja se sitoutuu voimakkaasti proteiiniin (60–80 %). Vaikutuksen huippu on 15–120 minuutin kohdalla antoreitistä riippuen.

Biotransformaatio

Petidiini metaboloituu maksassa hydrolyysin tai demetylaation kautta norpetidiiniksi, minkä jälkeen se konjugoituu glukuronihapon kanssa.

Eliminaatio

Petidiinin eliminaation $T_{1/2}$ on noin 3–6 tuntia. Sekä petidiini että norpetidiini voivat hydrolysoitua epäaktiivisiksi metaboliiteiksi eli petidiinihapoksi ja norpetidiinihapoksi. Muodostuneet hapot konjugoituvat tämän jälkeen.

Norpetidiinillä on petidiiniä suurempi kiihdyttävä vaikutus potilaisiin, mutta sen lamaava vaikutus on heikompi. Norpetidiinin kertyminen voi aiheuttaa toksisia vaikutuksia, kuten kouristuksia ja aistiharhoja. Erittyminen virtsaan riippuu pH-arvosta: mitä alempi pH, sitä suurempi puhdistuma. Virtsan normaalilla pH-arvolla vain pieni osa petidiinistä erittyy muuttumattomana. Norpetidiini-metaboliitti eliminoituu hitaammin. Sen puoliintumisaika voi olla 20 tuntia ja jatkuvassa käytössä se voi kertyä elimistöön, erityisesti, jos potilaan munuaisten toiminta on heikentynyt.

Petidiini läpäisee istukan ja erittyy rintamaitoon.

Sekä petidiini että norpetidiini läpäisevät veri-aivoesteen ja kulkeutuvat selkäydinnesteeseen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläinkokeissa, joissa altistus on vastannut kliinistä altistusta, on havaittu hengityslamaa, fyysisen toleranssin kehittymistä sekä riippuvuutta.

Tutkimuksissa tiineillä hamstereilla, joita hoidettiin 8–29 kertaa ihmisille käytettäviä annoksia suuremmilla annoksilla, jälkeläisissä havaittiin keskushermoston poikkeavuuksia ja muita poikkeavuuksia, joiden määrä lisääntyi annoksesta riippuvalla tavalla. Tutkimuksissa tiineillä hiirillä, joita hoidettiin 40–50 kertaa ihmisille käytettäviä annoksia suuremmilla kerta-annoksilla, ei havaittu epämuodostumien lisääntymistä. Näiden löydösten kliinistä merkitystä ei tunneta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

5 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Lääkevalmiste on pakattu kirkkaasta lasista valmistettuihin 2 millilitran ampulleihin, joissa on merkki ampullin avaamista varten. Jokaisessa ampullissa on tarraetiketti.

10 ampullia on pakattu PVC-kalvosta valmistettuun läpipainopakkaukseen. Yksi läpipainopakkaus ja pakkausseloste on pakattu pahvikoteloon.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Vain kertakäyttöön.

Jos ampullin sisällöstä käytetään vain osa, käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

Pethidine Macure 50 mg/ml injektioneste, liuos voidaan sekoittaa 9 mg/ml natriumkloridi-injektionesteeseen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Macure Pharma ApS
Hejrevej 39
2400 Kööpenhamina NV
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

40698

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

09.05.2023

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pethidine Macure 50 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml lösning innehåller 50 mg petidinhydroklorid.
En ampull om 2 ml innehåller 100 mg petidinhydroklorid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning.
Klar, färglös vätska, huvudsakligen fri från partiklar.
pH: 3,5-6,0.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Pethidine Macure är indikerad för behandling av svåra smärttillstånd hos vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna:

Den vanliga dosen är 50 mg till 100 mg intramuskulärt, subkutant eller genom långsam intravenös injektion. Dosen kan upprepas var fjärde timme vid behov.

Äldre eller försvagade patienter

Med tanke på dessa patienters ökade känslighet bör de behandlas med försiktighet, och en minskad total daglig dos kan övervägas.

Patienter med nedsatt njur- och/eller leverfunktion

På grund av risken för ackumulering av petidin och den aktiva metaboliten norpetidin hos patienter med nedsatt lever- och/eller njurfunktion ska petidin ges med försiktighet och i reducerade doser till patienter med nedsatt njur- och/eller leverfunktion (se även avsnitt 4.4 och 5.2).

Administreringsätt

Pethidine Macure är avsedd för subkutan, intramuskulär eller långsam intravenös injektion.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Användning hos patienter med diabetesketoacidosis där det föreligger risk för koma.
- Användning hos patienter i koma.
- Användning hos patienter med feokromocytom kan leda till hypertensiv kris.
- Användning hos patienter som får eller inom de två senaste veckorna har fått monoaminoxidashämmare (t.ex. moklobemid och monoamin B-hämmarna selegilin och rasagilin).
- Användning hos patienter med akut andningsdepression, allvarlig obstruktiv luftvägssjukdom

eller akut astma.

- Användning hos patienter med risk för paralytisk ileus.
- Användning hos patienter med berusningstillstånd orsakat av alkohol, delirium tremens, förhöjt intrakraniellt tryck eller hos patienter med krampstillstånd som status epilepticus.
- Användning hos patienter som får ritonavir.

4.4 Varningar och försiktighet

Upprepad användning kan leda till beroende av morfintypen.

Petidin ska användas med försiktighet och i reducerad dos till äldre eller försvagade patienter eller patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion. Nedsatt njurfunktion kan leda till ackumulering av den potentiellt toxiska metaboliten norpetidin, särskilt vid upprepad dosering. Alla dessa patientgrupper kan uppleva ökade eller långvariga effekter av läkemedlet.

Petidin ska användas med försiktighet eller i reducerade doser till patienter med myasthenia gravis.

Petidin ska användas med försiktighet hos patienter med hypotyroidism, binjurebarksinsufficiens, chock eller anamnes på krampstillstånd.

Även om petidin är mindre spasmogent än morfin kan det framkalla spasmer i urinledaren eller Oddis sfinkter. Därefter bör det användas med försiktighet hos patienter med prostatahypertrofi och sjukdomar i gallvägarna, inklusive patienter med smärta till följd av sjukdomar i gallblåsan.

Upprepad användning leder till fysiskt och psykiskt beroende, med abstinenssyndrom när behandlingen upphör. Överdriven dosering (relativ eller absolut) kan framkalla kramper.

Petidin ska endast administreras med stor försiktighet till patienter med supraventrikulär takykardi eller respiratorisk dysfunktion.

Upprepad användning resulterar i utveckling av tolerans och korstolerans med andra narkotiska analgetika, vilket kräver att dosen ökas för att uppnå önskad effekt. Om den intravenösa vägen används ska petidin ges långsamt för att minska risken för biverkningar.

Användning av petidin i långvarig ökande dosering eller samtidigt med antikolinergika kan leda till neurotoxicitet hos patienter med njursvikt, cancer eller sicklecellanemi.

En allvarlig hypotoni kan inträffa när petidin administreras till patienter vars förmåga att upprätthålla blodtrycket har försämrats av en minskad blodvolym eller av administrering av läkemedel som fenotiaziner.

Dessutom bör det undvikas hos patienter med obstruktiva eller inflammatoriska tarmsjukdomar på grund av dess effekter på mag-tarmkanalen där det kan framkalla toxisk megakolon.

Risker vid samtidig användning av lugnande läkemedel som bensodiazepiner eller relaterade läkemedel:

Samtidig användning av petidin och lugnande läkemedel som bensodiazepiner eller relaterade läkemedel kan leda till sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker bör samtidig förskrivning med dessa lugnande läkemedel reserveras för patienter där alternativa behandlingsmöjligheter saknas. Om petidin ordinerats tillsammans med lugnande läkemedel ska den lägsta effektiva dosen användas och behandlingstiden ska vara så kort som möjligt. Patienterna ska följas upp noggrant för att upptäcka tecken och symtom på andningsdepression och sedering. Det är därför mycket viktigt att patienten och närstående/vårdare är uppmärksamma på denna typ av symtom (se avsnitt 4.5).

Serotonergt syndrom:

På grund av risken för serotonergt syndrom ska petidin inte användas i kombination med serotonerga läkemedel (se avsnitt 4.5).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Monoaminoxidashämmare

Samtidig användning av monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) (inklusive moklobemid) är kontraindikerad (se avsnitt 4.3) eftersom de kan resultera i CNS-excitation eller -depression. Mycket allvarliga reaktioner som koma, andningsdepression, cyanos och hypotoni har förekommit hos patienter som fått MAO-hämmare. Petidin ska inte administreras till patienter som tar MAO-hämmare eller som har tagit MAO-hämmare inom 14 dagar. Interaktionen mellan petidin och MAO-hämmare kan leda till serotonergt syndrom.

MAO-B-hämmare

Samtidig användning av MAO-B-hämmare som selegilin eller rasagilin är kontraindikerad (se avsnitt 4.3) eftersom detta kan leda till hyperpyrexia och CNS-toxicitet. Rasagilin ska inte ges tillsammans med petidin eftersom det finns risk för CNS-toxicitet, och användning ska undvikas under två veckor efter intag av rasagilin.

Antivirala medel

Plasmakoncentrationerna av petidin kan minska vid samtidig administrering av ritonavir, men nivåerna av norpetidin (en toxisk metabolit) kan stiga. Samtidig administrering av ritonavir och petidin måste undvikas (se avsnitt 4.3).

Läkemedel som bensodiazepiner eller andra CNS-hämmande medel

Samtidig användning av opioider och andra CNS-dämpande medel, inklusive sedativa läkemedel som bensodiazepiner, fenotiazinneuroleptika, anxiolytika, antidepressiva medel, alkohol och allmänna anestetika ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och dödsfall på grund av den additiva CNS-hämmande effekten. Vid samtidig användning ska dosen och behandlingsvaraktigheten begränsas (se avsnitt 4.4).

Opioidantagonister

Additiva effekter på CNS-hämmande effekt, andningsdepression och hypotoni kan uppstå vid samtidig användning av opioidagonistiska analgetika.

Antikonvulsiva medel

Administrering av fenytoin kan orsaka en ökning av den hepatiska metabolismen av petidin med ökade nivåer av norpetidin (en toxisk metabolit) som följd.

Antipsykotika

Samtidig användning av fenotiaziner och petidin kan framkalla allvarlig hypotoni.

Histamin H₂-antagonister

Cimetidin hämmar metabolismen av petidin och ökar därför plasmakoncentrationen.

Serotonerga läkemedel

Fall av serotonergt syndrom har rapporterats hos patienter som tar petidin samtidigt med serotonerga läkemedel som selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), serotonin-noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) och med johannesört (*Hypericum perforatum*) (se avsnitt 4.4).

Effekter av petidin på andra läkemedel

Domperidon

Petidin kan ha en effekt på andra läkemedels aktivitet, t.ex. domperidon, till följd av minskad tarmmotilitet.

Ciprofloxacin

Plasmanivåerna av ciprofloxacin kan minska vid premedicinering med opiater.

Mexiletin

Plasmanivåerna av mexiletin kan också minska i närvaro av opioidanalgetika.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsade data från användning hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat på reproduktionstoxicitet med oklar klinisk relevans (se avsnitt 5.3). Petidin ska inte administreras under graviditet om inte kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling med petidin. Abstinenssymtom har observerats hos nyfödda efter långtidsanvändning.

Administrering under förlossning kan orsaka andningsdepression hos det nyfödda barnet. De sista 1-2 timmarna före förväntad förlossning bör petidin endast användas om det är absolut nödvändigt. Petidin ska inte användas i utdrivningsskiftet av förlossningen eller vid prematur förlossning.

Amning

Petidin utsöndras i bröstmjölk. Inga effekter på nyfödda barn som ammas förväntas vid enstaka administrering av terapeutiska doser. Vid upprepade doser kan effekt på det ammade barnet inte uteslutas. Ett beslut måste därför fattas om att antingen avbryta amningen eller avbryta/avstå från petidinbehandling efter noggrant övervägande av fördelarna med amning för barnet respektive fördelarna med behandling för modern.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Detta läkemedel orsakar dåsighet och nedsatt vakenhet. Patienterna bör uppmanas att inte använda maskiner förrän effekterna på den fysiska och mentala förmågan har försvunnit.

Förmågan att framföra fordon eller använda maskiner kan vara allvarligt påverkad under och en tid efter administrering av petidin. Detta läkemedel kan försämra de kognitiva funktionerna och kan påverka patientens förmåga att framföra fordon på ett säkert sätt.

4.8 Biverkningar

Nedan listas rapporterade biverkningar, rangordnade enligt följande frekvensklassificering:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) samt ingen känd frekvens (kan inte beräknas utifrån tillgängliga data).

Klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkning
Immunsystemsjukdomar	Ingen känd frekvens	Allmänna överkänslighetsreaktioner
Psykiatriska sjukdomar	Ingen känd frekvens	Beroende, förvirring, humörförändring, mild eufori, hallucinationer, dysfori, agitation, ångest, nervositet
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Dåsighet, yrsel, tremor, kramper, huvudvärk, CNS-excitation, synkope, -

		svimningskänsla, sedering, bristande koordination av muskelrörelser
Ögon	Ingen känd frekvens	Synstörningar, torra ögon, mios
Öron och balansorgan	Ingen känd frekvens	Vertigo
Hjärtsjukdomar	Ingen känd frekvens	Takykardi, bradykardi, hjärtklappning
Vaskulära sjukdomar	Mycket vanliga	Ansiktsrodnad, ortostatisk hypotension, hypotoni, hypertoni, vasodilatation
Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar	Mycket vanliga	Andningsdepression
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående, kräkning, muntorrhet, förstoppning
Lever och gallvägar	Ingen känd frekvens	Gallvägs- eller urinvägsspasm
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Svettning, hudutslag, urtikaria, klåda
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Ingen känd frekvens	Muskelryckningar
Njur- och urinvägssjukdomar	Ingen känd frekvens	Svårt att urinera, njurkolik, urinretention
Sjukdomar i fortplantningssystem och bröst	Ingen känd frekvens	Sexuell dysfunktion
Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe	Ingen känd frekvens	Hypotermi, svaghet, reaktion vid injektionsstället, t.ex. förhårdnad och irritation, smärta vid injektionen, kvaddelbildning och hudrodnad över venen vid intravenös injektion, lokal vävnadsirritation
Utredningar	Ingen känd frekvens	Nedsatt kornealreflex

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälsa- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Andningsdepression, CNS-depression med extrem somnolens som utvecklas till koordinationssvårigheter, stupor eller koma, kramper, CNS-stimulering, cyanos, mios, slapphet eller skakningar i skelettmuskulerna, kall, fuktig hud, hypotermi, bradykardi och hypotoni. Vid allvarlig överdosering kan apné, cirkulationskollaps, lungödem, mydriasis, hjärtstillestånd och dödsfall inträffa.

Behandling

Intensivvård kan krävas för att korrigera andningssvikt och chock. Behandlingen med petidin måste avbrytas. En öppen luftväg måste upprätthållas och assisterad andning kan krävas. Opioidantagonisten naloxon kan behövas för att reversera symtomen om det finns tecken på koma, betydande andnings- eller kardiovaskulär depression. Upprepad administrering av naloxon kan vara nödvändig.

Ett antikonvulsivt läkemedel kan behövas för att kontrollera anfällen. Syre, intravenösa vätskor, vasopressorer och andra stödåtgärder bör användas på lämpligt sätt.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Analgetika, Opioider, ATC-kod: N02AB02

Verkningsmekanism

Petidin är ett syntetiskt opioidanalgetikum som liknar morfin, men det är mindre potent och har kortare verkningsstid. Dess analgetiska effekt varar vanligtvis i 2-4 timmar. Den analgetiska effekten uppstår cirka 10 minuter efter parenteral administrering. Den verkar på CNS-systemet och glatt muskulatur via det perifera nervsystemet. Den har dock en svagare verkan på glatt muskulatur än morfin och har därför mindre effekt på hosta, tarmmotilitet, galltonus och utsöndring av hypofyshormoner. Petidin orsakar också frisättning av histamin från mastceller, vilket leder till ett antal allergiska reaktioner.

Farmakodynamisk effekt

Liksom andra opioider binder petidin till opioidreceptorer och utövar sin huvudsakliga farmakologiska verkan på det centrala nervsystemet, med bland annat smärtstillande och sederande effekt. Metaboliten norpetidin har hälften av den analgetiska aktiviteten hos petidin, men är en potent stimulant av CNS och förknippas med neurotoxiska biverkningar. Höga koncentrationer av norpetidin kan orsaka hallucinationer, agitation och kramper.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Petidin absorberas snabbt efter intramuskulär eller subkutan injektion. Det förekommer dock stora skillnader mellan individer.

Distribution

Det distribueras i stor omfattning i vävnaderna med en distributionsvolym på 200-300 liter och är i stor utsträckning proteinbundet (60-80 %) med toppeffekter efter 15-120 minuter, beroende på administreringsväg.

Metabolism

Petidin metaboliseras i levern genom hydrolys eller demetylering till norpetidin följt av konjugation med glukuronsyra.

Eliminering

Petidins halveringstid $T_{1/2}$ är cirka 3-6 timmar. Både petidin och norpetidin kan hydrolyseras till de inaktiva metaboliterna petidinsyra respektive norpetidinsyra. Syraformerna genomgår sedan konjugation. Norpetidin har en större excitatorisk men mindre dämpande effekt på patienterna än petidin. Dess ackumulering kan leda till toxicitet, t.ex. krampande och hallucinogena effekter. Urinutsöndringen är pH-beroende: ju lägre pH, desto större clearance. Vid normalt pH i urinen utsöndras endast en liten mängd petidin i oförändrad form. Metaboliten norpetidin elimineras långsammare med en halveringstid på upp till 20 timmar och kan ackumuleras vid kronisk användning, särskilt vid nedsatt njurfunktion.

Petidin passerar placenta och utsöndras i bröstmjölk.

Både petidin och norpetidin passerar blod-hjärnbarriären och finns i cerebrospinalvätskan.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Andningsdepression, fysisk toleransutveckling och beroende har observerats i djurstudier vid exponeringsnivåer som motsvarar den kliniska exponeringsnivån.

I studier med dräktiga hamstrar som behandlades med doser som var 8-29 gånger högre än de som används hos människor observerades en dosberoende ökad förekomst av avvikelser i centrala nervsystemet och andra avvikelser hos avkomman. I studier med dräktiga möss som behandlades med engångsdoser som var 40-50 gånger högre än de som används hos människor, förekom ingen ökad förekomst av missbildningar. Den kliniska relevansen av dessa resultat är inte känd.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

5 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Det här läkemedlet kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Läkemedlet er i ampuller av färglöst glas, med kapacitet på 2 ml, med en märkning för öppning av ampullen. Det sitter en självhäftande etikett på varje ampull.

10 ampuller är förpackade i en blisterstrip av PVC, som sedan förpackas i en kartong tillsammans med en bipacksedel.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Endast för engångsbruk.

Om endast en del av innehållet i en ampull används ska det som återstår av lösningen kasseras.

Pethidine Macure 50 mg/ml injektionsvätska, lösning kan blandas med natriumklorid injektionsvätska, lösning 9 mg/ml.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Macure Pharma ApS
Hejrevej 39
2400 Köpenhamn NV

Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

40698

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

09.05.2023