

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

DOLSIN
50 mg/ml injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml obsahuje 50 mg (2 ml obsahuje 100 mg) petidínium-chloridu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.
Číry, bezfarebný roztok, bez mechanických, cudzorodých častíc.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

DOLSIN je indikovaný na liečbu silnej akútnej bolesti po ťažkých úrazoch, popáleninách, po operáciách a na liečbu bolesti sprevádzajúcej nádorovú chorobu. Potláča dyspnoe pri srdcovom zlyhaní, pľúcnom edéme, karcinóme pľúc, alebo pri iných závažných pľúcnych ochoreniach spojených s dyspnoe. Uvoľňuje spazmy hladkého svalstva tráviacej sústavy a pri obličkovej kolike. Používa sa na premedikáciu pred anestéziou.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí

Intramuskulárne alebo subkutánne sa podáva v dávke od 25 – 100 mg 1 – 3-krát denne. Intravenózne sa aplikuje 25 – 50 mg veľmi pomaly (4 – 5 minút) ležiacemu pacientovi. V pôrodníctve sa podáva 50 – 100 mg petidínu intramuskulárne alebo subkutánne. Dávka sa môže opakovať o 1 – 3 hodiny.

Pri zníženej funkcii obličiek (pokles glomerulárnej filtrácie pod 10 ml/min) je potrebné redukovať dávku na polovicu.

Denná terapeutická dávka na intramuskulárne alebo subkutánne podanie je 50 – 200 mg, na intravenózne podanie je to 50 – 150 mg.

Maximálna jednotlivá dávka petidínu na intramuskulárne podanie je 150 mg, na intravenózne podanie je to 100 mg.

Maximálna denná dávka petidínu na intramuskulárne a subkutánne podanie je 500 mg, na intravenózne podanie je to 300 mg.

Pediatrická populácia

Deťom sa podáva DOLSIN subkutánne alebo intramuskulárne v dávke 0,5 – 1 mg/kg telesnej hmotnosti.

Obvyklá terapeutická dávka pre deti:

- do 1 roku je 5 mg,
- od 1 roku do 6 rokov je jednotlivá dávka 5 – 10 mg,
- od 6 rokov do 15 rokov je 10 – 30 mg subkutánne alebo intramuskulárne 1 až 3-krát denne.

Na premedikáciu sa podáva intramuskulárne 1 hodinu pred úvodom do anestézie, výnimočne intravenózne 10 minút pred celkovou anestéziou. Neodporúča sa na premedikáciu deťom do 1 roka.

Spôsob podávania

Liek je určený na subkutánnu, intramuskulárnu a intravenóznou aplikáciu.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Nepoužívajte pri:

- preexistujúcej respiračnej insuficiencii (astma bronchiale, chronická obštrukčná choroba pľúc, retencia bronchiálneho sekrétu),
- poraneniach hlavy s možným zvýšením intrakraniálneho tlaku. Petidín v dôsledku depresie dýchania vedie ku cerebrálnej vazodilatácii s následným zvýšením intrakraniálneho tlaku,
- pacientoch s feochromocytómom,
- konvulzívnych stavoch (status epilepticus, tetanus),
- akútnych otravách alkoholom alebo s delirium tremens,
- hroziacej kóme pri diabetickej acidóze,
- dysrytmií a akútnom infarkte myokardu,
- pacientoch s ťažkou poruchou pečene,
- porfýrií,
- pacientoch liečených inhibítormi monoaminoxidázy (MAO),
- pacientoch s hypotyroidizmom,
- Addisonovej chorobe,
- otrave kŕčovými jedmi alebo lokálnymi anestetikami.

DOLSIN môže prechodne zvýšiť cievnu rezistenciu a krvný tlak, preto sa nemá používať pri infarkte myokardu. Zvýšená opatrnosť je potrebná pri kmitaní predsiení a supraventrikulárnej tachykardii, kde petidín môže vyvolať rýchlu odpoveď komôr.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

K život ohrozujúcim nežiaducim reakciám patrí depresia dýchania, kóma, kŕče a hypotenzia. Pri depresii dýchania je liekom voľby opioidný antagonist naloxon a zabezpečenie riadeným dýchaním.

Kontinuálne podávanie liečiva vyvoláva liekovú závislosť.

U pacientov nad 70 rokov môže dôjsť v dôsledku zmenenej väzby na bielkoviny, zmeneného distribučného priestoru a spomalenej eliminácie ku zvýšeniu plazmatickej koncentrácie petidínu. Pri opakovanom podávaní sa preto odporúča redukovať celkovú dennú dávku na polovicu dávkovania u dospelých.

Pacienti s cirhózou môžu mať po intravenóznom podaní až o polovicu znížený klírens petidínu a 2-krát predĺžený biologický polčas liečiva. Pri opakovanom podávaní je preto potrebné predĺžiť na dvojnásobok interval medzi dávkami, alebo redukovať dávku na 50 – 70 %.

U pacientov s poruchou funkcie obličiek stúpa plazmatická koncentrácia metabolitu norpetidínu, ktorý má excitačné účinky na CNS a môže spôsobiť zvýšenú dráždivosť alebo kŕče. Zvýšené vylučovanie petidínu a norpetidínu sa dá doceliť acidifikáciou moču.

Sérotonínový syndróm:

Vzhľadom na riziko vzniku sérotonínového syndrómu sa petidín nemá užívať v kombinácii so sérotonínergickými liekmi (pozri časť 4.5).

Pediatrická populácia

Petidín má pomalšiu rýchlosť eliminácie a väčšiu variabilitu medzi jednotlivcami u novorodencov a mladších dojčiat v porovnaní so staršími deťmi a dospelými, čo môže viesť k reakciám súvisiacim s dávkou, ako je respiračná depresia. Pokiaľ sa zvažuje použitie petidínu u novorodencov alebo mladších dojčiat (do veku 12 mesiacov), je potrebné posúdiť všetky potenciálne prínosy lieku oproti relatívnemu riziku pre pacienta.

4.5 Liekové a iné interakcie

Tlmivý účinok petidínu na CNS môžu zosilniť iné centrálné tlmivé látky (alkohol, barbituráty, neuroleptiká, benzodiazepíny, antidepressíva, antihistaminiká). Interakciou vzniká depresia CNS a depresia dýchania.

Závažné nežiaduce účinky – excitovanosť, hypertermia a kŕče – vznikajú pri súčasnom podávaní inhibitorov monoaminoxidázy. Presný mechanizmus vzniku nežiaducich účinkov nie je známy, predpokladá sa, že príčinou je zvýšená tvorba norpetidínu spôsobená inhibíciou alternatívnej metabolickej dráhy.

Súčasné podanie s fenotiazínmi môže vyvolať závažný pokles krvného tlaku a depresiu dychu. Súčasné podávanie petidínu s barbiturátmi vedie indukčným pôsobením barbiturátov ku vzniku zvýšeného množstva neurotoxickeho pôsobiaceho metabolitu norpetidínu. Liek zvyšuje účinok perorálnych antikoagulancií.

Pri súčasnom podávaní s fenytoínom, ktorý indukuje hepatálne biotransformačné enzýmy, sa skracuje biologický polčas petidínu a zvyšuje sa tvorba norpetidínu.

Cimetidín redukuje klírens a distribučný objem petidínu. Novšie liečivá zo skupiny H₂ blokátorov nemajú tento nežiaduci účinok.

Sérotonínergické lieky:

Boli hlásené prípady sérotonínového syndrómu u pacientov užívajúcich petidín súbežne so sérotonínergickými liekmi, ako sú selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI), inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalinu (SNRI) a ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nepriaznivý vplyv petidínu na reprodukčné funkcie a vývoj plodu nie je v literatúre popísaný. U novorodenca matky s liekovou závislosťou môžu po pôrode vzniknúť abstinenčné príznaky. Petidín má široké uplatnenie pri tlení bolesti v priebehu pôrodu. Prechádza placentárnou bariérou, preto môže ohroziť novorodenca útlmom dýchacieho centra. Depresia je výraznejšia, ak sa matke podal petidín viac ako 1 hodinu pred pôrodom. Petidín sa viaže v plazme na kyslý glykoproteín. Novorodenci majú nízku koncentráciu tohto väzbového proteínu, preto majú veľký podiel voľného petidínu. Vzhľadom na nezrelosť biotransformačných enzýmov novorodenec nemá schopnosť N-demetylovať petidín na norpetidín tak intenzívne ako dospelý. V moči novorodenca sa preto nachádza viac petidínu ako jeho metabolitov. Polčas eliminácie petidínu podaného v priebehu pôrodu je u matky asi 3 hodiny a u novorodenca 22 hodín.

Dojčenie

Petidín prechádza do materského mlieka, chýbajú však dostupné údaje o jeho koncentrácii v materskom mlieku.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Vzhľadom na farmakodynamické účinky, DOLSIN môže nepriaznivo ovplyvniť pozornosť, koordináciu pohybov a zodpovedné rozhodovanie pri vedení vozidiel a obsluhu strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Pri obvyklom dávkovaní sa nežiaduce reakcie vyskytujú asi u 4 % pacientov. Najfrekventovanejšie sa vyskytuje nauzea a dávenie (2 %), s frekvenciou pod 1 % sa vyskytuje zápcha, hypotenzia, psychické zmeny spojené s dezorientovanosťou, halucináciami, hyperaktivitou až agitovanosťou. Môže sa vyskytnúť závrat a bolesti hlavy. Metabolit petidínu – norpetidín má excitačný účinok na CNS, ktorým môže spôsobiť tremor, svalové záškľby alebo kŕče.

K nežiaducim účinkom predisponujú najmä pacienti so zvýšenou kŕčovou pohotovosťou v anamnéze, s obličkovou nedostatočnosťou a s dávkou vyššou ako 100 mg opakovanou v krátkych časových intervaloch. Pri vyššom dávkovaní môže vzniknúť výrazná depresia dýchania. Petidín v analgetických dávkach tlmí dýchacie centrum a znižuje jeho citlivosť na CO₂. Znižuje hlavne dychový objem, dychovú frekvenciu výrazne neovplyvňuje.

Prudký pokles krvného tlaku s tachykardiou až kolapsom vyvoláva petidín buď priamo, alebo je obehová reakcia spôsobená vyplavením histamínu. Liberácia histamínu najmä po intravenóznom podaní je častá.

DOLSIN vyvoláva liekovú závislosť morfinového typu.

Tolerancia sa vyvíja pomalšie ako na morfin. Abstinenčné príznaky nastupujú rýchlejšie a trvajú kratšie ako pri závislosti na morfin.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Minimálna letálna dávka popísaná u človeka je 1 g petidínu. Pri závislosti na petidín pacienti tolerujú dávky až 3 – 4 g denne. Predávkovanie sa prejavuje depresiou CNS, stuporom až kómou, Cheyne-Stokesovým dýchaním s cyanózou, studenou kožou, hypotermiou a bradykardiou. Po rýchlej intravenózne iniekcii môže dôjsť k apnoe so zástavou dýchania a obehu a smrťou. Excitačné prejavy sa objavujú najmä u pacientov s toleranciou na depresívne účinky petidínu. Manifestujú sa zvýšenou muskulárnou aktivitou (záškľby, tremor), tachykardiou, delíriom s dezorientovanosťou, halucináciami a záchvatmi typu grand mal.

Pri predávkovaní po perorálnom podaní je indikovaný výplach žalúdka s absorbčným uhlím. Pylorospazmus, ktorý liečivo vyvoláva, limituje dobu účinnosti tohto postupu. Na zvýšenie peristaltiky sa podávajú salinické prehánadlá. Pri predávkovaní je potrebné doplnenie objemu plazmou alebo elektrolytmi a riadené dýchanie. Pri útlme dýchania je liekom voľby opioidný antagonist naloxón. Podáva sa intravenózne v dávke 0,4 mg, v prípade potreby opakované v 2 – 3 minútových intervaloch. Iničiálna odporúčaná dávka pre deti je 0,01 mg/kg. Acidifikácia moču zvyšuje exkréciu petidínu z cirkulácie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: analgetiká, deriváty fenylnpiperidínu, ATC kód: N02AB02

Mechanizmus účinku

Petidín pôsobí interakciou s opiótovými receptormi hlavne typu μ v mozgovej kôre, thalame, vo formatio reticularis, v limbicko-hypotalamickom systéme, v periakveduktálnej šedi a v substantia gelatinosa.

Aktiváciou receptorov dochádza k hyperpolarizácii membrány nervových buniek alebo k inhibícii excitačných neurónov. Najvýraznejšie sa agonistický účinok petidínu prejavuje na μ receptoroch. Výsledkom je aktivácia μ_1 receptorov so supraspinálnou analgéziou, sedáciou, eufóriou, resp. dysfóriou. Pôsobením na μ_2 receptory vyvoláva miózu, depresiu dychu. Afinita ku kapa receptoru je nižšia, ale s výraznou odpoveďou.

Petidín má tlmivý účinok na CNS. Výrazne tlmí akútnu a chronickú bolesť, vyvoláva celkovú uvoľnenosť, eufóriu. Aktiváciou kapa receptorov vzniká dysfória spojená s neschopnosťou sústrediť sa, letargiou a spavosťou. Analgetický účinok petidínu po subkutánnom alebo intramuskulárnom podaní nastupuje asi po 10 minútach s vrcholom asi za 1 hodinu a trvaním asi 2 – 4 hodiny.

Petidín tlmí dýchanie menej výrazne ako morfín. Znižuje citlivosť dýchacieho centra na CO_2 . Vrchol dychovej depresie sa dostavuje asi o 1 hodinu po parenterálnom podaní, asi po 2 hodinách od podania sa vracia k východiskovým hodnotám, hoci minútový dychový objem je znížený ešte aj po 4 hodinách. Excitačný účinok na CNS sa prejavuje tremorom, svalovými záškľbmi až kŕčmi.

Petidín aktivuje receptory hladkého svalu žalúdka a čriev podobne ako ostatné opioidy, avšak vo vzťahu k analgetickému účinku s menšou intenzitou. Po ekvianalgetickej dávke je zvýšenie tonusu Oddiho sfinktera a biliárneho tlaku menej výrazné ako po morfine.

Depresia dýchania a retencia CO_2 vedie ku dilatácii mozgových ciev, a tým ku zvýšeniu intrakraniálneho tlaku. Dráždi chemorecepčnú zónu pre zvracanie, čím vyvoláva nauzeu a dávenie.

Liberácia histamínu spôsobuje svrbenie, urtikáriu v mieste podania, systémovo sa prejaví bronchospazmom a hypotenziou, čo môže mať závažné dôsledky pre astmatického pacienta.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorbcia

DOLSIN sa podáva prevažne parenterálne, najčastejšie intramuskulárne a intravenózne. Po intramuskulárnom podaní sú značné rozdiely v rezorpcii, ktoré v závislosti od miesta aplikácie, muskulatúry, prekrvenia a veľkosti dávky ovplyvňujú dosiahnutú maximálnu plazmatickú koncentráciu. Systémová biologická dostupnosť je 50 – 60 %, po intramuskulárnom podaní je biologická dostupnosť 80 – 85 % a t_{\max} je 1 hodina.

Distribúcia

Na plazmatické bielkoviny sa viaže asi 40 %. Distribučný objem je 4,2 l/kg.

Biotransformácia

Petidín sa biotransformuje v pečeni. Aktívny metabolit norpetidín má halucinogénne a konvulzívne účinky. Ostatné metabolity sú inaktívne.

Eliminácia

Petidín sa vylučuje močom. Polčas eliminácie je v priemere asi 5 hodín, predlžuje sa v starobe.

Farmakokinetika petidínu je zmenená pri ochoreniach eliminačných orgánov – obličiek a pečene, alebo ich zníženou funkčnosťou vyvolanou procesmi starnutia. Obličková insuficiencia môže byť príčinou kumulácie metabolitov. Výrazne sa pri nej predlžuje polčas eliminácie najmä norpetidínu, ktorého plazmatická koncentrácia stúpa. Hodnoty plazmatického klirens sa znižujú a polčas eliminácie sa predlžuje pri cirhóze a akútnej vírusovej hepatitíde.

Pediatrická populácia

Bola prevedená jednotlivá štúdia farmakokinetiky petidínu¹ u 21 dojčiat, ktorým bola po operácii alebo počas použitia mechanickej ventilácii aplikovaná jednotlivá dávka 1 mg/kg. Ukázalo sa, že hodnoty V_c , V_{ss} a $t_{1/2}$ sa medzi jednotlivými dojčatami veľmi líšili, ale nebolo dokázané, že by súviseli s vekom, gestačným vekom, postkoncepčným vekom, telesnou hmotnosťou alebo veľkosťou povrchu tela.

Bolo preukázané, že klírens koreluje s vekom, gestačným vekom, postkoncepčným vekom, telesnou hmotnosťou a veľkosťou povrchu tela. Medián polčasu eliminácie bol preukázaný, že je 10,7 hodín (rozpätie 3,3 až 59,4 hodín), medián klírnsu bol 8,0 ml/kg/min (rozpätie 1,8 až 34,9 ml/kg/min), medián objemu centrálného kompartmentu bol 2,4 l/kg (rozpätie 0,5 až 4,8 l/kg) a medián distribučného objemu v rovnovážnom stave bol 7,2 l/kg (rozpätie 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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

hydroxid sodný na úpravu pH
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

DOLSIN sa nesmie miešať v jednej injekcii s fenytoínom, barbiturátmi a aminofylínom. Vznikajú neúčinné komplexy.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Ampulka z bezfarebného skla s etiketou, výlisok z PVC, papierová škatuľka, písomná informácia pre používateľa.

Bezpečnostný prvok: PP etikety.

Veľkosť balenia: 10 ampuliek po 1 ml
10 ampuliek po 2 ml

Na trhu nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Podlieha ustanoveniam zákona o omamných a psychotropných látkach a prípravkoch.

Liek je viazaný na lekársky predpis.

Roztok použite bezprostredne po otvorení obalu.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

65/0764/92-S

9. DÁTUM REGISTRÁCIE/DÁTUM PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 14. decembra 1992
Dátum posledného predĺženia registrácie: 21. júna 2004

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

08/2021