1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

PETHISOM 50mg/1ml oplossing voor injectie
PETHISOM 100mg/2ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een ampul van 1 ml bevat 50 mg pethidinechloorhydraat.
Een ampul van 2 ml bevat 100 mg pethidinechloorhydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.
Waterige, heldere, kleurloze oplossing, vrij van zichtbare deeltjes.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Symptomatische kortdurende behandeling van acute, matige tot ernstige pijnen die het gebruik van een morfine-achtig analgeticum rechtvaardigen.

PETHISOM is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en adolescenten ouder dan 15 jaar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Het geneesmiddel is voorbehouden tot ziekenhuisgebruik.

Dosering
De dosering moet aangepast worden naargelang de ernst van de pijn en de respons van de patiënt.

Volwassenen en adolescenten > 15 jaar
Een dosis van 100 mg pethidinechloorhydraat oefent een gelijkaardige pijnstillende werking uit als één dosis van ongeveer 10 mg IV toegediende morfine en ongeveer 15 mg SC toegediende morfine.

Intramusculaire of subcutane toediening: 0,5 - 3,0 ml (25 – 150 mg pethidinechloorhydraat) per dosis.

Intraveneuze toediening: 0,5 - 2,0 ml (25 – 100 mg pethidinechloorhydraat) per dosis, bij voorkeur in de vorm van een infusie en verdund in 125 ml of een 5% of 10% glucoseoplossing of een 0,9% natriumchlorideoplossing, toe te dienen in 15 minuten om het risico op ernstige ademhalingsproblemen of cardiovasculaire reacties te minimaliseren.

In spoedgevallen mag PETHISOM ook in de vorm van een trage (1 tot 2 minuten) intraveneuze injectie toegediend worden, bij voorkeur verdund in 10 ml van een 5% of 10% glucoseoplossing of in een 0,9% natriumchlorideoplossing.

Het herhalen van de dosis moet individueel worden aangepast en gebeurt normaal gezien na 3 tot 4 uur, met een maximale dosis van 500 mg per dag, ook al worden hogere dosissen in de literatuur vermeld. De toediening van lagere dosissen kan noodzakelijk zijn als de patiënt een geneesmiddel heeft gekregen dat ademhalingsdepressie kan induceren of als de ademhalingsfunctie van de patiënt verzwakt is. Dit is ook het geval bij bejaarde patiënten of bij patiënten met lever- of nierinsufficiëntie (zie verder).

De dosering zal ook aangepast worden naargelang de verkregen graad van pijnstilling, het optreden van bijwerkingen en het gebruik van andere geneesmiddelen.

Aanbevolen maximale dosissen bij volwassenen en adolescenten > 15 jaar:
Voor één dosis: 100 mg
Voor 24 uur: 500 mg

Geriatrische patiënten
Bij bejaarde patiënten is de verlaging van de initiële dosis en van de totale dagelijkse dosis aanbevolen.

In geval van nierinsufficiëntie
Er is geen enkele dosisaanpassing nodig bij patiënten met een lichte nierinsufficiëntie (Glomerulaire Filtratiesnelheid groter dan 50 ml/min). Maar patiënten met een matige nierinsufficiëntie (GFR tussen 10 en 50 ml/min) moeten 75% van de normale dosis krijgen met de gebruikelijke intervallen. De verlaging van de initiële dosis van pethidine is aanbevolen bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (GFR lager dan 10ml/min). Deze patiënten moeten 50% van de normale dosis krijgen met de gebruikelijke intervallen.

In geval van leverinsufficiëntie
De initiële dosis van pethidine moet verlaagd worden bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie, met mogelijk inbegrip van een leverinsufficiëntie te wijten aan acute virale hepatitis of alcoholcirrose.

Andere gevallen
Bij verzwakte patiënten of patiënten met een te laag lichaamsgewicht een dosis van 0,5 tot 1,0 ml toedienen, verdund met een 5% of 10% glucoseoplossing of een 0,9% natriumchlorideoplossing. De rest van de ampul (1,0 - 1,5 ml) intramusculair toedienen. Deze dosis produceert een pijnstillende werking die gedurende 2 tot 4 uur aanhoudt.
De initiële dosis van pethidine moet verlaagd worden bij patiënten met feochromocytoom, sikkelcelanemie, hypothyroïdie, de ziekte van Addison of prostaathypertrofie en bij patiënten die een urethrastrictuur hebben ondergaan.

Pediatrische patiënten
De veiligheid en de doeltreffendheid van PETHISOM bij kinderen jonger dan 15 jaar werden niet vastgesteld.

Behandelingsdoelen en stopzetting
Alvorens met de behandeling met PETHISOM te beginnen, dient in overleg met de patiënt een behandelingsstrategie te worden overeengekomen, waarin de behandelingsduur en de -doelen zijn vastgelegd, evenals een plan voor het beëindigen van de behandeling, in overeenstemming met de richtlijnen voor pijnbestrijding. Tijdens de behandeling moet er regelmatig contact zijn tussen de

arts en de patiënt om te beoordelen of voortzetting van de behandeling nodig is, om te overwegen de behandeling te staken en om de dosering indien nodig aan te passen. Wanneer een patiënt de behandeling met PETHISOM niet langer nodig heeft, kan het raadzaam zijn de dosering geleidelijk af te bouwen om ontwenningsverschijnselen te voorkomen. Bij gebrek aan adequate pijnbestrijding moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van hyperalgesie, tolerantie en progressie van de onderliggende aandoening (zie rubriek 4.4).

Duur van de behandeling
De duur van de behandeling zal zo kort mogelijk zijn.
PETHISOM mag niet langer dan nodig worden gebruikt.

Wijze van toediening
Oplossing voor injectie voor subcutane, intramusculaire of intraveneuze toediening.
Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties
- Overgevoeligheid voor pethidine, voor derivaten van morfine of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Verslaving aan opiaten, geneesmiddelen (vooral psychotrope stoffen) of alcohol. PETHISOM kan niet gebruikt worden als vervangtherapie in gevallen van opiatentolerantie.
- Convulsieve aandoeningen.
- Ernstige leverinsufficiëntie.
- Ademhalingsinsufficiëntie door bronchiaal astma of COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease).
- Gelijktijdige (of minder dan 2 weken tevoren) behandeling met MAO-remmers (MonoAmine-Oxidase-remmers).
- Schedeltrauma en toestanden waarbij stijging van de intracraniale druk optreedt, of bij stoornissen van het bewustzijn.
- Abdominaal syndroom vóór het stellen van de diagnose.
- Hypotensie met hypovolemie.
- Kinderen jonger dan 15 jaar.
- Derde trimester van de zwangerschap.
- Borstvoeding.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik
Pethidine mag niet gebruikt worden voor de behandeling van chronische pijn.
Pethidine mag uitsluitend gebruikt worden voor de behandeling van perioden met acute, matige tot hevige pijn om de bijwerkingen door opstapeling van de metaboliet norpethidine te vermijden (zie rubriek 4.1).

Net als bij andere opioïden moet, indien de pijn niet voldoende onder controle kan worden gehouden ondanks een verhoogde dosis pethidine, rekening worden gehouden met de mogelijkheid van opioïde geïnduceerde hyperalgesie. Een dosisverlaging of een herziening van de behandeling kan aangewezen zijn.

Voorzichtigheid is geboden:
- Bij hypothyroïdie, bijnierschorsinsufficiëntie, ademhalingsinsufficiëntie en in geval van shock (pethidine kan de symptomen en de evolutie van deze aandoeningen benadrukken).
- Bij prostaathypertrofie (pethidine kan urineretentie als gevolg van aandoeningen van de uterus en de prostaat verergeren).

- Bij supraventriculaire tachycardie (mogelijk vagolytisch effect).
- Bij lever- of nierinsufficiëntie en bij bejaarde patiënten omwille van een mogelijke opstapeling van pethidine of van zijn actieve metabolieten (zie rubriek 4.2).
- Bij gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen met onderdrukkende werking op het CZS (ernstige en zelfs dodelijke interacties – zie rubriek 4.5).
- Bij patiënten met antecedenten van chronisch alcoholisme en verslaving aan andere drugs (grotere vatbaarheid voor verslaving).

Bij het gebruiken van de parenterale vorm is het aangeraden om een morfine-antagonist en een anti-epilepticum bij de hand te hebben.

Risico van gelijktijdig gebruik van sederende geneesmiddelen, zoals de benzodiazepines of verwante geneesmiddelen: gelijktijdig gebruik van PETHISOM en sederende geneesmiddelen zoals de benzodiazepines of verwante geneesmiddelen kunnen leiden tot sedatie, ademhalingsdepressie, coma en de dood. Omwille van deze risico's moet het gelijktijdig voorschrijven van deze sederende geneesmiddelen voorbehouden worden voor patiënten bij wie geen alternatieve behandelopties mogelijk zijn. Als een beslissing wordt genomen om PETHISOM gelijktijdig voor te schrijven met sederende geneesmiddelen, moet de laagste doeltreffende dosis gebruikt worden en moet de behandelingsduur zo kort mogelijk zijn.
De patiënten moeten van nabij opgevolgd worden om tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie op te sporen. In dit opzicht is het sterk aanbevolen om de patiënten en hun zorgverleners te informeren over deze symptomen (zie rubriek 4.5).

Sommige bijwerkingen zijn meer uitgesproken na
- Een intraveneuze injectie, zoals ademhalingsdepressie, stoornissen van het CZS, hypotensie bij bejaarden en vagotrope effecten (zie rubriek 4.8).
- Een subcutane injectie, zoals necrose van de weefsels (zie rubriek 4.8).

<u>Tolerantie en opiaatgebruiksstoornis (misbruik en afhankelijkheid)</u>
Bij herhaaldelijk gebruik van opioïden zoals PETHISOM kunnen tolerantie, lichamelijke en psychische afhankelijkheid en een opiaatgebruiksstoornis ontstaan.
Herhaaldelijk gebruik van PETHISOM kan leiden tot opiaatgebruiksstoornis. Een hogere dosis en een langere behandelingsduur met opioïden kunnen het risico op het ontwikkelen van een opiaatgebruiksstoornis vergroten. Misbruik of opzettelijk verkeerd gebruik van PETHISOM kan leiden tot een overdosis en/of overlijden. Het risico op het ontwikkelen van een opiaatgebruiksstoornis is verhoogd bij patiënten met een persoonlijke of familiale voorgeschiedenis (ouders of broers en zussen) van middelengebruikstoornis (waaronder alcoholgebruiksstoornis), bij huidige tabaksgebruikers of bij patiënten met een persoonlijke voorgeschiedenis van andere psychische stoornissen (bijv. ernstige depressie, angst- en persoonlijkheidsstoornissen).
Alvorens de behandeling met PETHISOM te starten en tijdens de behandeling moeten de doelstellingen van de behandeling en een plan voor het stopzetten van de behandeling met de patiënt worden overeengekomen (zie rubriek 4.2).
Voor en tijdens de behandeling moet de patiënt ook geïnformeerd worden over de risico's en symptomen van een opiaatgebruiksstoornis. Als deze symptomen zich voordoen, moet de patiënt worden geadviseerd contact op te nemen met zijn of haar arts.
Patiënten moeten worden gemonitord op tekenen van drugszoekend gedrag (bijv. vroegtijdig aanvragen van herhaalrecepten). Dit omvat onder meer het controleren van gelijktijdig gebruik van opioïden en psychoactieve geneesmiddelen (zoals benzodiazepinen).
Bij patiënten met tekenen en symptomen van een opiaatgebruiksstoornis dient te worden overleg met een verslavingsdeskundige te worden overwogen.

Slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen
Opioïden kunnen slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen veroorzaken, waaronder centrale slaapapneusyndroom (CSAS) en slaapgerelateerde hypoxemie. Opioïdegebruik verhoogt het risico op CSAS op een dosisafhankelijke manier. Overweeg bij patiënten met CSAS de totale opioïdendosis te verlagen.

Lever- en galaandoeningen
Pethidine kan disfunctie en spasmen van de sfincter van Oddi veroorzaken, waardoor het risico op galwegsymptomen en pancreatitis toeneemt. Daarom moet pethidine met de nodige voorzichtigheid worden toegediend bij patiënten met pancreatitis en aandoeningen van de galwegen.

Serotoninesyndroom
Wegens het risico op het serotoninesyndroom mag pethidine niet worden gebruikt in combinatie met serotonerge geneesmiddelen (zie rubriek 4.5).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Voorzichtigheid is geboden wanneer PETHISOM samen toegediend wordt met de volgende producten:

- Alcohol en andere centraal onderdrukkende stoffen (zoals anaesthetica, antipsychotica, anxiolytica, hypnotica): ze kunnen de onderdrukkende werking op het centrale zenuwstelsel versterken (verhoogde kans op ademhalingsdepressie, versterkte sedering).
- Fenothiazines: het gebruik van pethidine in combinatie met fenothiazines gaf aanleiding tot ernstige hypotensie en kan de ademhalingsdepressie als gevolg van de toediening van pethidineverlengen.
- Barbituraten: men mag verwachten dat opioïde analgetica en barbituraten additieve onderdrukkende effecten op het centrale zenuwstelsel zullen hebben. De langdurige sedatie met pethidine in aanwezigheid van fenobarbital werd ook toegeschreven aan de inductie van de N-demethylering van pethidine, wat leidt tot een toegenomen vorming van depotentieel neurotoxische metaboliet norpethidine.
- Sederende geneesmiddelen zoals benzodiazepines of verwante geneesmiddelen: het gelijktijdig gebruik van opioïden met sederende geneesmiddelen zoals de benzodiazepines of verwante geneesmiddelen verhoogt het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en de dood omwille van een bijkomend onderdrukkend effect van het CZS. De dosis en de duur van gelijktijdig gebruik moeten beperkt zijn (zie rubriek 4.4).
- MAO-inhibitoren: zeer ernstige reacties, inclusief coma, ernstige ademhalingsdepressie, cyanose en hypotensie werden waargenomen bij patiënten die MAOI (inclusief moclobemide en selegiline) kregen en aan wie pethidine werd toegediend. Gevallen van sterk verhoogde prikkelbaarheid, convulsies, tachycardie, hyperpyrexie en hypertensie werden eveneens gerapporteerd. Pethidine mag niet toegediend worden aan patiënten die MAOI krijgen of bij wie de toediening van MAOI minder dan 14 dagen voordien werd stopgezet (zie rubriek 4.3.)
- Ritonavir: de plasmaspiegels van norpethidine zijn verhoogd door toediening van ritonavir, met als gevolg een risico op toxiciteit; hun gecombineerd gebruik moet vermedenworden.
- Fenytoïne: het levermetabolisme van pethidine lijkt versterkt te zijn door fenytoïne; hun gecombineerd gebruik leidde tot een afname van de halfwaardetijd en de biologische beschikbaarheid bij gezonde personen; de bloedspiegels van norpethidine waren gestegen.
- Morfinegeneesmiddelen met een agonistische-antagonistische werking (derivaten van pentazocine en buprenorfine): ze kunnen de werking van pethidine verminderen door een

competitieve binding aan de opioïdreceptoren en ze kunnen ontwenningsverschijnselen veroorzaken in geval van lichamelijke verslaving.
- Cimetidine: verhoogt de toxiciteit van pethidine door zijn metabolisme te verminderen, wat zich kan uiten door ademhalingsdepressie, onderdrukking van het CZS en hypotensie.
- Serotonerge geneesmiddelen: gevallen van serotoninesyndroom werden gemeld bij patiënten die pethidine gelijktijdig met serotonerge geneesmiddelen gebruiken, zoals selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's), serotonine-noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's), en met sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) (zie rubriek 4.4).
- Gelijktijdige toediening van PETHISOM met gabapentinoïden (gabapentine en pregabaline) kan leiden tot ademhalingsdepressie, hypotensie, diepe sedatie, coma of overlijden.
- Gelijktijdige toediening van PETHISOM met anticholinergica of geneesmiddelen met anticholinerge werking (bijv. tricyclische antidepressiva, antihistaminica, antipsychotica, spierverslappers, geneesmiddelen voor de behandeling van de ziekte van Parkinson) kan leiden tot een toename van anticholinerge bijwerkingen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Er bestaan beperkte gegevens over het gebruik van pethidine bij zwangere vrouwen. Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

De toediening van pethidine op het einde van de zwangerschap, als het wordt toegediend tijdens de arbeid, vermindert significant het foetaal hartritme en kan ademhalingsdepressie en zuigproblemen bij de pasgeborene veroorzaken (zie rubriek 4.8). Bovendien wordt pethidine gemetaboliseerd in norpethidine, actieve metaboliet die opgestapeld wordt bij de fœtus door de lange halfwaardetijd. Het neonatale gevolg is gebaseerd op neuro-gedragsfuncties en hangt af van de totale gekregen dosis en de tijdsspanne tussen de injectie en de geboorte.
Bijgevolg:
- Is het gebruik van pethidine **tijdens het eerste en het tweede trimester van de zwangerschap niet aangeraden.**
- Is het gebruik van pethidine **tijdens het derde trimester van de zwangerschap afgeraden** (zie rubriek 4.3).

Borstvoeding
Pethidine gaat over in de moedermelk. Er werden enkele gevallen van hypotonie en adempauzes beschreven bij zuigelingen nadat de moeders morfinederivaten aan supratherapeutische dosissen hebben ingenomen.
Bijgevolg is het geven van borstvoeding afgeraden (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid
Er zijn geen gegevens beschikbaar.

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

Ook wanneer PETHISOM wordt gebruikt volgens voorschrift kunnen een verminderde waakzaamheid en duizeligheid optreden in die mate dat de patiënt niet meer bekwaam is om aan het verkeer deel te nemen of machines te bedienen. Het gebruik van alcohol kan dit effect nog versterken.

4.8 Bijwerkingen

De sederende en kalmerende eigenschappen van pethidine zijn gelijkaardig aan deze van morfine, maar de pijnstilling en de ademhalingsdepressie die het veroorzaakt zijn van kortere duur en het induceert minder spierspasmen.
Bij alle bijwerkingen spelen de opioïdreceptoren een rol, behalve bij de bijwerkingen ter hoogte van de huid.

De bijwerkingen van pethidine beschreven in de literatuur worden hieronder vermeld en zijn gerangschikt volgens orgaanklasse en frequentie. De frequenties worden als volgt bepaald: zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100, < 1/10); soms (≥ 1/1 000, < 1/100); zelden (≥ 1/10 000, < 1/1000); zeer zelden (< 1/10 000); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Orgaansysteem	Bijwerkingen	Frequentie
Immuunsysteemaandoeningen	Erytheem, opzwellen van het gezicht, pruritus, versnelde pols, bleek worden, transpiratie, koudegevoel in armen en benen, onwel voelen, stoornissen van het bewustzijn.	Niet bekend
	Anafylactische shock.	Zelden
Psychische stoornissen	Drugsafhankelijkheid	Niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	Verwardheid*, sedatie, irritatie, hoofdpijn, duizeligheid*, euforie, dysforie met angst en agitatie, hallucinaties.	Vaak
	Asthenie, delirium, desoriëntatie.	Niet bekend
Oogaandoeningen	Myosis*.	
Hartaandoeningen	Bradycardie*, hypotensie*.	Vaak
	Hypertensie, tachycardie*, syncope, hartkloppingen, hartstilstand, bradyaritmie.	Niet bekend
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Ademhalingsdepressie.	Vaak
	Bronchospasmen*	Niet bekend
Maagdarmstelselaandoeningen	Hik*, constipatie*, nausea*, braken*.	Vaak
	Abnormale smaak in de mond.	Niet bekend
Lever- en galaandoeningen	Spasmen van de galwegen, tijdelijke verhoging van de transaminasen.	Niet bekend
Huid- en onderhuidaandoeningen	Jeuk, netelroos, andere huiduitslag, droge mond, transpiratie, roodheid.	Niet bekend
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Beven, spierpijn, spierstijfheid (na hoge dosissen).	Niet bekend
Nier- en urinewegaandoeningen	Urineretentie.	Niet bekend
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pijn op de injectieplaats (indien IV), vorming van rode jeukende papulae langsheen de ader.	Zelden

* Vooral na intraveneuze injectie kunnen overwegende vagotrope effecten optreden, die door atropine in lage dosis kunnen opgeheven worden.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen:
Een anafylactische shock is zeldzaam maar kan gedurende de injectie optreden en is levensbedreigend zijn.

Drugsafhankelijkheid: Herhaaldelijk gebruik van PETHISOM kan leiden tot drugsafhankelijkheid, zelfs bij therapeutische doseringen. Het risico op drugsafhankelijkheid kan variëren afhankelijk van de individuele risicofactoren, de dosering en de duur van de behandeling met opioïden (zie rubriek 4.4).
Derhalve moet aandacht worden geschonken aan eventueel optredende ontwenningsverschijnselen: mydriasis, tranenvloed, rhinorrhoe, tremor, hoofdpijn, overvloedig zweten, angst, slapeloosheid.

De stimulerende effecten van pethidine op het centrale zenuwstelsel zoals tremor, spiertrekkingen en convulsies werden in verband gebracht met toxische dosissen en werden toegeschreven aan de metaboliet norpethidine. Er kan een accumulatie van norpethidine optreden als er herhaaldelijk en met korte tussentijden hoge dosissen pethidine worden toegediend (inclusief voor PCA – *patiënt controlled analgesia*). Dit is vooral waarschijnlijk als de nierfunctie verstoord is.

Ook bij obstetrisch gebruik kunnen bijwerkingen optreden bij de pasgeborene. Er moet bijzondere aandacht worden besteed aan ademhalingsdepressie. De pasgeborene moet daarom worden opgevolgd totdat er geen risico op ademhalingsdepressie meer bestaat. Afhankelijk van de klinische toestand moet gedurende ten minste 24 uur een morfine-antagonist worden toegediend (bv naloxon).

Bijzondere populatie
Bij patiënten met feochromocytoom kan pethidine een hypertone aanval uitlokken.
Het risico op toxiciteit kan groter zijn bij bejaarden en bij personen met lever- of nierinsufficiëntie omwille van een tragere eliminatie (zie rubrieken 4.4 en 4.2).

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
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Symptomen
Gezichtsstoornissen, droge mond, tachycardie, duizeligheid, dronkenschap met mydriasis, stijging van lichaamstemperatuur, spiertrillingen, hypotensie met ademhalingsdepressie, anesthesie, plots bewustzijnsverlies.
Een ernstige overdosering via IV toediening kan apneu, circulatoire collaps en de dood veroorzaken.

Behandeling
Ademhalingsdepressie: specifieke morfine-antagonisten (bv. naloxon, indien nodig te herhalen).
Ademhalingswegen vrijhouden of vrijmaken (decubitus lateralis, aspiratie, intubatie, enz...).
Eventueel kunstmatige ademhaling.
De volgende stoffen **mogen niet** gebruikt worden: alcohol, barbituraten, fenothiazine-derivaten, scopolamine.

Maatregelen in geval van anafylactische shock:
Vanaf de eerste tekenen (zweten, misselijkheid, cyanose), de injectie onderbreken, de naald ter plaatse laten of een veneuze toegang zoeken. Behalve de gewone urgentie maatregelen, de patiënt neerleggen, de benen omhoog en de ademhalingswegen vrijmaken of vrijhouden.

Spoedbehandeling met geneesmiddelen:
Epinefrine (adrenaline) via IV injectie traag toedienen.
De pols en de bloeddruk controleren, met aandacht voor ritmestoornissen. Zo nodig de epinefrineinjectie herhalen. Vervolgens glucocorticoïden IV injecteren, bv. methylprednisolon. Zo nodig herhalen.
Vervolgens de volemie terug op peil brengen door middel van plasmavervangmiddelen, menselijk albumine of elektrolytenoplossing.

Andere therapeutische maatregelen:
Kunstmatige beademing, zuurstoftherapie, antihistaminica.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: narcotische analgetica
ATC-code: N02AB02
PETHISOM IS ONDERWORPEN AAN DE REGLEMENTERING VAN DE VERDOVINGSMIDDELEN.

Pethidine is een centrale pijnstiller van het morfine-type. Pethidine inhibeert de neurotransmissie van nociceptieve boodschappen en wijzigt de psychische reactie van de zieke op pijn. De pijnstillende werking van pethidine is vijf tot tien maal lager dan deze van morfine (60 tot 80 mg stemt overeen met 10 mg morfine). Het heeft een onderdrukkende werking op de ademhaling die wordt tegengegaan door de toediening van naloxone.
Norpethidine, de belangrijkste actieve metaboliet van pethidine, is twee maal minder pijnstillend en kan convulsies uitlokken.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Pethidine wordt goed geabsorbeerd door alle aanbevolen toedieningswijzen.

Distributie
Naargelang de dosis houdt de pijnstillende werking 2 tot 4 uur aan. De plasmapiek wordt 15 minuten na een intramusculaire injectie bereikt. Na de subcutane toediening van 50 tot 75 mg pethidine observeren we plasmaspiegels van 200 tot 400 ng/ml na één uur.
Pethidine wordt voor ongeveer 60% aan plasma-eiwitten gebonden.
De plasmahalfwaardetijd bedraagt 3 tot 4 uur.
Het wordt snel verdeeld in de meest gevasculariseerde weefsels (t½ 7,6 min). Het verdelingsvolume ligt tussen 2,8 en 4,7 l/kg.

Biotransformatie

Pethidine wordt in de lever gemetaboliseerd door hydrolyse tot pethidinezuur of door demethylatie tot norpethidine en hydrolyse in norpethidinezuur, gevolgd door een conjugatie met glucuronzuur. Ongeveer 1/3 van de toegediende pethidine wordt in de urine teruggevonden in de vorm van N-methylderivaten. De opstapeling van norpethidine kan toxiciteit veroorzaken.
De t½ van norpethidine wordt geschat op 20 uur.

Eliminatie
De eliminatie van pethidine, norpethidine en hun metabolieten is renaal. Voor pethidine is de eliminatiehalfwaardetijd 3,6 uur en voor norpethidine 8 uur.
De excretie van pethidine en norpethidine wordt verhoogd door de verzuring van de urine en verminderd door alkalinisatie van de urine.
De eliminatie van deze bestanddelen is trager bij patiënten met cirrose en bij patiënten met nierinsufficiëntie. De excretie van norpethidine gebeurt trager bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Bijzondere populaties
De halfwaardetijd van pethidine kan 7 tot 11 uur bedragen in geval van cirrose of van actieve virale hepatitis omwille van de achteruitgang van het metabolisme van geneesmiddelen in de lever. Dit zou het risico op cumulatieve toxiciteit kunnen verhogen omwille van een tragere eliminatie van de metaboliet (zie rubriek 4.2).

De binding van pethidine aan plasma-eiwitten is lager in geval van nieraandoeningen. Ze kan ongeveer 31,8% bedragen in het geval van anurie. Er werd ook een tragere eliminatie gemeld van de metaboliet norpethidine. Dit kan zijn opstapeling veroorzaken en ernstige bijwerkingen veroorzaken (bv. stuipen) (zie rubriek 4.2).

Pethidine gaat door de placentabarrière en gaat ook over in de moedermelk.
Bij de pasgeborene is de gemeten plasmahalfwaardetijd 6,5 tot 39 uur, hetzij 2 tot 7 maal hoger dan bij volwassenen (zie rubriek 4.6).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek
Er zijn geen relevante niet-klinische gegevens voor de voorschrijver dan deze die al in de wetenschappelijke bijsluiter vermeld zijn.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen
Water voor injecties.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid
PETHISOM niet mengen met aminofylline, natriumzouten van amylobarbital, heparine, methicilline, pentobarbital, fenobarbital, fenytoïne, sulfadiazine, thiopentoïne en bicarbonaat, natriumjodide, morfinesulfaat, sulfafurazol en diëthanolamine.

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

6.3 Houdbaarheid

Voor opening van de ampul

5 jaar.

Na opening van de ampul
Dit geneesmiddel bevat geen antimicrobieel bewaarmiddel en moet onmiddellijk na het openen van de ampul worden gebruikt.

Na verdunning
De fysico-chemische stabiliteit van het verdunde product in 5% en 10% glucose of 0,9% natriumchloride oplossingen werd aangetoond gedurende 24 uur bij kamertemperatuur (15-25°C).

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het verdunde product onmiddellijk na de bereiding worden gebruikt, tenzij de methode van openen / verdunnen het risico op microbiële besmetting verhindert. Als het verdunde product niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker verantwoordelijk voor bewaartijden en -condities tijdens het gebruik.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren
Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking
PETHISOM 50mg/1ml: glazen ampullen van 1 ml.
PETHISOM 100mg/2ml: glazen ampullen van 2 ml.
Verpakkingen van 5, 10 en 100 ampullen.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies
Voor een infusie kan PETHISOM verdund worden in 125 ml van een 5% of 10% glucoseoplossing of een 0,9% natriumchlorideoplossing (zie rubriek 4.2).
Voor een trage IV injectie kan PETHISOM verdund worden in 10 ml van een 5% of 10% glucoseoplossing of een 0,9% natriumchlorideoplossing (zie rubriek 4.2).

Gebruik de oplossing niet als ze niet helder is of deeltjes of een neerslag bevat.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

LABORATOIRES STEROP NV, Scheutlaan 46 -50, 1070 Brussel, België.

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

PETHISOM 50mg/1ml: BE489644
PETHISOM 100mg/2ml: BE489653

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26/02/2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

06/2026

Goedkeuringsdatum FAGG : 07/2026