

25. november 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Pethidine "Macure", injektionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

32904

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Pethidine "Macure"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 ml opløsning indeholder 50 mg pethidinhydrochlorid.

Hver 2 ml ampul indeholder 100 mg pethidinhydrochlorid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektionsvæske, opløsning

Farveløs, klar væske, stort set fri for partikler.

pH: 3,5-6,0.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Pethidine "Macure" er indiceret til behandling af stærke smerter hos voksne.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

*Voksne*

Den sædvanlige dosis er 50 mg til 100 mg intramuskulært, subkutant eller ved langsom intravenøs injektion. Dosis kan evt. gentages hver 4. time.

*Ældre eller svækkede patienter*

I lyset af disse patienters øgede sensitivitet skal de behandles med forsigtighed, og en reduceret total daglig dosis kan overvejes.

*Patienter med nedsat nyre- og/eller leverfunktion*

Som følge af risikoen for akkumulering af pethidin og den aktive metabolit norpethidin hos patienter med nedsat lever- og/eller nyrefunktion, skal pethidin gives med forsigtighed og i reducerede doser til patienter med nedsat lever- og/eller nyrefunktion (se også pkt. 4.4 og 5.2).

Administration

Pethidine "Macure" injektionsvæske, opløsning skal administreres ved subkutan, intramuskulær eller langsom intravenøs injektion.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Brug til patienter med diabetisk acidose, hvor der er risiko for koma.
* Brug til komatøse patienter.
* Brug til patienter med fæokromocytom kan forårsage hypertensiv krise.
* Brug til patienter, der får, eller inden for to uger har fået, MAO-hæmmere (herunder moclobemid samt MAO-B-hæmmerne selegilin og rasagilin).
* Brug til patienter med akut respirationsdepression, svær obstruktiv luftvejssygdom eller akut astma.
* Brug til patienter med risiko for tarmlammelse.
* Brug til patienter med akut alkoholisme, delirium tremens, forhøjet intrakranielt tryk eller til patienter med krampetilstande, f.eks. status epilepticus.
* Brug til patienter, der får ritonavir.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Gentagen brug kan forårsage afhængighed af morfintypen.

Pethidin skal bruges med forsigtighed og i reducerede doser til ældre eller svækkede patienter og til patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion. Nedsat nyrefunktion kan forårsage akkumulering af den potentielt toksiske metabolit norpethidin, navnlig ved gentagen dosering. Alle disse patientgrupper kan opleve øget eller forlænget virkning af lægemidlet.

Pethidin skal bruges med forsigtighed eller i reducerede doser til patienter med myasteni.

Pethidin skal anvendes med forsigtighed til patienter med hypotyreoidisme, binyrebarkinsufficiens, chok eller tidligere krampelidelser.

Selv om pethidin er mindre spasmogent end morfin, kan det fremkalde spasmer i urinlederen eller Sphincter Oddi. Af denne årsag skal det bruges med forsigtighed til patienter med prostatahypertrofi og galdevejslidelser, herunder patienter med smerter som følge af galdeblærepatologi.

Gentagen brug forårsager fysisk og psykisk afhængighed med abstinenser ved behandlingsophør. For høj dosis (relativ eller absolut) kan føre til kramper.

Pethidin må kun administreres med stor forsigtighed til patienter med supraventrikulær takykardi eller respiratorisk dysfunktion.

Gentagen brug medfører udvikling af tolerance og krydstolerance med andre narkotiske analgetika, hvilket kræver dosisforhøjelse for at opnå den ønskede effekt. Hvis pethidin gives intravenøst, skal det gives langsomt for at reducere risikoen for bivirkninger.

Brug af pethidin i langvarig stigende dosis eller samtidig med antikolinerge midler kan medføre neurotoksicitet hos patienter med nyresvigt, cancer eller seglcelleanæmi.

Der kan forekomme svær hypotension, når pethidin gives til patienter, hvis evne til at fastholde blodtrykket kompromitteres af et reduceret blodvolumen eller ved administration af lægemidler som phenothiaziner.

Det skal desuden undgås til patienter med obstruktive eller inflammatoriske tarmlidelser som følge af virkningen på mave-tarm-kanalen, hvor det kan fremskynde toksisk megacolon.

*Risiko ved samtidig brug af beroligende lægemidler, f.eks. benzodiazepiner eller beslægtede lægemidler*

Samtidig brug af pethidin og beroligende lægemidler, f.eks. benzodiazepiner eller beslægtede lægemidler, kan føre til sedation, respirationsdepression, koma og dødsfald. Som følge af disse risici bør samtidig ordinering af sådanne beroligende lægemidler være forbeholdt patienter, til hvem der ikke findes alternative behandlingsmuligheder. Hvis det besluttes at ordinere pethidin samtidig med beroligende lægemidler, bør den mindst mulige virksomme dosis gives, og behandlingsvarigheden bør være så kort som muligt. Patienterne bør følges nøje for tegn og symptomer på respirationsdepression og sedation. I denne forbindelse anbefales det på det kraftigste, at patienter og omsorgspersoner oplyses om, at de skal være opmærksomme på disse symptomer (se pkt. 4.5).

*Serotoninsyndrom*

Som følge af risikoen for serotoninsyndrom må pethidin ikke bruges sammen med serotonergtvirkende lægemidler (se pkt. 4.5).

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

*Monoaminoxidasehæmmere*

Samtidig brug af monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere) (inklusive moclobemid) er kontraindiceret (se pkt. 4.3), da det kan medføre CNS-excitation eller -depression.

Der er forekommet meget alvorlige reaktioner inklusive koma, respirationsdepression, cyanose og hypotension hos patienter, der har fået MAO-hæmmere. Pethidin må ikke administreres til patienter, der tager MAO-hæmmere, eller til patienter der har taget MAO-hæmmere inden for 14 dage. Pethidins interaktion med MAO-hæmmere kan medføre serotoninsyndrom.

*MAO-B-hæmmere*

Samtidig brug af MAO-B-hæmmere, f.eks. selegilin eller rasagilin er kontraindiceret (se pkt. 4.3), da det kan medføre hyperpyreksi og CNS-toksicitet. Rasagilin må ikke gives med pethidin, da der er risiko for CNS-toksicitet, og brug bør undgås i to uger efter indtagelse af rasagilin.

*Antivirale midler*

Plasmakoncentrationer af pethidin kan falde ved samtidig administration af ritonavir, men niveauet af norpethidin (en toksisk metabolit) kan stige. Samtidig administration af ritonavir og pethidin skal undgås (se pkt. 4.3).

*Lægemidler såsom benzodiazepiner eller andre CNS-depressiva*

Samtidig brug af opioider og andre CNS-depressiva, inklusive beroligende lægemidler som benzodiazepiner, phenothiazin-neuroleptika, anxiolytika, antidepressiva, alkohol og narkose øger risikoen for sedation, respirationsdepression, koma og dødsfald som følge af den additive virkning af CNS-depressiva. Dosis og varighed af samtidig brug bør begrænses (se pkt. 4.4).

*Opioidagonister*

Additiv virkning på CNS-depression, respirationsdepression og hypotension kan forekomme ved samtidig brug af analgetika i form af opioidagonister.

*Antikonvulsiva*

Administration af phenytoin kan medføre en stigning i den hepatiske metabolisme af pethidin og efterfølgende forhøjet niveau af norpethidin (en toksisk metabolit).

*Antipsykotika*

Samtidig brug af phenothiaziner og pethidin kan inducere alvorlig hypotension.

*Histamin H2-antagonister*

Cimetidin hæmmer metabolismen af pethidin og øger derfor plasmakoncentrationen.

*Serotonergtvirkende lægemidler*

Der er rapporteret tilfælde af serotoninsyndrom hos patienter, der tager pethidin samtidig med serotonergtvirkende lægemidler, f.eks. selektive serotoningenoptagshæmmere, (SSRI-præparater), serotonin- og noradrenalingenoptagshæmmere (SNRI-præparater) og med perikon (Hypericum perforatum) (se pkt. 4.4).

Effekt af pethidin på andre lægemidler

*Domperidon*

Pethidin kan have en effekt på andre lægemidlers virkning, f.eks. domperidon, som følge af nedsat gastrointestinal motilitet.

*Ciprofloxacin*

Plasmaniveauet af ciprofloxacin kan reduceres ved præmedicinering med opiater.

*Mexiletin*

Plasmaniveauet af mexiletin kan ligeledes reduceres ved forekomst af opioide analgetika.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af Pethidine "Macure" til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet af ukendt klinisk relevans (se pkt. 5.3). Pethidin bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med pethidin. Der er observeret abstinenser hos nyfødte efter langvarig brug.

Administration under fødslen kan forårsage respirationsdepression hos den nyfødte. Der må kun gives pethidin i de sidste 1-2 timer før forventet fødsel, hvis det er strengt nødvendigt. Pethidin bør ikke bruges under fødslens anden fase eller ved for tidlig fødsel.

Amning

Pethidin udskilles i human mælk, men der forventes ingen påvirkning af det ammede barn ved terapeutiske enkeltdoser. Efter gentagen dosering kan der ikke udelukkes en effekt på det ammede barn, og der skal træffes beslutning om, hvorvidt amning skal afbrydes, eller om behandling med pethidin skal undlades under hensyntagen til fordelen ved amning for barnet og fordelen ved behandlingen for moderen.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Mærkning.

Lægemidlet forårsager døsighed og nedsætter opmærksomheden. Patienter skal rådes til ikke at betjene maskiner, før effekten på den fysiske og psykiske formåen har fortaget sig.

Evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner kan være påvirket i væsentlig grad og i et stykke tid efter administration af pethidin. Lægemidlet kan hæmme den kognitive funktion og kan påvirke en patients evne til føre motorkøretøj på en sikker måde.

**4.8 Bivirkninger**

Listen nedenfor angiver rapporterede bivirkninger, rangordnet efter følgende klassificering af hyppighed:

Meget almindelig (≥ 1/10); almindelig (≥ 1/100 til < 1/10); ikke almindelig (≥ 1/1 000 til < 1/100); sjælden (≥ 1/10 000 til < 1/1 000); meget sjælden (< 1/10 000); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Hyppighed** | **Bivirkning** |
| Immunsystemet | Ikke kendt | Almindelige overfølsomhedsreaktioner |
| Psykiske forstyrrelser | Ikke kendt | Afhængighed, forvirring, humørsvingninger, mild eufori, hallucinationer, dysfori, ophidselse, angst, nervøsitet. |
| Nervesystemet | Meget almindelig | Døsighed, svimmelhed, tremor, krampe, hovedpine, CNS-excitation, synkope, svimmelhed, sedation, ukoordinerede muskelbevægelser |
| Øjne | Ikke kendt | Synsforstyrrelser, tørre øjne, miosis |
| Øre og labyrint | Ikke kendt | Svimmelhed |
| Hjerte | Ikke kendt | Takykardi, bradykardi, hjertebanken |
| Vaskulære sygdomme | Meget almindelig | Ansigtsblussen, ortostatisk hypotension, hypotension, hypertension, vasodilation |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Meget almindelig | Respirationsdepression |
| Mave-tarm-kanalen | Meget almindelig | Kvalme, opkastning, mundtørhed, forstoppelse |
| Lever og galdeveje | Ikke kendt | Galdevejs- og urinvejsspasme |
| Hud og subkutane væv | Meget almindelig | Svedtendens, andet hududslæt, urticaria, pruritus |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Ikke kendt | Muskeltrækninger |
| Nyrer og urinveje | Ikke kendt | Vandladningsbesvær, nyrekolik, urinretention |
| Det reproduktive system og mammae | Ikke kendt | Seksuel dysfunktion |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Ikke kendt | Hypotermi, afkræftethed, reaktion ved injektionssted, inklusive induration og irritation, smerte ved injektion, hævelse og opblussen over venen ved intravenøs injektion og lokal vævsirritation |
| Undersøgelser | Ikke kendt | Langsommere cornearefleks |

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger til

Lægemiddelstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
DK-2300 København SWebsted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

*Symptomer*

Respirationsdepression, CNS-depression med ekstrem somnolens, der udvikles til manglende koordinering, sløvsind eller koma, kramper, CNS-stimulation, cyanose, miosis, slap skeletmuskulatur eller rysten, kold, klam hud, hypothermi, bradykardi og hypotension.

Ved svær overdosering kan der forekomme apnø, kredsløbskollaps, lungeødem, mydriasis, hjertestop og dødsfald.

*Behandling*

Intensiv understøttende behandling kan være nødvendig for at afhjælpe respirationsstop og chok. Behandlingen med pethidin skal ophøre. Der skal opretholdes åbne luftveje, og det kan være nødvendigt med assisteret vejrtrækning. Opioidantagonisten naloxon kan være nødvendig til at vende symptomerne, hvis der er tegn på koma eller signifikant respirationsdepression eller kardiovaskulær depression. Gentagen administration af naloxon kan være nødvendig.

Et krampestillede middel kan være nødvendigt til at kontrollere anfald. Oxygen, intravenøs væske, vasopressorer og andre støtteforanstaltninger bør anvendes efter behov.

**4.10 Udlevering**

A§4 (kopieringspligtigt)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Analgetika, Opioider, ATC-kode: N02AB02

Virkningsmekanisme

Pethidin er et syntetisk opioidanalgetikum, som ligner morfin, men som er mindre potent og har kortere virkningstid. Den analgetiske effekt varer sædvanligvis i 2-4 timer. Den analgetiske effekt indtræder efter ca. 10 minutter efter parenteral administration. Det virker på CNS-systemet og den glatte muskulatur via det perifere nervesystem. Det har imidlertid mindre virkning på den glatte muskulatur end morfin og har dermed også mindre effekt på hoste, tarmmotilitet, galdetonus og udsondring af hypofysehormoner. Pethidin forårsager også frigivelse af histamin fra mastceller, hvilket fører til en række allergiske reaktioner.

Farmakodynamisk virkning

På samme måde som andre opioider binder pethidin til opioidreceptorer og udøver dets primære farmakologiske virkning på centralnervesystemet, herunder dets analgetiske og sedative virkning.

Metabolitten norpethidin har halvdelen af pethidins analgetiske aktivitet, men er en potent stimulans af CNS og er forbundet med neurotoksiske bivirkninger. Høje koncentrationer af norpethidin kan forårsage hallucinationer, ophidselse og anfald.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Pethidin absorberes hurtigt efter intramuskulær eller subkutan injektion, men der er store

interindividuelle variationer.

Fordeling

Det fordeles i stort omfang i vævet med en fordelingsvolumen på 200-300 liter og er i vid udstrækning proteinbundet (60-80 %) med en virkningsintensitet på 15-120 minutter alt efter administrationsvej.

Biotransformation

Pethidin metaboliseres i leveren ved hydrolyse eller demethylering til norpethidin efterfulgt af konjugering med glucuronsyre.

Elimination

Eliminationen T1/2 af pethidin er ca. 3-6 timer. Både pethidin og norpethidin kan hydrolyseres til de inaktive metabolitter henholdsvis pethidinsyre og norpethidinsyre. Syreformerne undergår derefter konjugering.

Norpethidin har større exitatorisk, men mindre sedativ virkning på patienter end pethidin. Dets akkumulering kan medføre toksicitet, f.eks. krampefremkaldende og hallucinogen virkning. Udskillelse i urin er pH-afhængig, jo lavere pH, jo større clearance. Ved normal pH i urinen udskilles kun en lille mængde pethidin uændret. Metabolitten norpethidin elimineres langsommere med en halveringstid på op til 20 timer og kan akkumuleres ved kronisk brug, navnlig i tilfælde af nedsat nyrefunktion.

Pethidin passerer moderkagen og udskilles i brystmælk.

Både pethidin og norpethidin passerer blod-hjerne-barrieren og findes i cerebrospinalvæsken.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Der er observeret respirationsdepression, udvikling af fysisk tolerance og afhængighed i dyreforsøg med eksponeringsniveauer svarende til klinisk eksponering.

I forsøg med drægtige hamstre, der blev behandlet med doser, som var 8-29 gange højere end doserne til mennesker, blev der observeret en dosisafhængig forøget forekomst af afvigelser i centralnervesystemet og andre anormaliteter hos afkommet. I forsøg med drægtige mus, der blev behandlet med enkeltdoser, som var 40-50 gange højere end doserne til mennesker, var der ikke øget forekomst af misdannelser. Den kliniske relevans af disse resultater kendes ikke.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

**6.3 Opbevaringstid**

5 år

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Lægemidlet er i gennemsigtige glasampuller med en kapacitet på 2 ml og med en markering af, hvor ampullen åbnes. Hver ampul er forsynet med en selvklæbende etiket.

Der er 10 ampuller i en blisterstrip af PVC-film.

Der er 1 blisterstrip og en indlægsseddel i hver karton.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Kun til engangsbrug.

Hvis kun en del af indholdet i en ampul anvendes, skal den resterende opløsning bortskaffes.

Pethidine "Macure" 50 mg/ml injektionsvæske, opløsning kan blandes med glukose 50 mg/ml injektionsvæske, opløsning eller natriumchlorid 9 mg/ml injektionsvæske, opløsning og vil forblive stabil i 12 timer ved stuetemperatur.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør den klargjorte opløsning administreres umiddelbart efter blanding.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Macure Pharma ApS

Hejrevej 39

2400 København NV

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

67480

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

11. maj 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

25. november 2024