

PRODUKTRESUMÉ

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 avsett för behandling av akuta, svåra smärttillstånd hos vuxna.

4.2 Dosering och administreringssätt

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 ska 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).

Administreringssätt

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 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 akut alkoholism, delirium tremens, förhöjt intrakraniellt tryck eller hos patienter med kramptillstånd 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.

Användning av petidin till patienter med feokromocytom kan föranleda en hypertensiv kris, möjligen medierad av histaminfrisättning och/eller stimulering av katekolaminutsöndring.

Petidin ska inte användas till patienter med känt eller misstänkt feokromocytom, såvida inte lämpliga behandlingsalternativ saknas. I så fall får administrering endast ske efter att tillräcklig alfaadrenoceptorblockad har uppnåtts och under noggrann övervakning av hemodynamiken.

Petidin ska användas med försiktighet hos patienter med hypotyreoidism, binjurebarksinsufficiens, chock eller anamnes på kramptillstånd.

Även om petidin har mindre spasmökande verkan än morfin kan det framkalla spasmer i urinledaren eller Oddis sfinkter. Därför bör det användas med försiktighet hos patienter med prostatahypertrofi och sjukdomar i gallvägarna, inklusive patienter med smärta till följd av gallblåspatologi.

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 fentiaziner.

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 ordineras 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 informeras att vara 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 läkemedel

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 läkemedel

Samtidig användning av opioider och andra CNS-dämpande läkemedel, inklusive sedativa läkemedel som bensodiazepiner, fentiazin-neuroleptika, anxiolytika, antidepressiva läkemedel, 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).

Opioidagonister

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

Antikonvulsiva läkemedel

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 fentiaziner 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 okänd klinisk relevans (se avsnitt 5.3). Petidin ska användas under graviditet endast då tillståndet innebär att det är absolut nödvändigt att kvinnan behandlas 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 slutskedet av förlossningen eller vid prematur förlossning.

Amning

Petidin utsöndras i bröstmjölk. Inga effekter på nyfödda barn/spädbarn 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 man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med petidin efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Detta läkemedel orsakar dåsighet och nedsatt vakenhet. Patienterna ska 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) samt ingen känd frekvens (kan inte beräknas utifrån tillgängliga data).

Klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkning
Immunsystemet	Ingen känd frekvens	Allmänna överkänslighetsreaktioner

Psykiska störningar	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, ostadighetsskänsla, seder, bristande koordination av muskelrörelser
Ögon	Ingen känd frekvens	Synstörningar, torra ögon, mios
Öron och balansorgan	Ingen känd frekvens	Svindel
Hjärtat	Ingen känd frekvens	Takykardi, bradykardi, hjärklappning
Blodkärl	Mycket vanliga	Ansiktsrodnad, blodtrycksfall, hypotoni, hypertoni, vasodilatation
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Mycket vanliga	Andningsdepression
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående, kräkning, muntorrhet, förstoppning
Lever och gallvägar	Ingen känd frekvens	Gallvägs- eller urinvägsspasm
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Svettning, hudutslag, urtikaria, klåda
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Ingen känd frekvens	Muskelryckningar
Njurar och urinvägar	Ingen känd frekvens	Svårt att urinera, njurkolik, urinretention
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Ingen känd frekvens	Sexuell dysfunktion
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Ingen känd frekvens	Hypotermi, svaghet, reaktion vid injektionsstället, t.ex. förhårdnad och irritation, smärta vid injektionen, hudrodnad med kvaddelbildning över venen vid intravenös injektion, lokal vävnadsirritation
Undersökningar	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. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

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 skelettmusklerna, kall, fuktig hud, hypotermi, bradykardi och hypotoni. Vid allvarlig överdosering kan apné, cirkulationskollaps, lungödem, mydriasis, hjärtstillestånd och dödsfall inträffa.

Behandling

Intensiv stödbehandling 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 anfallen. 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 verkningstid. 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 deprimerande 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 bröstmjölks.

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

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Läkemedlet är 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 kan blandas med glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska, lösning eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning och kommer att förbli stabil i 12 timmar vid rumstemperatur.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör den beredda lösningen administreras omedelbart efter blandning.

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

63124

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2023-05-22

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-01-09