

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pethidine Macure 50 mg/ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml oplossing bevat 50 mg pethidinehydrochloride.
Elke ampul van 2 ml bevat 100 mg pethidinehydrochloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.
Kleurloze, heldere vloeistof, praktisch vrij van zichtbare deeltjes.
pH: van 3,5 tot 6,0.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Pethidine Macure is geïndiceerd voor de behandeling van acute ernstige pijn bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

De gebruikelijke dosis is 50 mg tot 100 mg intramusculair, subcutaan of door middel van een langzame intraveneuze injectie. Toediening van de dosis kan indien nodig elke 4 uur worden herhaald.

Oudere of verzwakte patiënten

Gezien hun grotere gevoeligheid moeten deze patiënten met voorzichtigheid worden behandeld en kan een lagere totale dagelijkse dosis worden overwogen.

Verminderde nier- en/of leverfunctie

Vanwege het risico van accumulatie van pethidine en de actieve metaboliet norpethidine bij patiënten met een verminderde lever- en/of nierfunctie, dient pethidine met voorzichtigheid en in lagere doses te worden gegeven aan patiënten met een verminderde nier- en/of leverfunctie (zie ook rubriek 4.4 en 5.2).

Wijze van toediening

Pethidine Macure oplossing voor injectie is bedoeld voor toediening via subcutane, intramusculaire of langzame intraveneuze injectie.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

- Gebruik bij patiënten met diabetische acidose waarbij gevaar voor coma bestaat.
- Gebruik bij comateuze patiënten.
- Gebruik bij patiënten die monoamino-oxidaseremmers (waaronder moclobemide en de monoamino-B-remmers selegiline en rasagiline) krijgen of in de afgelopen twee weken hebben gekregen.
- Gebruik bij patiënten met acute ademhalingsdepressie, ernstige obstructieve luchtwegaandoeningen of acute astma.
- Gebruik bij patiënten met een risico op paralytische ileus.
- Gebruik bij patiënten met acuut alcoholisme, delirium tremens, verhoogde intracraniale druk of bij patiënten met convulsieve toestanden zoals status epilepticus.
- Gebruik bij patiënten die ritonavir krijgen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Herhaald gebruik kan leiden tot afhankelijkheid van het morfijtype.

Pethidine dient met voorzichtigheid en in lagere doses te worden gebruikt bij oudere of verzwakte patiënten of patiënten met een verminderde lever- of nierfunctie. Een verminderde nierfunctie kan leiden tot accumulatie van de potentieel toxische metabooliet norpethidine, vooral bij herhaalde toediening. Al deze patiëntengroepen kunnen versterkte of meer langdurige effecten van het product ervaren.

Pethidine dient met voorzichtigheid of in lagere doses te worden gebruikt bij patiënten met myasthenia gravis.

Het gebruik van pethidine bij patiënten met feochromocytoom kan een hypertensieve crisis veroorzaken, mogelijk door het vrijkomen van histamine en/of stimulatie van de secretie van catecholamines. Pethidine mag niet worden gebruikt bij patiënten met een bekend of vermoedelijk feochromocytoom, tenzij er geen geschikte therapeutische alternatieven beschikbaar zijn. In dergelijke gevallen mag toediening alleen plaatsvinden nadat een adequate α -adrenoceptorblokkade is bereikt en onder strikte hemodynamische controle.

Pethidine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met hypothyreoïdie, bijnierschorsinsufficiëntie, shock of een voorgeschiedenis van convulsieve stoornissen.

Hoewel pethidine minder spasmogeen is dan morfine, kan het spasmen van de ureter of de sfincter van Oddi veroorzaken. Daarnaast dient het met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met prostaathypertrofie en galwegaandoeningen, met inbegrip van patiënten met pijn die secundair is aan galblaaspathologie.

Herhaald gebruik leidt tot lichamelijke en psychologische afhankelijkheid, waarbij sprake is van een ontwenningssyndroom bij stopzetting van de behandeling. Een te hoge dosering (relatief of absoluut) kan convulsies veroorzaken.

Pethidine mag alleen met grote voorzichtigheid worden toegediend bij patiënten met supraventriculaire tachycardie of respiratoire disfunctie.

Herhaald gebruik zal resulteren in de ontwikkeling van tolerantie en kruistolerantie met andere narcotische analgetica, waardoor verhoging van de dosering nodig is om het gewenste effect te bereiken. Bij gebruik van de intraveneuze route moet pethidine langzaam worden toegediend om het risico op bijwerkingen te verminderen.

Het gebruik van pethidine gedurende langere tijd in oplopende doseringen of gelijktijdig met anticholinergica kan leiden tot neurotoxiciteit bij patiënten met nierinsufficiëntie, kanker of sikkelcelanemie.

Ernstige hypotensie kan optreden wanneer pethidine wordt toegediend aan patiënten bij wie het

vermogen om de bloeddruk te handhaven is aangetast door een verlaagd bloedvolume of door de toediening van geneesmiddelen zoals fenothiazinen.

Bovendien moet het worden vermeden bij patiënten met obstructieve of inflammatoire darmaandoeningen vanwege de effecten op het maagdarmstelsel, waar het toxische megacolon kan veroorzaken.

Risico bij gelijktijdig gebruik van sedativa zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen:

Gelijktijdig gebruik van pethidine en sedativa zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen kan leiden tot sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's dient gelijktijdig voorschrijven met dergelijke sedativa te worden voorbehouden aan patiënten voor wie geen alternatieve behandelopties mogelijk zijn. Als besloten wordt om pethidine gelijktijdig met sedativa voor te schrijven, moet de laagste effectieve dosis worden gebruikt en moet de duur van de behandeling zo kort mogelijk zijn. De patiënten moeten nauwlettend gecontroleerd worden op tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. In dit verband wordt sterk aanbevolen om patiënten en hun zorgverleners te informeren dat zij goed moeten letten op deze symptomen (zie rubriek 4.5).

Serotoninesyndroom:

Vanwege het risico op serotoninesyndroom mag pethidine niet worden gebruikt in combinatie met serotonerge middelen (zie rubriek 4.5).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Monoamino-oxidaseremmers

Gelijktijdig gebruik van monoamino-oxidaseremmers (MAO-remmers) (met inbegrip van moclobemide) is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3), omdat deze kunnen zorgen voor excitatie of depressie van het CZS.

Zeernstige reacties waaronder coma, ademhalingsdepressie, cyanose en hypotensie zijn voorgekomen bij patiënten die MAO-remmers toegediend kregen. Pethidine mag niet worden toegediend aan patiënten die MAO-remmers gebruiken of die in de afgelopen 14 dagen MAO-remmers hebben gebruikt. De interactie van pethidine met MAO-remmers kan resulteren in het serotoninesyndroom.

MAO-B-remmers

Gelijktijdig gebruik van MAO-B-remmers zoals selegiline of rasagiline is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3) omdat dit kan leiden tot hyperpyrexie en toxiciteit van het CZS. Rasagiline mag niet worden gegeven met pethidine omdat er een risico bestaat op toxiciteit van het CZS. Gebruik moet worden vermeden gedurende twee weken na inname van rasagiline.

Antivirale middelen

Plasmaconcentraties van pethidine kunnen dalen door gelijktijdige toediening van ritonavir, maar de spiegels van norpethidine (een toxische metabooliet) kunnen stijgen. Gelijktijdige toediening van ritonavir en pethidine moet worden vermeden (zie rubriek 4.3).

Geneesmiddelen zoals benzodiazepinen of andere CZS-onderdrukkende middelen

Gelijktijdig gebruik van opioïden en andere middelen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken, waaronder sedativa zoals benzodiazepinen, fenothiazine neuroleptica, anxiolytica, antidepressiva, alcohol en algemene anesthetica, verhoogt het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden vanwege een aanvullend CZS-onderdrukkend effect. De dosis en duur van gelijktijdig gebruik moeten worden beperkt (zie rubriek 4.4).

Opioïdagonisten

Aanvullende effecten op CZS-depressie, ademhalingsdepressie en hypotensie kunnen optreden bij gelijktijdig gebruik van analgetica die opioïdagonisten zijn.

Anticonvulsiva

Toediening van fenytoïne kan een toename van het levermetabolisme van pethidine en daaropvolgend verhoogde spiegels van norpethidine (een toxische metabooliet) veroorzaken.

Antipsychotica

Gelijktijdig gebruik van fenothiazinen en pethidine kan ernstige hypotensie veroorzaken.

Histamine H2-antagonisten

Cimetidine remt het metabolisme van pethidine en verhoogt derhalve de plasmaconcentratie.

Serotonerge middelen

Gevalen van serotoninesyndroom zijn gemeld bij patiënten die pethidine gelijktijdig gebruikten met serotonerge geneesmiddelen zoals selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's), serotonine-noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's), en met sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) (zie rubriek 4.4).

Effecten van pethidine op andere geneesmiddelen

Domperidon

Pethidine kan een effect hebben op de activiteiten van andere geneesmiddelen, waaronder domperidon, als gevolg van verminderde gastro-intestinale motiliteit.

Ciprofloxacin

De plasmaspiegels van ciprofloxacin kunnen verlaagd zijn in aanwezigheid van opioïde premedicatie.

Mexiletine

De plasmaspiegels van mexiletine kunnen ook verlaagd zijn in aanwezigheid van opioïde analgetica.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit met onbekende klinische relevantie gebleken (zie rubriek 5.3). Pethidine mag niet tijdens de zwangerschap worden toegediend, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met pethidine noodzakelijk maakt. Er zijn ontwenningsverschijnselen waargenomen bij pasgeborenen na langdurig gebruik.

Toediening tijdens de bevalling kan ademhalingsdepressie bij pasgeborenen veroorzaken. De laatste 1-2 uur voor de verwachte bevalling mag pethidine alleen worden gebruikt indien dit strikt noodzakelijk is. Pethidine mag niet worden gebruikt tijdens de tweede fase van de bevalling of bij een premature bevalling.

Borstvoeding

Pethidine wordt uitgescheiden in de moedermelk. Bij eenmalige therapeutische doses worden geen effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen verwacht. Bij herhaalde toediening kan een effect op de zuigeling die borstvoeding krijgt niet worden uitgesloten, en er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met pethidine moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Het product veroorzaakt sufheid en vermindert de alertheid. Patiënten moet worden geadviseerd geen machines te bedienen totdat de effecten op lichamelijke en geestelijke vermogens zijn verdwenen. De rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen kan ernstig worden beïnvloed tijdens en gedurende enige tijd na toediening van pethidine. Dit geneesmiddel kan de cognitieve functie aantasten en het vermogen van de patiënt om veilig een voertuig te besturen beïnvloeden.

4.8 Bijwerkingen

De onderstaande informatie geeft een overzicht van gemelde bijwerkingen, geordend op basis van de volgende frequentieclassificatie:

zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend	Algemene overgevoelighedsreacties
Psychische stoornissen	Niet bekend	Afhankelijkheid, verwarring, stemmingswisselingen, lichte euforie, hallucinaties, dysforie, agitatie, angst, zenuwachtigheid.
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Sufheid, duizeligheid, tremor, convulsies, hoofdpijn, excitatie van het CZS, syncope, licht gevoel in het hoofd, sedatie, ongecoördineerde spierbewegingen
Oogaandoeningen	Niet bekend	Visusstoornissen, droge ogen, mirose
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Niet bekend	Vertigo
Hartaandoeningen	Niet bekend	Tachycardie, bradycardie, hartkloppingen
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak	Plotseling rood wordend gezicht, orthostatische hypotensie, hypotensie, hypertensie, vasodilatatie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zeer vaak	Ademhalingsdepressie
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak	Misselijkheid, braken, droge mond, obstipatie
Lever- en galaandoeningen	Niet bekend	Spasme van galwegen of ureter
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Zweten, andere huiduitslag, urticaria, pruritus
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Niet bekend	Spiertrekkingen
Nier- en urinewegaandoeningen	Niet bekend	Plasproblemen, nierkoliek, urineretentie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Niet bekend	Seksuele disfunctie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Niet bekend	Hypothermie, zwakte, injectieplaatsreactie inclusief verharding en irritatie, pijn bij de injectie, zwelling en roodheid boven de ader bij intraveneuze injectie, plaatselijke weefselirritatie
Onderzoeken	Niet bekend	Corneareflex verminderd

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen

Ademhalingsdepressie, CZS-depressie met extreme somnolentie die overgaat in incoördinatie, stupor of coma, convulsies, CZS-stimulatie, cyanose, miose, skeletspierslacking of -trillingen, koude, klamme huid, hypothermie, bradycardie en hypotensie.

Bij ernstige overdosering kunnen apneu, circulatoire collaps, longoedeem, mydriase, hartstilstand en overlijden optreden.

Behandeling

Intensieve ondersteunende therapie kan nodig zijn om respiratoir falen en shock te behandelen.

Toediening van pethidine moet worden gestaakt. De luchtweg moet open blijven en ademhalingsondersteuning kan nodig zijn. De opioïdantagonist naloxon kan nodig zijn om de symptomen te doen verdwijnen als er aanwijzingen zijn van coma, aanzienlijke ademhalings- of cardiovasculaire depressie. Herhaalde toediening van naloxon kan noodzakelijk zijn.

Een anticonvulsivum kan nodig zijn om insulsten onder controle te houden. Zuurstof, intraveneuze vloeistoffen, vasopressoren en andere ondersteunende maatregelen moeten worden gebruikt zoals aangegeven.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: analgetica, opioïden, ATC-code: N02AB02

Werkingsmechanisme

Pethidine is een synthetisch opioïde analgeticum dat lijkt op morfine, maar minder krachtig is en korter werkt. Het analgetische effect houdt meestal 2 tot 4 uur aan. Het analgetische effect treedt op na ongeveer 10 minuten na parenterale toediening. Het middel werkt in op het CZS en de gladde spieren via het perifere zenuwstelsel. Het heeft echter een zwakkere werking op gladde spieren dan morfine en heeft daarom minder effect op hoesten, darmmotiliteit, biliare tonus en secretie van hypofysehormonen. Pethidine veroorzaakt ook het vrijkomen van histamine uit mastcellen, wat leidt tot een aantal allergische reacties.

Farmacodynamische effecten

Net als andere opioïden bindt pethidine zich aan opioïdereceptoren en oefent het zijn belangrijkste farmacologische werking, waaronder zijn analgetische en sedatieve effect, uit op het centrale zenuwstelsel.

De metaboliet norpethidine heeft de helft van de analgetische activiteit van pethidine, maar is een krachtige stimulant van het CZS en wordt geassocieerd met neurotoxische bijwerkingen. Hoge concentraties norpethidine kunnen hallucinaties, agitatie en insulsten veroorzaken.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Pethidine wordt snel geabsorbeerd na intramusculaire of subcutane injectie, maar er zijn grote interindividuele verschillen.

Distributie

Pethidine wordt uitgebreid gedistribueerd in de weefsels met een distributievolume van 200-300 liter en is in hoge mate eiwitgebonden (60-80%) met piekeffecten na 15-120 minuten, afhankelijk van de toedieningsroute.

Biotransformatie

Pethidine wordt in de lever door middel van hydrolyse of demethylering gemetaboliseerd tot norpethidine, gevolgd door conjugatie met glucuronzuur.

Eliminatie

De eliminatie- $T_{1/2}$ van pethidine is ongeveer 3-6 uur. Zowel pethidine als norpethidine kunnen worden gehydrolyseerd, tot respectievelijk de inactieve metabolieten pethidinezuur en norpethidinezuur. De zuren ondergaan vervolgens conjugatie.

Norpethidine heeft een groter prikkelend maar minder onderdrukkend effect op patiënten dan pethidine. De accumulatie ervan kan leiden tot toxiciteit, met onder meer convulsieve en hallucinogene effecten. Uitscheiding in de urine is pH-afhankelijk: hoe lager de pH, hoe groter de klaring. Bij een normale pH van de urine wordt slechts een kleine hoeveelheid pethidine onveranderd uitgescheiden. De metaboliet norpethidine wordt langzamer geëlimineerd met een halfwaardetijd tot 20 uur en kan zich ophopen bij chronisch gebruik, vooral bij een verminderde nierfunctie.

Pethidine passeert de placenta en wordt uitgescheiden in de moedermelk.

Zowel pethidine als norpethidine passeren de bloed-hersenbarrière en worden aangetroffen in het hersenvocht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Ademhalingsdepressie, ontwikkeling van lichamelijke tolerantie en verslaving zijn waargenomen in dieronderzoeken bij blootstellingsniveaus die overeenkomen met het klinische blootstellingsniveau.

In onderzoeken met zwangere hamsters die behandeld werden met doses die 8-29 keer hoger waren dan de doses die bij mensen gebruikt worden, werd een dosisafhankelijke verhoogde incidentie van afwijkingen van het centrale zenuwstelsel en andere afwijkingen bij de nakomelingen waargenomen. In onderzoeken met zwangere muizen die behandeld werden met enkelvoudige doses die 40-50 keer hoger waren dan de doses die bij mensen gebruikt worden, was er geen verhoogde incidentie van misvormingen. De klinische relevantie van deze bevindingen is niet bekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Water voor injecties.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doseringen van het geneesmiddel bevinden zich in kleurloze glazen ampullen met een inhoud van 2 ml, met een markering voor het openen van de ampul. Op elke ampul is een zelfklevend etiket aangebracht.

10 ampullen zijn verpakt in een blisterverpakking van PVC-folie.
1 blisterverpakking en een bijsluiter zitten in een doos.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Alleen voor eenmalig gebruik.

Als slechts een deel van de inhoud van een ampul wordt gebruikt, moet de resterende oplossing worden weggegooid.

Pethidine Macure oplossing voor injectie kan worden gemengd met een 9 mg/ml natriumchlorideoplossing voor injectie.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Macure Healthcare Ltd.
62 Arclight Building
Triq L-Gharbiel
Is-Swieqi, SWQ 3251
Malta

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 134713

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 mei 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.1, 4.3 en 4.4: 18 december 2025