

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

DOLSIN 50 mg/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna ampulka obsahuje pethidini hydrochloridum 50 mg v 1 ml nebo 100 mg ve 2 ml roztoku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

injekční roztok (injekce)

Čirý bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek je indikován k léčbě silné akutní bolesti po těžkých úrazech, operacích a k léčbě chronické bolesti při maligních tumorech.

Používá se k paliativní léčbě nezvladatelné dušnosti – např. při selhání srdce, plicním edému, plicní embolii nebo karcinomu plic.

Uvolňuje spazmy hladkého svalstva zažívací soustavy a při ledvinové kolice.

Používá se k premedikaci před anestezií.

Používá se k tlumení bolestivých porodních kontrakcí.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Intramuskulárně nebo subkutánně se při bolestech podává v dávce od 25 až 100 mg jednou až třikrát denně (odstup mezi dávkami je nejméně 4 hodiny). Intravenózně se velmi pomalu aplikuje ležícímu pacientovi 25-50 mg.

V porodnictví se podává 50-100 mg pethidinu intramuskulárně nebo subkutánně. Dávka se může po jedné až třech hodinách opakovat.

Denní terapeutická dávka je pro intramuskulární nebo subkutánní podání 50 až 200 mg, pro intravenózní aplikaci 50 až 150 mg.

Maximální jednotlivá dávka pethidinu při intramuskulárním podání je 150 mg, při intravenózním podání 100 mg.

Maximální denní dávka pethidinu při intramuskulárním a subkutánním podání je 500 mg, při intravenózní aplikaci 300 mg.

Porucha funkce jater

U pacientů s cirhózou jater je třeba prodloužit na dvojnásobek interval mezi dávkami nebo redukovat dávku na 50 až 70 %.

Porucha funkce ledvin

Při snížené funkci ledvin (při poklesu glomerulární filtrace pod 10 ml/min) je potřebné redukovat dávku na polovinu.

Starší pacienti

Starším pacientům je potřeba věnovat zvýšenou pozornost a počáteční i celková dávka má být snížena.

Pediatrická populace

Dětem se podává pethidin subkutánně nebo intramuskulárně v dávce 0,5 až 1 mg/kg tělesné hmotnosti. Obvyklá terapeutická dávka pro děti do 1 roku je 5 mg, pro děti od 1 do 6 let je jednotlivá dávka 5 až 10 mg, pro děti 6 až 15leté 10 až 30 mg subkutánně nebo intramuskulárně 1 až 3krát denně.

K premedikaci se podává intramuskulárně 1 hodinu před úvodem do anestezie, výjimečně intravenózně 10 minut před celkovou anestézií. Nedoporučuje se k premedikaci dětem do 1 roku.

4.3 Kontraindikace

Podávání pethidinu je kontraindikováno u pacientů:

- s hypersenzitivitou na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1,
- s poraněním hlavy s možným zvýšením intrakraniálního tlaku (pethidin může v důsledku deprese dýchání vyvolat cerebrální vazodilataci s následným zvýšením intrakraniálního tlaku),
- s feochromocytomem,
- s konvulzivním stavem (status epilepticus, tetanus),
- s akutní otravou alkoholem nebo s delirium tremens,
- s hrozícím kómatem při diabetické acidóze,
- s akutní supraventrikulární arytmií a akutním infarktem myokardu,
- s těžkou poruchou funkce jater,
- s porfyrií,
- s rizikem paralytického ileu,
- při léčbě inhibitory MAO a ještě dva týdny po jejím ukončení,
- při léčbě ritonavirem,
- při otravě křečovými jedy nebo lokálními anestetiky.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pethidin může přechodně zvýšit cévní rezistenci a krevní tlak, proto se nemá používat při infarktu myokardu nebo při fibrilaci síní a supraventrikulární tachykardii, kdy může vyvolat rychlou odpověď komor.

K nežádoucím účinkům ohrožujícím život patří deprese dýchání, kóma, křeče a hypotenze. Při depresi dýchání je lékem volby opioidní antagonist na oxon při zabezpečení řízeným dýcháním.

Opakované podávání léčiva vyvolává lékovou závislost.

U pacientů nad 70 let může dojít v důsledku změněné vazby na bílkoviny, změněného distribučního objemu a zpomalené eliminaci ke zvýšení plazmatické koncentrace pethidinu. Při opakované aplikaci se proto doporučuje redukovat celkovou denní dávku na polovinu dávkování u dospělých.

Pacienti s cirhózou mohou mít po intravenózním podání až o polovinu sníženou clearance pethidinu a dvakrát prodloužený biologický poločas léčiva. Při opakovaném podávání je proto potřebné prodloužit na dvojnásobek interval mezi dávkami nebo redukovat dávku na 50 až 70 %.

U pacientů s poruchou funkce ledvin stoupá plazmatická koncentrace metabolitu norpethidinu, jenž má excitační působení na CNS a může vyvolat zvýšenou dráždivost nebo křeče. Zvýšené vylučování pethidinu a norpethidinu se dá dosáhnout acidifikací moče.

Zvláštní opatření je zapotřebí dále při podávání přípravku pacientům

- s preexistující respirační insuficiencí (asthma bronchiale, chronická obstrukční choroba bronchopulmonální, retence bronchiálního sekretu),
- při Addisonově chorobě
- při hypothyroideismu
- s hypertrofií prostaty
- s onemocněním žlučového traktu

Serotoninový syndrom:

Vzhledem k možnému riziku vzniku serotoninového syndromu se pethidin nemá používat v kombinaci se serotonergními přípravky (viz bod 4.5).

Pediatrická populace

Pethidin má pomalejší rychlost eliminace a větší interindividuální variabilitu působení u novorozenců a mladších kojenců v porovnání se staršími dětmi a dospělými, což může vést k reakcím závislým na dávce, jako je respirační deprese. Pokud se zvažuje použití pethidinu u novorozenců nebo mladších kojenců (do 12 měsíců), je třeba zvážit všechny potenciální přínosy použití tohoto léčivého přípravku proti riziku pro pacienta, které s ním souvisí.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné ampulce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Tlumivý účinek pethidinu na CNS mohou zesílit jiné centrálně tlumivé látky (alkohol, barbituráty, hypnotika, opioidní analgetika, neuroleptika, benzodiazepiny, antidepresiva, antihistaminika). Interakcí vzniká deprese CNS a deprese dýchání.

Závažné nežádoucí účinky - excitovanost, hypertermie a křeče vznikají při současném podávání inhibitorů monoaminooxidázy (viz bod 4.3). Přesný mechanismus vzniku účinku není znám; předpokládá se, že příčinou je zvýšená tvorba norpethidinu vyvolaná inhibicí alternativní cesty biotransformace.

Současné podání s fenotiaziny může vyvolat závažný pokles krevního tlaku a depresi dechu.

Současná aplikace pethidinu s barbituráty vede indukčním působením barbiturátů ke zvýšenému množství neurotoxicky působícího norpethidinu.

Přípravek zvyšuje účinek perorálních antikoagulancií.

Při současné aplikaci s fenytoinem, jenž indukuje hepatální biotransformační enzymy, se zkracuje biologický poločas pethidinu a zvyšuje se tvorba norpethidinu.

Cimetidin redukuje clearance a distribuční objem pethidinu. Novější léčiva ze skupiny blokátorů H₂ - receptorů nemají tento nežádoucí účinek.

Serotonergní přípravky:

U pacientů používajících pethidin současně se serotonergními přípravky, jako jsou selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a norepinefrinu (SNRI) a třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*) byly zaznamenány případy serotoninového syndromu (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Nepříznivý vliv pethidinu na reprodukční funkce a vývoj plodu není v literatuře popsán. U novorozence matky s lékovou závislostí se po porodu mohou objevit abstinenční příznaky.

Pethidin má široké uplatnění při tlumení bolesti při porodu. Prochází placentární bariérou a může proto ohrozit novorozence útlumem dýchacího centra. Deprese je výraznější, pokud byl matce podán více než 1 hodinu před porodem. V plazmě se pethidin váže na kyselý glykoprotein. Novorozenci mají nízkou koncentraci tohoto vazebného proteinu, a proto mají velký podíl volného pethidinu. Vzhledem na nezralost biotransformačních enzymů nemá novorozenec schopnost N-demetylovat pethidin na

norpethidin tak intenzivně jako dospělý. V moči novorozence se proto nachází více pethidinu než jeho metabolitu. Poločas eliminace pethidinu podaného při porodu je u matky přibližně 3 hodiny a u novorozence 22 hodin.

Pethidin přechází do mateřského mléka, relativní dávka, kterou dítě přijímá v mléce, byla zjištěna v rozmezí 0,6 – 6 % dávky užití matkou/kg hmotnosti/den. U kojených dětí matek, které dostaly pethidin při epidurální analgesii, byly zjištěny plazmatické hladiny pethidinu a jeho metabolitu normeperidinu 1,4, resp. 0,4 % mateřské plazmatické hladiny.

Při srovnání projevů kojených dětí, jejichž matky dostaly po sekci pethidin a morfin v odpovídajících dávkách, byly děti matek, které užily pethidin, více utlumené. Novorozenci a nedonošené děti jsou více ohroženy možnými nežádoucími účinky pethidinu. Pokud žena kojí starší zdravé dítě, může užít jednotlivou dávku pethidinu. U kojeného dítěte je třeba sledovat zvýšenou spavost, chabé sání, event. dechové obtíže - pokud se objeví, je třeba léčbu ihned ukončit a matka musí vyhledat lékaře. Je-li nutná delší léčba, je vhodnější zvolit jinou látku.

Podávání pethidinu během porodu může způsobit opožděný nástup laktace.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pethidin má výrazný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Při obvyklém dávkování se nežádoucí reakce vyskytují asi u 4 % pacientů. Nejfrekventovaněji se vyskytuje nauzea a zvracení, s frekvencí pod 1 % se objevuje zácpa, hypotenze, psychické změny spojené s dezorientací, ospalostí, zmateností. Mohou se také objevit sucho v ústech, pocení, zčervenání v obličeji, závratě, bradykardie, palpitace, ortostatická hypotenze, hypotermie, neklid, změny nálady, halucinace, mióza, retence moči a spasmus žlučovýchodů.

Excitační účinek na CNS způsobuje metabolit pethidinu – norpethidin, může vyvolat tremor, svalové záškuby nebo křeče. K nežádoucím účinkům jsou predisponováni především pacienti se zvýšenou křečovou pohotovostí v anamnéze, s insuficiencí ledvin a při dávce vyšší než 100 mg opakované v krátkých časových intervalech.

Pethidin má lokálně dráždivý účinek a jeho časté opakované podávání může způsobit fibrózu svalové tkáně.

Pethidin v analgetických dávkách tlumí dýchací centrum a snižuje jeho citlivost na CO₂. Snižuje hlavně dechový objem, dýchací frekvenci výrazně neovlivňuje.

Při vysokých dávkách může vzniknout výrazná deprese dýchání a hypotenze s cirkulačním selháním a prohlubujícím se kómatem.

Ty jsou vyvolány buď přímo působením pethidinu, nebo jde o oběhovou reakci způsobenou vyplavením histaminu. Liberace histaminu především po nitrožilním podání je častá.

Pethidin vyvolává lékovou závislost morfinového typu. Tolerance se vyvíjí pomaleji než na morfin. Abstinenci příznaky nastupují rychleji a trvají kratší dobu než při závislosti na morfinu.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Minimální letální dávka popsaná u člověka je 1 g pethidinu. Při závislosti na pethidinu pacienti tolerují dávky 3-4 g denně. Předávkování se projevuje depresí CNS, stuporem až kómatem, Cheyne-Stokesovým dýcháním s cyanózou, studenou kůží, hypotermií a bradykardií. Po rychlé intravenózní

injekci může dojít k apnoe se zástavou oběhu a k úmrtí. Excitační projevy se objevují především u pacientů s tolerancí na depresivní účinky pethidinu. Manifestují se zvýšenou muskulární aktivitou (záškuby, tremor), tachykardií, deliriem s dezorientací, halucinacemi a záchvaty typu grand mal. Při předávkování je potřebné doplnit objem plazmou nebo elektrolyty a zajistit řízené dýchání. Při útlumu dýchání je lékem volby opioidní antagonist a naloxon. Podává se intravenózně v dávce 0,4 mg, v případě potřeby opakovaně v 2-3minutových intervalech. Počáteční doporučená dávka pro děti je 0,01 mg/kg. Acidifikace moče zvyšuje exkreci pethidinu z cirkulace.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Analgetika, opioidní analgetika (anodyna), deriváty fenylypiperidinu, ATC kód: N02AB02

Mechanismus účinku

Pethidin působí interakcí s opioidními receptory hlavně typu μ v mozkové kůře, thalamu, ve formatio reticularis, v limbicko-hypotalamickém systému, v periaqueductální šedí a v substantia gelatinosa. Aktivací receptorů dochází k hyperpolarizaci membrány nervových buněk nebo k inhibici excitačních neuronů. Nejvýrazněji se agonistický účinek projevuje na μ receptorech. Pethidin se váže na anionické místo v P-poloze jednoho ze třech vazebních míst opioidního receptoru. Anionické místo reaguje s dusíkem piperidinového řetězce a P-vazební místo váže přednostně hydroxylované aromatické jádro pethidinu. Výsledkem je aktivace μ 1 receptoru se supraspinální analgezií, sedací, euforií případně s dysforií. Působením na μ 2 receptory vyvolává léčivo miózu a depresi dechu. Afinita ke κ receptoru je nižší, ale s výraznou odpovědí.

Pethidin má tlumivý účinek na CNS. Výrazně tlumí akutní a chronickou bolest, vyvolává celkovou uvolněnost, euforii. Aktivací κ receptoru vzniká dysforie spojená s neschopností soustředit se, letargií a spavostí. Analgetický účinek pethidinu po subkutánním nebo intramuskulárním podání nastupuje asi po deseti minutách s vrcholem asi za 1 hodinu a trváním 2-4 hodiny.

Pethidin tlumí dýchání méně výrazně než morfin. Snižuje citlivost dýchacího centra na CO_2 . Vrchol dechové deprese se dostavuje asi o 1 hodinu po parenterálním podání a přibližně po 2 hodinách od aplikace se vrací k výchozím hodnotám, přestože minutový objem je snížen ještě i po 4 hodinách. Excitační účinek na CNS se projevuje tremorem, svalovými záškuby až křečemi. Pethidin aktivuje receptory hladkého svalstva žaludku a střev podobně jako jiné opioidy, avšak ve vztahu k analgetickému účinku s menší intenzitou. Po ekvianalgetické dávce je zvýšení tonusu Oddiho sfinkteru a biliárního tlaku méně výrazné než po morfinu.

Deprese dýchání a retence CO_2 vede k dilataci mozkových cév a tím ke zvýšení intrakraniálního tlaku. Dráždí chemorecepční zónu pro zvracení, čímž vyvolává nauzeu a zvracení.

Liberace histaminu způsobuje svědění, kopřivku v místě aplikace a systémově se projeví bronchospazmem a hypotenzí, což může mít závažné důsledky pro astmatického pacienta.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po intramuskulárním podání jsou značné rozdíly ve vstřebávání, což v závislosti na místě aplikace, na muskulatuře, prokrvení a velikosti dávky ovlivňuje dosaženou maximální plazmatickou koncentraci. Systémová biologická dostupnost je 50 až 60 %, po intramuskulárním podání je biologická dostupnost 80-85 % a t_{\max} je 1 hodina. Na plazmatické bílkoviny se váže asi 40 %. Distribuční objem je 4,2 l/kg. Pethidin se biotransformuje v játrech. Aktivní metabolit norpethidin má halucinogenní a konvulzivní účinky. Další metabolity jsou inaktivní.

Pethidin se vylučuje močí. Poločas eliminace je v průměru asi 5 hodin a ve stáří se prodlužuje.

Farmakokinetika pethidinu je změněna při onemocněních ledvin a jater, nebo při jejich snížené funkci vyvolané procesy stárnutí. Insuficience ledvin může být příčinou kumulace metabolitů.

Výrazně se při ní prodlužuje poločas eliminace především norpethidinu, jeho plazmatická koncentrace

stoupá. Hodnoty plazmatické clearance se snižují a poločas eliminace se prodlužuje při cirhóze a akutní virové hepatitidě.

Pethidin přechází placentární bariérou a vylučuje se do mateřského mléka.

Pediatrická populace

Byla provedena jednotlivá studie farmakokinetiky pethidinu¹ u 21 kojenců, kterým byla po operaci nebo během použití mechanické ventilace podána jednotlivá dávka 1 mg/kg. Ukázalo se, že hodnoty V_c , V_{ss} a $t_{1/2}$ se mezi jednotlivými kojenci velmi lišily, ale nebylo prokázáno, že by korelovaly s věkem, gestačním věkem, postkoncepčním věkem, tělesnou hmotností nebo velikostí povrchu těla. Bylo prokázáno, že clearance koreluje s věkem, gestačním věkem, postkoncepčním věkem, tělesnou hmotností nebo velikostí povrchu těla. Medián poločasu eliminace se ukázal být 10,7 hodin (rozmezí 3,3 až 59,4 hodin), medián clearance byl 8,0 ml/kg/min (rozmezí 1,8 až 34,9 ml/kg/min), medián objemu centrálního kompartmentu byl 2,4 l/kg (rozmezí 0,5 až 4,8 l/kg) a medián distribučního objemu v ustáleném stavu byl 7,2 l/kg (rozmezí 3,3 až 11,0 l/kg).

¹Pokela ML, Olkkola KT, Koivisto M, Ryhanen P. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous meperidine in neonates and infants. Clin Pharmacol Ther 1992; 52(4):342-9

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

K dispozici nejsou žádné další relevantní preklinické údaje.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Voda pro injekci, roztok hydroxidu sodného 100 g/l na úpravu pH.

6.2 Inkompatibility

Dolsin se nesmí míchat v jedné injekci s fenytoinem, barbituráty a aminofylinem, protože vznikají neúčinné komplexy.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte ampulky v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Ampulka z bezbarvého skla třídy I, vložka z PVC, krabička.

Velikost balení: 10 ampulí po 1 ml

10 ampulí po 2 ml

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

BB Pharma a.s., Durychova 101/66, 142 00 Praha 4 - Lhotka, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

65/764/92-S/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 14. 12. 1992

Datum posledního prodloužení registrace: 24. 2. 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

7. 9. 2021