

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pethidine Macure 50 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml oppløsning inneholder 50 mg petidinhydroklorid.

Hver 2 ml ampulle inneholder 100 mg petidinhydroklorid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning

Fargeløs klar oppløsning, praktisk talt fri for partikler.

pH: fra 3,5 til 6,0.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Pethidine Macure er indisert til behandling av sterke smerter hos voksne.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne

Vanlig dose er 50 mg til 100 mg intramuskulært, subkutan eller ved sakte intravenøs injeksjon.

Dosering kan gjentas ved behov hver 4. time.

Eldre eller svekkede pasienter

I lys av disse pasientenes større sensitivitet bør de behandles med forsiktighet, og det kan vurderes en redusert total daglig dose.

Pasienter med nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon

På grunn av risikoen for akkumulering av petidin og den aktive metabolitten norpetidin hos pasienter med nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon bør petidin gis med forsiktighet og i reduserte doser til pasienter med nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon (se også pkt. 4.4 og 5.2).

Administrasjonsmåte

Pethidine Macure injeksjonsvæske, oppløsning er beregnet på administrasjon ved subkutan, intramuskulær eller sakte intravenøs injeksjon.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Bruk hos pasienter med diabetisk acidose hvor det er fare for koma.
- Bruk hos pasienter i koma.
- Bruk hos pasienter med feokromocytom kan føre til hypertensiv krise.
- Bruk hos pasienter som får, eller som i løpet av de to siste ukene har fått, monoaminoksidasehemmere (herunder moklobemid, og monoamin B-hemmerne selegilin og

- rasagilin).
- Bruk hos pasienter med akutt respirasjonsdepresjon, alvorlig obstruktiv luftveissykdom eller akutt astma.
- Bruk hos pasienter med en risiko for paralytisk ileus.
- Bruk hos pasienter med akutt alkoholisme, delirium tremens, økt intrakranielt trykk eller hos pasienter med konvulsive tilstander som status epilepticus.
- Bruk hos pasienter som får ritonavir.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Gjentatt bruk kan føre til avhengighet av morfintypen.

Petidin bør brukes med forsiktighet og i reduserte doser hos eldre og svake pasienter eller pasienter med nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon. Nedsatt nyrefunksjon kan føre til akkumulering av den potensielt toksiske metabolitten norpetidin, særlig ved gjentatt dosering. Alle disse pasientgruppene kan oppleve økte eller forlengede virkninger av legemidlet.

Petidin bør brukes med forsiktighet eller i reduserte doser hos pasienter med myasthenia gravis.

Petidin bør brukes med forsiktighet hos pasienter med hypotyreoidisme, binyrebarksvikt, sjokk eller tidligere konvulsive sykdommer.

Selv om petidin er mindre spasmogent enn morfin, kan det utløse spasmer i urinleder eller galleveier. Deretter bør det brukes med forsiktighet hos pasienter med prostatahypertrofi og gallegangslidelser, herunder pasienter med smerter sekundært til galleblærepatologi.

Gjentatt bruk vil indusere fysisk og psykologisk avhengighet, med et abstinenssyndrom ved avbrutt behandling. Unødig dosering (relativ eller absolutt) kan fremkalle krampeanfall.

Petidin bør kun administreres med stor forsiktighet til pasienter med supraventrikulær takykardi eller respiratorisk dysfunksjon.

Gjentatt bruk vil føre til utvikling av toleranse og krysstoleranse med andre opioider, noe som krever økning i dosering for å oppnå nødvendig effekt. Dersom det brukes intravenøs tilførsel, bør petidin gis sakte for å redusere risikoen for bivirkninger.

Bruk av petidin med forlenget økt dosering eller samtidig med antikolinergika kan føre til nevrotoksisitet hos pasienter med nyresvikt, kreft eller sigdcelleanemi.

En alvorlig hypotensjon kan forekomme når petidin administreres til pasienter hvis evne til å opprettholde et stabilt blodtrykk er påvirket av et depletert blodvolum eller administrering av legemidler som fenotiaziner.

Dessuten bør det unngås hos pasienter med obstruktive eller inflammatoriske tarmlidelser på grunn av virkningene på mage-tarmkanalen, hvor det kan utfelle toksisk megakolon.

Risiko ved bruk sammen med sedativa som benzodiazepiner eller lignende legemidler:

Samtidig bruk av petidin og sedativa som benzodiazepiner eller lignende legemidler kan føre til sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og dødsfall. Som følge av disse risikoene bør samtidig forskrivning av disse sedative midlene være forbeholdt pasienter som det ikke finnes alternative behandlingsmuligheter for. Hvis det besluttes å forskrive petidin samtidig med sedative midler, bør den minste effektive dosen brukes, og behandlingens varighet bør være så kort som mulig. Pasientene bør følges nøye for tegn og symptomer på respirasjonsdepresjon og sedasjon. I denne forbindelse anbefales det på det sterkeste at pasienter og pleiere informeres om at de må være oppmerksomme på disse symptomene (se pkt. 4.5).

Serotoninsyndrom:

På grunn av risikoen for serotoninsyndrom bør ikke petidin brukes i kombinasjon med serotonerge midler (se pkt. 4.5).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Monoaminoksidasehemmere

Samtidig bruk av monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere) (herunder moklobemid) er kontraindisert (se pkt. 4.3), siden det kan føre til eksitasjon eller depresjon av sentralnervesystemet. Svært alvorlige reaksjoner, herunder koma, respirasjonsdepresjon, cyanose og hypotensjon, har forekommet hos pasienter som har fått MAO-hemmere. Petidin bør ikke gis til pasienter som tar MAO-hemmere, eller pasienter som har tatt MAO-hemmere, i løpet av de siste to ukene. Interaksjonen mellom petidin og MAO-hemmere kan føre til serotoninsyndrom.

MAO-B-hemmere

Samtidig bruk av MAO-B-hemmere som selegilin eller rasagilin er kontraindisert (se pkt. 4.3), siden dette kan føre til hyperpyreksi og toksisitet i sentralnervesystemet. Rasagilin bør ikke gis med petidin, siden det er risiko for toksisitet i sentralnervesystemet, og bruk bør unngås i to uker etter inntak av rasagilin.

Antiviralia

Plasmakonsentrasjoner av petidin kan reduseres ved samtidig administrasjon av ritonavir, men nivåer av norpetidin (en toksisk metabolitt) kan øke. Samtidig administrasjon av ritonavir og petidin må unngås (se pkt. 4.3).

Legemidler som benzodiazepiner eller andre depressiva for sentralnervesystemet

Samtidig bruk av opioider og andre depressiva for sentralnervesystemet, herunder sedativa, for eksempel benzodiazepiner, fenotiazin nevroleptika, anksiolytika, antidepressiva, alkohol og generelle anestetika, øker risikoen for sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og dødsfall som følge av depressiv tilleggseffekt på sentralnervesystemet. Doseringen og varigheten av samtidig bruk bør begrenses (se pkt. 4.4).

Opioide agonister

Tilleggseffekter på depresjon av sentralnervesystemet, respirasjonsdepresjon og hypotensjon kan forekomme ved samtidig bruk av opioidagonistanalgetika.

Antikonvulsiva

Administrasjon av fenytoin kan forårsake en økning i hepatisk metabolisme av petidin og senere økte nivåer av norpetidin (en toksisk metabolitt).

Antipsykotika

Samtidig bruk av fenotiaziner og petidin kan utløse alvorlig hypotensjon.

Histamin H₂-antagonister

Cimetidin hemmer metabolismen av petidin og øker derfor plasmakonsentrasjonen.

Serotonerge midler

Tilfeller av serotoninsyndrom er rapportert hos pasienter som tar petidin samtidig med serotonerge midler, for eksempel selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI-er), serotonin-noradrenalin-reopptakshemmere (SNRI-er) og med johannesurt (*Hypericum perforatum*) (se pkt. 4.4).

Virkninger av petidin på andre legemidler

Domperidon

Petidin kan ha en effekt på aktiviteten til andre legemidler som domperidon, som følge av redusert gastrointestinal motilitet.

Ciprofloksacin

Plasmanivåene av ciprofloksacin kan reduseres i nærvær av opiate premedikamenter.

Meksiletin

Plasmanivåer av meksiletin kan også reduseres i nærvær av opioide analgetika.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er begrenset mengde data på bruk hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet av ukjent klinisk relevans (se pkt. 5.3). Petidin skal ikke administreres under graviditet med mindre kvinnens kliniske tilstand krever behandling med petidin. Abstinenssymptomer er observert hos nyfødte etter langvarig bruk.

Administrasjon under fødsel kan forårsake respirasjonsdepresjon hos den nyfødte. De siste 1–2 timene før forventet fødsel skal petidin kun brukes hvis det er strengt nødvendig. Petidin skal ikke brukes i andre fødselsfase og ved for tidlig nedkomst.

Amming

Petidin skilles ut i morsmelk hos mennesker. Det forventes ingen virkninger på barnet som ammes etter terapeutiske engangsdoser. Etter gjentatt dosering kan ikke en virkning på det diende spedbarnet utelukkes, og det må tas en beslutning om ammingen skal stoppes eller å stoppe/avstå fra petidinbehandling ved å vurdere nytten ved amming for barnet og nytten ved behandling for moren.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Dette legemidlet vil forårsake døsighet og nedsatt årvåkenhet. Pasienter bør rådes til ikke å bruke maskiner før virkningene på fysisk og psykisk evne er borte.

Evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner kan bli kraftig påvirket under og en liten stund etter administrasjon av petidin. Dette legemidlet kan svekke kognitiv funksjon og kan påvirke pasientens evne til å kjøre sikkert.

4.8 Bivirkninger

Informasjonen nedenfor viser rapporterte bivirkninger ordnet ved hjelp av følgende frekvensklassifisering:

Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Organklasser	Frekvens	Bivirkning
Forstyrrelser i immunsystemet	Ikke kjent	Generelle overfølsomhetsreaksjoner
Psykiatriske sykdommer	Ikke kjent	Avhengighet, forvirring, humørsvingninger, mild eufori, hallusinasjoner, dysfori, opphisselse, angst, nervøsitet
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Døsighet, svimmelhet, tremor, krampeanfallet, hodepine, eksitasjon av sentralnervesystemet, synkope, ørhet, sedasjon, ukoordinerte muskelbevegelser

Øyesykdommer	Ikke kjent	Synsforstyrrelser, tørre øyne, miose
Sykdommer i øre og labyrint	Ikke kjent	Vertigo
Hjertesykdommer	Ikke kjent	Takykardi, bradykardi, palpitasjoner
Karsykdommer	Svært vanlige	Rødhet i ansiktet, ortostatisk hypotensjon, hypotensjon, hypertensjon, vasodilatasjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Svært vanlige	Respirasjonsdepresjon
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Kvalme, oppkast, munntørrethet, forstoppelse
Sykdommer i lever og galleveier	Ikke kjent	Galle- eller urinveisspasmer
Hud- og underhudssykdommer	Svært vanlige	Svette, andre hudutslett, elveblest, pruritus
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Ikke kjent	Muskelrykninger
Sykdommer i nyre og urinveier	Ikke kjent	Problemer med vannlating, nyrekolikk, urinretensjon
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Ikke kjent	Seksuell dysfunksjon
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Ikke kjent	Hypotermi, svakhet, reaksjon på injeksjonsstedet, herunder indurasjon og irritasjon, smerter på injeksjonsstedet, lokal væskeansamling og rødhet over venen med intravenøs injeksjon, lokal vevsirritasjon
Undersøkelser	Ikke kjent	Redusert korneal refleks

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Respirasjonsdepresjon, depresjon av sentralnervesystemet med ekstrem somnolens som utvikler seg til dårlig koordinasjon, stupor eller koma, krampeanfall, stimulering av sentralnervesystemet, cyanose, miose, skjelettmuskelslapphet eller tremor, kald, klam hud, hypotermi, bradykardi og hypotensjon. Ved alvorlig overdosering kan apné, sirkulatorisk kollaps, lungeødem, pupilledilatasjon, hjertestans og dødsfall forekomme.

Behandling

Det kan kreves intensiv støttebehandling for å korrigere respirasjonssvikt og sjokk. Petidin må seponeres. Det må opprettholdes åpne luftveier, og assistert respirasjon kan være nødvendig. Opioidantagonisten nalokson kan være nødvendig for å reversere symptomer, dersom det er tegn på koma eller betydelig respiratorisk eller kardiovaskulær depresjon. Gjentatt administrasjon av nalokson kan være nødvendig. Et krampestillende legemiddel kan være nødvendig for å kontrollere anfall. Oksygen, intravenøse væsker, vasopressorer og andre støttende tiltak skal anvendes som angitt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Analgetika, opioider, ATC-kode: N02AB02

Virkningsmekanisme

Petidin er et syntetisk opioid analgetikum tilsvarende morfin selv om det er mindre kraftig og har kortere virkning. Den analgetiske effekten varer vanligvis i 2 til 4 timer. Den analgetiske effekten oppstår ca. 10 minutter etter parenteral administrering. Det påvirker sentralnervesystemet og den glatte muskulaturen via det perifere nervesystemet. Det har imidlertid en svakere virkning på glatt muskulatur enn morfin og har derfor mindre effekt på hoste, tarmmotilitet, gallestone og utsondring av hypofysære hormoner. Petidin forårsaker også frisetting av histamin fra mastceller som fører til en rekke allergiske reaksjoner.

Farmakodynamiske effekter

Som andre opioider binder petidin til opioidreseptorer og har størst farmakologisk virkning på sentralnervesystemet, herunder en bedøvende og beroligende virkning. Metabolitten norpetidin har halvparten av petidins bedøvende aktivitet, men er et sterkt sentralnervesystem-stimulerende middel og er forbundet med nevrotoksiske bivirkninger. Høye konsentrasjoner av norpetidin kan forårsake hallusinasjoner, opphisselse og anfall.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Petidin absorberes raskt etter intramuskulær eller subkutan injeksjon, men det er store variasjoner mellom individer.

Distribusjon

Det distribueres ofte i vevene med et distribusjonsvolum på 200–300 liter og er i stor grad proteinbundet (60–80 %) med maksimal effekt etter 15–120 minutter, avhengig av administrasjonsveien.

Biotransformasjon

Petidin metaboliseres i leveren ved hydrolyse eller demetylering til norpetidin etterfulgt av konjugering med glukuronsyre.

Eliminasjon

Eliminasjonen $t_{1/2}$ av petidin er ca. 3–6 timer. Både petidin og norpetidin kan hydrolyseres til de inaktive metabolittene petidinsyre og norpetidinsyre. Syreformene gjennomgår deretter konjugering. Norpetidin har en større opphissende, men mindre depressiv virkning på pasienter enn petidin. Akkumuleringen kan føre til toksisitet, for eksempel konvulsive og hallusinogene virkninger. Utskillelse i urin er pH-avhengig. Jo lavere pH, desto større clearance. Ved normal pH i urinen utskilles bare en liten mengde petidin uendret. Metabolitten norpetidin elimineres langsommere med en halveringstid på opptil 20 timer og kan akkumulere ved kronisk bruk, særlig ved nedsatt nyrefunksjon.

Petidin krysser morkaken og skilles ut i morsmelk.

Både petidin og norpetidin krysser blod-/hjernebarrieren og finnes i cerebrospinalvæsken.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Respirasjonsdepresjon, fysisk toleranseutvikling og avhengighet er observert i dyrestudier ved eksponeringsnivåer tilsvarende klinisk eksponeringsnivå.

I studier med drektige hamstere behandlet med doser som var 8–29 ganger høyere enn de brukt hos mennesker, ble doseavhengig økt forekomst av avvik i sentralnervesystemet og andre avvik hos avkommet observert. I studier med drektige mus behandlet med engangsdoser 40–50 ganger høyere enn de brukt hos mennesker, var det ingen økt forekomst av misdannelser. Den kliniske betydningen av disse

funnene er ikke kjent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

5 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Legemidlet er tilgjengelig i ampuller av fargeløst glass, med kapasitet på 2 ml, med merking for ampulleåpning. En selvklebende etikett er festet på hver ampulle.

10 ampuller er pakket i en blisterpakning av PVC-film.

Hver eske inneholder 1 blister og et pakningsvedlegg.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Kun til engangsbruk.

Hvis bare en del av innholdet i en ampulle brukes, skal resten av oppløsningen destrueres.

Pethidine Macure injeksjonsvæske, oppløsning kan blandes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning og vil forbli stabil i 12 timer ved romtemperatur.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør den tilberedte oppløsning administreres umiddelbart etter blanding.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Macure Pharma ApS
Hejrevej 39
2400 København NV
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

22-14618

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 8. mai 2023

10. OPPDATERINGSDATO

08.05.2024