℞ Thuốc bán theo đơn

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC
- Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
- Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sỹ.

hameln

Pethidine-hameln 50 mg/ml

TÊN SẢN PHẨM

Pethidine-hameln 50 mg/ml

Hoạt chất: Pethidin hydroclorid

THÀNH PHẦN VÀ CHẤT LƯỢNG:

1 ống 2 ml dung dịch thuốc tiêm chứa 100 mg pethidin hydrochlorid.

Danh mục tá dược đầy đủ, xem mục ***Danh mục tá dược***

Dạng dược lý

Dung dịch thuốc tiêm

Dung dịch trong suốt, không màu

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG

Chỉ định

Giảm đau vừa và đau nặng

Liều lượng, cách dùng và thời gian sử dụng

1 ống 2 ml dung dịch thuốc tiêm chứa 100 mg pethidin hydroclorid.

Người lớn
- Tiêm bắp và tiêm dưới da: 50-150 mg pethidin hydroclorid
- Tiêm tĩnh mạch: 50-100 mg pethidin hydroclorid

Liều có thể được lặp lại cách 3 đến 4 giờ.

Liều tối đa 1 lần không quá 100 mg.

Liều hàng ngày không vượt quá 500 mg pethidin hydroclorid.

Hơn nữa, việc tăng liều cá nhân không làm tăng tác dụng giảm đau, chỉ làm tăng tác dụng phụ.

Trẻ em và trẻ vị thành niên

Chưa có tài liệu liên quan về độ an toàn khi sử dụng Pethidine-hameln 50 mg/ml cho trẻ em và trẻ vị thành niên dưới 16 tuổi.

Liều dùng 1-1,8 mg/kg thể trọng, liều tối đa 1 lần không quá 100 mg.

Bệnh nhân rối loạn chức năng gan và thận

Suy gan có thể làm tăng nồng độ pethidin trong máu, nên cần phải chỉnh liều.

Trong trường hợp rối loạn chức năng thận, khoảng cách liều phải được kéo dài và/ hoặc giảm liều để ngăn sự tích lũy chất chuyển hóa còn hoạt tính của pethidin.

Bệnh nhân cao tuổi

Phải giảm liều đối với bệnh nhân lớn tuổi (xem mục ***Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi dùng***).

Cách dùng và thời gian sử dụng

Dung dịch thuốc tiêm được dùng chủ yếu qua đường tiêm bắp, tiêm vào bắp thịt lớn nhất có thể. Tuy nhiên, có thể dùng tiêm dưới da hay tĩnh mạch.

Tiêm tĩnh mạch phải được tiến hành chậm (ví dụ khoảng 1 tới 2 phút), để giảm bất cứ tác dụng phụ có thể xảy ra.

Để điều trị đau cấp tính, liều đơn là đủ. Trường hợp ngoại lệ nếu cần thiết, Pethidine-hameln 50 mg/ml có thể được tiêm lặp lại với sự giám sát chặt chẽ trong vài ngày.

Về cơ bản nên lựa chọn liều nhỏ nhất có hiệu quả giảm đau. Trong trường hợp Pethidine-hameln 50 mg/ml được dùng để điều trị đau mãn tính, liều dùng phải được tuân theo thời gian cố định.

Không nên sử dụng Pethidin trong thời gian dài vì gây nhiễm độc thần kinh cao do chất chuyển hóa chính norpethidin.

Chống chỉ định

Không dùng Pethidine-hameln 50 mg/ml đối với bệnh nhân:
- Mẫn cảm với Pethidin hay bất cứ thành phần tá dược nào của thuốc.
- Bệnh gan nặng, suy chức năng gan nặng có kèm theo rối loạn về đường mật.
- Suy thận nặng
- Suy hô hấp, bệnh phổi nghẽn mạn tính, hen phế quản.
- Tăng áp lực nội sọ, tổn thương não.
- Lú lẫn, kích động, co giật.
- Đau bụng chưa có chuẩn đoán.
- Điều trị đồng thời với chất ức chế MAO hoặc trong 14 ngày sau khi kết thúc điều trị (xem phần **Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác**).
- Trẻ dưới 16 tuổi (xem mục liều dùng).

Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi dùng

Không dùng Pethidine-hameln điều trị đau mạn tính. Pethidine-hameln chỉ dùng điều trị giai đoạn cấp tính với trường hợp đau vừa và đau nặng để tránh tác dụng phụ thứ cấp do sự tích tụ chất chuyển hóa norpethidin.

Thận trọng đặc biệt khi dùng Pethidine-hameln 50 mg/ml với:
- Bệnh nhân lệ thuộc thuốc có nhóm opioid hoặc các chất khác (như rượu, thuốc).
- Bệnh nhân bị rối loạn ý thức.
- Bệnh nhân bị rối loạn trung tâm hô hấp và chức năng hô hấp hoặc bệnh lý ức chế trung tâm hô hấp.
- Bệnh nhân bị chấn thương ở đầu hoặc tăng áp lực não.
- Bệnh nhân bị hạ huyết áp trong khi giảm lưu lượng máu.
- Bệnh nhân rối loạn chức năng gan nặng (ví dụ như xơ gan) và bệnh nhân rối loạn chức năng thận (do tích tụ pethidin và/hoặc các chất chuyển hóa hoạt động của nó).
- Bệnh nhân có tiền sử động kinh.
- Bệnh nhân suy giáp hoặc cường giáp.
- Bệnh nhân bị bệnh Addison.
- Bệnh nhân nhịp nhanh trên thất.
- Bệnh nhân rối loạn tuyến tiền liệt và niệu đạo (nguy cơ giữ nước tiểu).
- Bệnh nhân có triệu chứng đau bụng cấp tính.
- Trẻ em và trẻ vị thành niên dưới 16 tuổi.
- Bệnh nhân lớn tuổi (khuyến cáo giảm liều).

Nguy cơ lệ thuộc thuốc và hội chứng cai thuốc

Pethidine-hameln 50 mg/ml có khả năng lệ thuộc thuốc nhất. Dung nạp thuốc và sự lệ thuộc về thể chất và tinh thần tăng lên khi sử dụng kéo dài. Xảy ra dung nạp chéo với các thuốc nhóm opioid khác. Khi điều trị kéo dài mà ngừng thuốc đột ngột, có thể xảy ra hội chứng cai thuốc (xem mục **Liều lượng, cách sử dụng và thời gian dùng**). Những triệu chứng này bao gồm các triệu chứng về tâm thần kinh như kích động, lo âu, trầm cảm, kích thích và/hoặc các triệu chứng thần kinh thực vật như đổ mồ hôi, đau bụng, nôn mửa, suy tuần hoàn,...

Với những thuốc có ảnh hưởng trên thần kinh trung ương luôn có nguy cơ lạm dụng thuốc. Trước khi kê đơn Pethidine-hameln 50 mg/ml cho bệnh nhân – những người đang hoặc đã từng phụ thuộc vào rượu, thuốc hoặc những người có khuynh hướng lạm dụng thuốc kê đơn, việc chỉ định phải được kiểm tra cẩn thận và việc sử dụng Pethidine-hameln 50 mg/ml phải được giám sát chặt chẽ.

Có một vài trường hợp xơ cứng cơ sau khi lặp lại tiêm bắp nhiều lần.

Hướng điều trị

Việc dùng đồng thời Pethidine-hameln 50 mg/ml với các thuốc ức chế thần kinh trung ương như morphin, barbiturat, bezodiazepin làm tăng nguy cơ ức chế hô hấp và có thể gây tử vong.

Chăm sóc đặc biệt nếu bệnh nhân có tiền sử bị co giật.

Trong trường hợp rối loạn chức năng thận, khoảng cách giữa các liều phải được kéo dài và/hoặc giảm liều bởi vì co giật có thể xảy ra do sự tích lũy chất chuyển hóa norperthidin. Trong trường hợp bệnh động kinh, Pethidine-hameln phải được dùng chung với thuốc chống co giật.

Sau khi tiêm tĩnh mạch, ức chế hô hấp có thể xảy ra thường xuyên và nghiêm trọng hơn.

Tác dụng kích thích hệ thống thần kinh trung ương (run, co thắt cơ không điều khiển được...) xảy ra thường xuyên hơn sau khi tiêm với liều cao hơn.

Ở bệnh nhân cao tuổi, ngay ở liều khuyến cáo, giảm huyết áp nghiêm trọng có thể xảy ra khi tiêm tĩnh mạch.

Dùng Pethidine-hameln 50 mg/ml có thể cho kết quả dương tính khi kiểm tra chất kích thích bị cấm sử dụng khi thi đấu thể thao (doping). Dùng Pethidine-hameln 50 mg/ml như một chất doping cũng có thể gây hại cho sức khỏe.

Pethidine-hameln 50 mg/ml chứa <1 mmol sodium (23 mg)/ liều, tức là pethidine-hameln gần như là không chứa muối.

Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác

Nồng độ chất chuyển hóa norpethidin trong huyết tương có thể tăng bởi ritonavir do đó thận trọng khi dùng đồng thời pethidin và ritonavir.

Chuyển hóa qua gan của pethidin có thể tăng bởi phenytoin. Dùng đồng thời có thể làm giảm thời gian bán thải và sinh khả dụng của pethidin và tăng nồng độ norpethidin do đó cần thận trọng khi dùng đồng thời pethidin và phenytoin.

Cần thận trọng khi dùng đồng thời cimetidin và pethidin vì cimetidin làm giảm độ thanh thải và thể tích phân bố của pethidin cũng như hình thành chất chuyển hóa norpethidin.

Sử dụng pethidin-hameln 50 mg/ml cùng lúc với thức uống có cồn hay các thuốc ức chế thần kinh trung ương (bao gồm barbiturat) dẫn tới gia tăng cường độ lẫn nhau và kéo dài tác dụng trên hệ thần kinh trung ương (ví dụ an thần và ức chế hô hấp) do đó cần thận trọng khi dùng đồng thời.

Dùng đồng thời pethidin và các phenothiazin có thể tăng nguy cơ hạ huyết áp.

Sử dụng đồng thời Pethidine-hameln 50 mg/ml và điều trị lâu dài với phenobarbital dẫn đến tăng chuyển hóa pethidin. Nguy cơ tăng tác dụng phụ là không loại trừ.

Dùng pethidin cùng với thuốc chủ vận từng phần đối kháng thụ thể opiat (pentazocin, nalbuphin và buprenorphin) có thể làm giảm tác dụng giảm đau và dẫn đến triệu chứng cai thuốc do sự đối kháng thụ thể cạnh tranh.

Cần thận trọng khi dùng kết hợp với các thuốc giảm đau mạnh và các thuốc chống co giật khác.

Đã có báo cáo về tương tác dẫn đến đe dọa tính mạng trên hệ thần kinh trung ương, hô hấp và tuần hoàn của pethidin ở các trường hợp bệnh nhân đã được điều trị trước đó bằng thuốc ức chế MAO trong vòng 14 ngày trước khi dùng thuốc có gốc thuốc phiện.

Đã có báo cáo về hội chứng serotonin: kích động, tăng thân nhiệt, nhịp tim nhanh, tiêu chảy, run, đổ mồ hôi và (chóng mặt kiểu sắp xỉu) bất tỉnh và tình trạng tương tự như quá liều thuốc có gốc thuốc phiện: hôn mê, suy hô hấp nặng và hạ huyết áp.

Mang thai và cho con bú

Mang thai

Không được dùng Pethidine-hameln 50 mg/ml trong thời kỳ mang thai, đặc biệt là 3 tháng đầu của thai kỳ và trong khi sinh, do chưa có đầy đủ dữ liệu lâm sàng. Cho đến nay chưa có báo cáo về dấu hiệu gia tăng nguy cơ khuyết tật bẩm sinh ở người.

Nên tránh sử dụng Pethidin lâu dài trong suốt thời kỳ mang thai, bởi vì có thể dẫn đến quen thuốc ở trẻ và triệu chứng cai thuốc sau khi sinh.

Trong khi sinh, pethidin chỉ được dùng tiêm bắp ở liều thấp nhất có thể. Pethidin không làm giảm co thắt bình thường của tử cung.

Sau khi dùng pethidin trong khi sinh:
- Có thể gây ức chế hô hấp ở trẻ sơ sinh do pethidin đi qua nhau thai (ảnh hưởng này phụ thuộc vào liều dùng và thời gian).
- Đã có báo cáo về suy giảm hành vi và thay đổi điện não đồ (EEG) ở trẻ sơ sinh cho đến 6 ngày sau khi sinh.
- Khả năng sống có thể bị giảm ở trẻ có nguy cơ cao.

Do đó, trẻ sơ sinh phải được theo dõi cho đến khi không có thêm tình trạng suy hô hấp nặng nào nữa (và ít nhất là 06 giờ). Tùy thuộc vào tình trạng lâm sàng (đặc biệt chú ý vấn đề hô hấp sau khi sinh), khuyến cáo dùng thuốc đối kháng opiat (như naloxon) cho trẻ sơ sinh.

Cho con bú

Pethidin và chất chuyển hóa của nó norpethidin đi vào sữa mẹ. Do tác dụng phụ nghiêm trọng có thể xảy ra ở trẻ bú mẹ, cần phải cân nhắc lợi ích của việc cho con bú sữa mẹ với lợi ích của việc điều trị cho người mẹ, và quyết định ngừng nuôi con bằng sữa mẹ hoặc ngừng điều trị với pethidin.

Ảnh hưởng trên khả năng lái xe và vận hành máy móc

Phải thông báo cho bệnh nhân không được lái xe và vận hành máy móc trong khi dùng pethidine-hameln 50 mg/ml do giảm tập trung và lẫn lộn.

Tác dụng không mong muốn

Rất thường gặp (≥1/10)

Thường gặp (≥1/100, <1/10)

Ít gặp (≥1/1.000, <1/100)

Hiếm gặp (≥1/10.000, <1/1.000)

Rất hiếm gặp (<1/10.000)

Không rõ tỷ lệ: không thể tính được từ các dữ liệu có sẵn.

Rối loạn hệ thống miễn dịch

Không rõ tỷ lệ

Phản ứng quá mẫn (phản vệ, mức độ phản ứng có thể dẫn tới nguy cơ tử vong).

Hạ huyết áp và/hoặc nhịp tim nhanh, đỏ bừng, đổ mồ hôi và ngứa do giải phóng histamin.

Rối loạn tâm thần

Thường gặp

Lẫn lộn, tâm trạng thay đổi (chủ yếu là phấn chấn, đôi khi bồn chồn), thay đổi khả năng nhận thức và cảm giác (ví dụ như khả năng đưa ra quyết định cũng như nhận thức vấn đề). Tình trạng này cũng có thể bao gồm các trạng thái kích thích, hưng cảm, ảo giác...[1])

Không rõ tỷ lệ

Mất phương hướng, mê sảng, phụ thuộc vào thuốc kê đơn, hội chứng cai thuốc.

Rối loạn hệ thần kinh

Thường gặp

Buồn ngủ, chóng mặt

Không rõ tỷ lệ

Run, cử động cơ không tự chủ, co giật (đặc biệt ở liều cao hơn, ở những bệnh nhân suy giảm chức năng thận và những bệnh nhân (ví dụ do cảm ứng thuốc) gia tăng khả năng co giật)

Rối loạn trên mắt

Không rõ tỷ lệ

Co đồng tử (đặc biệt là sau khi tiêm tĩnh mạch)

Rối loạn trên tim

Không rõ tỷ lệ

Nhịp tim nhanh, nhịp tim chậm

Rối loạn mạch

Không rõ tỷ lệ

Phản ứng hạ huyết áp ở hệ tuần hoàn

Rối loạn đường hô hấp, ngực và trung thất

Thường gặp

Suy hô hấp [2])

Không rõ tỷ lệ

Co thắt phế quản, nấc cục (hoặc cả hai đặc biệt sau khi tiêm tĩnh mạch nhanh).

Rối loạn đường tiêu hóa

Không rõ tỷ lệ

Buồn nôn, nôn (hoặc cả hai đặc biệt sau khi tiêm tĩnh mạch nhanh)

Táo bón (do giảm trương lực cơ trơn ở đường tiêu hóa, đặc biệt khi dùng kéo dài), khô miệng.

Rối loạn gan, túi mật và bàng quang

Không rõ tỷ lệ

Co thắt ống dẫn mật

Rối loạn thận và đường tiết niệu

Không rõ tỷ lệ

Vấn đề về tiểu tiện (do giảm trương lực cơ trơn đường tiết niệu, đặc biệt khi dùng kéo dài)

Rối loạn toàn thân và vị trí tiêm

Không rõ tỷ lệ

Quen thuốc nhanh

Với tiêm tĩnh mạch: đau, đỏ da và mày đay dọc theo tĩnh mạch chịu ảnh hưởng

Với tiêm bắp: hoại tử cơ, tổn thương thần kinh

---

[1]) tác dụng phụ rối loạn tâm thần khác nhau về cường độ và loại giữa các cá nhân (tùy thuộc vào từng người và thời gian dùng thuốc).

[2]) ở liều có tác dụng giảm đau, pethidin có thể gây ức chế hô hấp ở cùng mức độ giống như morphin. Ức chế hô hấp có thể làm tăng nồng độ CO_2 và làm tăng thêm áp lực não do đó Pethidine-hameln 50 mg/ml không nên dùng với bệnh nhân bị tăng áp lực nội sọ (xem mục ***Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi dùng***).

Quá liều

Liều pethidin gây chết ở người lớn không nghiện ma túy là khoảng 1 g. Nguy cơ quá liều thường hay gặp ở người cao tuổi, người bị suy nhược, người bị tăng áp lực nội sọ.

Triệu chứng: Các triệu chứng ngộ độc pethidin rất giống các triệu chứng ngộ độc morphin. Trường hợp nặng có dấu hiệu hô hấp bị ức chế (giảm tần số thở và giảm thể tích lưu thông, kiểu thở Cheyne - Stockes, xanh tím), ngủ gà tiến đến ngơ ngác sững sờ hay hôn mê, cơ xương mềm nhão, da lạnh và ẩm, đôi khi có cả tần số tim chậm và huyết áp thấp. Những trường hợp nặng hơn - nhất là do tiêm tĩnh mạch - có ngừng thở, trụy tuần hoàn, ngừng tim và có thể tử vong.

Điều trị: Cần chú ý trước hết đến việc phục hồi hô hấp, thông khí bằng cách đảm bảo cho đường dẫn khí của người bệnh được thông và tiến hành hô hấp hỗ trợ. Phải có sẵn oxy, các dịch truyền tĩnh mạch, các thuốc co mạch và các phương tiện hỗ trợ khác để sử dụng đúng khi cần thiết. Thuốc giải độc đặc hiệu là naloxon: Tiêm chậm vào tĩnh mạch liều ban đầu 0,4 mg/kg (người lớn), 0,01 mg/kg (trẻ em), sau đó tăng dần liều một cách thận trọng cho đến khi hết suy hô hấp. Đôi khi cần phải truyền tĩnh mạch liên tục. Không được dùng naloxon khi không có dấu hiệu lâm sàng rõ rệt về suy hô hấp hoặc tuần hoàn. Nhưng khi đã dùng thì phải dùng naloxon đồng thời với việc nỗ lực phục hồi hô hấp cho người bệnh. Trong trường hợp bị ngộ độc hay quá liều do uống pethidin dưới dạng viên nén thì cần loại thuốc khỏi dạ dày bằng cách gây nôn hoặc rửa dạ dày nhiều lần, phối hợp với cho uống than hoạt.

Với những trường hợp nặng, cần theo dõi chặt chẽ chức năng thận, pH máu (nhiễm acid) và cân bằng điện giải để điều chỉnh nếu cần thiết. Cần theo dõi chặt chẽ người bệnh để đề phòng phù phổi.

CÁC ĐẶC ĐIỂM DƯỢC LÝ

Đặc điểm dược lực học

Nhóm dược lý: thuốc giảm đau, thuộc nhóm opioid, dẫn xuất phenylpiperidin.

Mã ATC: N02AB02.

Pethidin là dẫn xuất phenylpiperidin, là chất chủ vận opiat. Nó có ái lực mạnh với thụ thể μ và có ái lực nhẹ với thụ thể δ và κ. Pethidin có tác dụng giảm đau mạnh, an thần và ức chế hô hấp. Nó làm giảm huyết áp và tăng nhịp tim.

Dược động học

Sau khi tiêm tĩnh mạch 25 mg pethidin hydroclorid, nồng độ tối đa đạt được trong huyết thanh là 100-200 ng/ml, và sau khi tiêm bắp nồng độ tối đa trong huyết thanh so sánh đạt được trong 15 phút. $T_{1/2}$ là 7-18 phút và sinh khả dụng là 93-98%.

Khi dùng đường uống, $T_{1/2}$ là 11-60 phút. Với liều 100 mg pethidin hydroclorid, giá trị C_{max} 170 ng/ml đã được xác định sau 1-2 giờ. Với đường dùng này, thuốc bị chuyển hóa mạnh qua gan lần đầu nên sinh khả dụng chỉ khoảng 48-63%. Giá trị C_{max} của chất chuyển hóa đầu tiên norpethidin đạt được 2-8 giờ sau khi đạt nồng độ tối đa pethidin. Sau khi uống liều pethidin hydroclorid 1,6 mg/kg thể trọng, nồng độ trong máu đạt được là 102 ng/ml. Nồng độ norpethidin vẫn giữ nguyên tối đa trong vài giờ và sau đó giảm từ từ.

Liên kết với protein huyết tương từ 37-73%.

Chất chuyển hóa chính của pethidin là norpethidin có hoạt tính dược lý và carboxylic acid sinh ra do sự thủy phân của pethidin và norpethidin, chủ yếu được bài tiết ở dạng liên kết. Những chất chuyển hóa khác chiếm một lượng nhỏ là pethidin-N-oxid, 4-hydroxypethidin, norpethidin-N-oxid và N-hydroxynorpethidin.

Đối với pethidin, thời gian bán thải trong huyết thanh là 3,2-8 giờ, trong khi đó norpethidin là 8-12 giờ.

Pethidin và chất chuyển hóa của nó được bài tiết chủ yếu qua thận. 65,4% liều đã được tìm thấy trong nước tiểu 24 giờ.

Trong nước tiểu 24 giờ, có thể tìm thấy 5-10% pethidin, 7-13% norpethidin, 5-7% pethidin acid tự do, 13% pethidin acid- glucuronid, 4-10,5% norpethidin acid và 16% norpethidin acid glucuronid.

Trong trường hợp rối loạn chức năng thận, norpethidin có thể tích lũy và gây ra những tác dụng phụ trầm trọng (co giật).

Pethidin đi qua hàng rào nhau thai mà gần như không bị cản trở và cũng có thể đi vào sữa mẹ.

Ở trẻ mới sinh, thời gian bán thải trong huyết tương của pethidin đo được là 6,5-39 giờ, nhiều hơn 2-7 lần so với người lớn.

Số liệu an toàn tiền lâm sàng

a) Độc tính cấp:
Liều chết LD_{50} ở chuột nhắt là từ 165-193 mg/kg, ở chuột cống trong khoảng 167-240 mg/kg và ở thỏ là từ 380-660 mg/kg (Xem mục Quá liều).

b) Độc tính mãn:
Xem mục ***Mang thai và cho con bú*** và mục ***Tác dụng không mong muốn***.

c) Khả năng gây đột biến và gây ung thư:
Vẫn chưa có nghiên cứu để xác định đột biến gen. Trong nghiên cứu in-vivo cho thấy rõ tính chất gây nhiễm sắc thể của pethidin. Do đó, có nghi ngờ Pethidin có tác dụng gây đột biến ở người.

Vẫn chưa có nghiên cứu dài hạn về khả năng gây ung thư của pethidin ở động vật.

d) Độc tính sinh sản:
Với liều đơn pethidin trong giai đoạn thai kỳ sớm ở chuột, dị tật ở sọ (tật nứt sọ) đã xảy ra từ liều thấp nhất được thử nghiệm 127 mg/kg trọng lượng cơ thể.

Cho đến nay dữ liệu thực nghiệm ở người với xấp xỉ 270 phụ nữ mang thai bị phơi nhiễm trong 3 tháng đầu thai kỳ, không có bằng chứng về nguy cơ gây quái thai. Không loại trừ nguy cơ thoát vị bẹn.

Đặc điểm dược phẩm

Danh mục tá dược

Dung dịch sodium hydroxide.

Nước cất pha tiêm.

Tương kị

Ngoại trừ dung dịch NaCl đẳng trương, Pethidine-hameln 50 mg/ml không được dùng chung với các thuốc khác.

Hạn dùng

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Bảo quản

Bảo quản dưới 30°C. Không đông lạnh. Bảo quản thuốc trong hộp carton tránh ánh sáng.

Quy cách đóng gói

Ống thủy tinh không màu loại 1. Hộp 10 ống x 2 ml.

Thận trọng đặc biệt khi xử lý thuốc

Bảo quản, lưu trữ và xử lý pethidin-hameln phải tuân theo các quy định trong Đạo luật về chất gây nghiện của Đức.

Tiêu chuẩn: Nhà sản xuất

Thông báo cho bác sỹ về các tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

Để xa tầm tay trẻ em!

NHÀ SẢN XUẤT

Siegfried Hameln GmbH
Langes Feld 13
31789 Hameln, Germany/ Đức

CHỦ SỞ HỮU GIẤY PHÉP LƯU HÀNH

Công Ty TNHH Bình Việt Đức (BIVID Co., LTD)
62/36 Trương Công Định, P. 14,
Q. Tân Bình, TP. Hồ Chí Minh
Việt Nam

℞ Prescription Drug

INSTRUCTION FOR USE
- Read the insert paper carefully before use.
- For more information, please consult your doctor.

hameln

Pethidine-hameln 50 mg/ml

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Pethidine-hameln 50 mg/ml

Active substance: pethidine hydrochloride

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

1 ampoule of 2 ml injection solution contains 100 mg pethidine-hydrochloride.

For a full list of excipients, see Section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection.

Clear, colourless solution.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

For the relief of moderate to severe pain

4.2 Posology, method and duration of administration

1 ampoule of 2 ml injection solution contains 100 mg pethidine-hydrochloride.

Dosage for adults

The individual dose is:
- for intramuscular and subcutaneous administration: 50-150 mg pethidine hydrochloride
- for slow intravenous administration: 50-100 mg pethidine hydrochloride.

The individual dose can be repeated at 3-4 hour intervals.

The daily dose should not exceed 500 mg pethidine-hydrochloride.

Any further increase in individual dose does not produce an enhanced analgesic effect but merely exacerbates the side effects.

Dosage for children and adolescents

There is no empirical data available on safety of use for Pethidin-hameln 50 mg/ml among children and adolescents aged under 16 years.

1-1.8 mg/kg body weight, the single dose should not exceed 100 mg.

Dosage for patients with liver and kidney dysfunction

Liver failure can cause an increased concentration of pethidine in the blood so the dose must be reduced accordingly.

In cases of renal dysfunction, the interval between doses must be extended and/or the dose reduced to prevent an accumulation of active metabolites of pethidine.

Dosage for elderly patients

For elderly patients, the dose should be reduced (see Section 4.4).

Method and duration of administration

The injection solution is mainly administered by intramuscular injection into the largest possible muscle. However, it can also be administered subcutaneously or intravenously.

The intravenous injection must be administered slowly (i.e. over 1-2 minutes) to minimise any possible side effects.

A single dose is often sufficient to treat acute pain. If necessary, Pethidine-hameln 50 mg/ml can be administered repeatedly and with special care over several days.

Essentially, the smallest effective analgesic dose should be selected. If, as an exception, Pethidine-hameln 50 mg/ml is to be used to treat chronic pain, the dose should preferably be administered according to a set schedule.

Pethidine should not be used for prolonged periods due to the high neurotoxicity of the main metabolite norpethidine.

4.3 Contraindications

Do not use Pethidine-hameln 50 mg/ml for patients
- with hypersensitivity to pethidine or one of the excipients,
- on concomitant treatment with MAO inhibitors or within 14 days of the last dose (see also Section 4.5),
- with severe liver disease or severe hepatic dysfunction with biliary disorders.
- with severe renal failure,
- with severe respiratory failure, chronic obstructive pulmonary disease, asthma,
- with raised intracranial pressure or head injury,
- suffering from confusion, agitation, seizures,
- with undiagnosed abdominal pain,
- who are children aged under 16 years.

4.4 Special warnings and precautions for use

Do not use Pethidine-hameln 50 mg/ml to treat chronic pain. Pethidine-hameln 50 mg/ml should only be used to treat acute episodes of moderate to severe pain so as to avoid secondary side effects due to accumulation of the metabolite norpethidine.

Take special care with Pethidine-hameln 50 mg/ml in
- patients with dependence on opioids or other substances (e.g. alcohol, medicinal products),
- patients with impaired consciousness,
- patients with disorders of the respiratory centre and respiratory function or pathologies where suppression of the respiratory centre is to be avoided,
- patients with head injuries or raised cerebral pressure,
- patients with hypotension with hypovolaemia,
- patients with liver dysfunction (e.g. cirrhosis) and patients with renal dysfunction (due to accumulation of pethidine and/or its active metabolites),
- patients with a history of epileptic seizures,
- patients with hypo- or hyperthyroidism,
- patients with Addison's disease,
- patients with supraventricular tachycardia,
- patients with disorders of the prostate and urethra (risk of urine retention),
- patients with acute abdominal symptoms,
- children and adolescents aged under 16 years,
- elderly patients (dose reduction recommended).

Dependency potential and withdrawal syndrome

Pethidine-hameln 50 mg/ml has a primary dependency potential.

Tachyphylaxis and physical and mental dependency develop with prolonged use. There is cross-tolerance to other opioids. When long-term treatment is suddenly terminated, symptoms of a withdrawal syndrome can occur (see also Section 4.2). These symptoms include mental symptoms such as agitation, anxiety, irritation, depression and/or vegetative symptoms such as sweating, abdominal cramps, vomiting, circulatory failure etc.

With medicinal products that act on the CNS, there is essentially the risk of abuse. Before prescribing Pethidine-hameln 50 mg/ml to patients who are or have been dependent on alcohol or pharmaceuticals or who have a tendency to abuse of prescription medications, the indication should be carefully checked and administration of Pethidine-hameln 50 mg/ml closely monitored.

There have been reports of fibrous myopathy following repeated i.m. injection.

Directions for treatment

With concomitant use of centrally suppressant medicinal products such as morphine, barbiturates or benzodiazepines there is an increased risk of respiratory depression which may prove fatal.

Take special care if there is a history of seizures.

In cases of renal dysfunction, intervals between doses should be extended and/or the dose reduced as otherwise seizures may occur due to accumulation of the metabolite norpethidine. In cases of epilepsy, Pethidine-hameln 50 mg/ml should only be administered together with an anticonvulsant.

Following i.v. injection respiratory depression may be more common and more severe.

Excitatory effects on the central nervous system (tremor, involuntary muscle spasms etc.) occur more frequently following parenteral injection and at a higher dose.

In elderly patients, even at the recommended dose, critical hypotension can occur with i.v. injection.

Using Pethidine-hameln 50 mg/ml may produce positive results in dope tests. Using Pethidine-hameln 50 mg/ml as a doping agent may also damage health.

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, i.e. it is almost "sodium-free".

4.5 Interactions with other medicinal products and other interactions

Plasma levels of the metabolite norpethidine may be increased by ritonavir so take care with concomitant use.

The hepatic metabolism of pethidine may be enhanced by phenytoin. Concomitant administration may lead to a reduced half-life and bioavailability of pethidine and a raised level of norpethidine so take care with concomitant use.

Cimetidine reduces the clearance and distribution volume of pethidine as well as formation of the metabolite norpethidine so take care with concomitant use.

Administering Pethidine-hameln 50 mg/ml and ingesting alcohol or centrally suppressant medicinal products (including barbiturates) results in a mutual enhancement and prolongation of the effects on the central nervous system (e.g. sedation and respiratory depression) so take care with concomitant use.

Concomitant use of pethidine and phenothiazines can increase the risk of hypotension.

Using Pethidine-hameln 50 mg/ml and long-term therapy with phenobarbital results in increased metabolism of pethidine. An increased risk of side effects cannot be ruled out.

Using pethidine together with partial opioid-receptor antagonists (pentazocine, nalbuphine and buprenorphine) can result in a reduced analgesic effect and lead to symptoms of withdrawal due to the competitive receptor antagonism.

Take care when combined with other strong-acting analgesics and anticonvulsants.

There have been reports of interactions leading to potentially fatal effects on the central nervous system, respiration and circulation with pethidine in cases where patients have previously been treated with MAO inhibitors within 14 days prior to administering the opioid. There have been reports of a serotonin syndrome with agitation, hyperthermia, diarrhoea, tachycardia, sweating, tremor and (pre-)syncope and a condition similar to opioid overdose with coma, severe respiratory depression and hypotension.

4.6 Pregnancy and lactation

Pregnancy

Using Pethidine-hameln 50 mg/ml during pregnancy, especially in the first trimester, and during the birth is not recommended as there is insufficient empirical data available. To date there have been no reported signs of any increased risk of congenital defects in humans.

Chronic use of pethidine is to be avoided throughout pregnancy as it may lead to foetal dependency and postpartum withdrawal symptoms.

During the birth, pethidine should be administered only by intramuscular injection at the lowest possible dose. Pethidine does not impair the normal contraction of the uterus.

After administering pethidine during the birth
- it may cause respiratory depression in the neonate as pethidine crosses the placenta (this effect depends on the dose and time),
- there have been reports of impaired behaviour and EEG changes in the neonate for up to six days postpartum and
- the ability to survive of at-risk infants may be further impaired.

The neonate must therefore be monitored until no further major impairment of breathing is to be expected (and for at least 6 hours). Depending on the clinical profile (especially mindful of the breathing problems postpartum) it is recommended administering opiate antagonists (e.g. naxolone) to the neonate.

Lactation

Pethidine and its metabolite norpethidine pass into breast milk. As severe side effects may occur in the nursing infant, the benefit of breastfeeding to the infant must be weighed against the benefit of the treatment for the mother and a decision taken over whether to terminate breastfeeding or treatment with pethidine.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

The patient must be informed that they are no longer able to drive and use machines whilst taking Pethidine-hameln 50 mg/ml due to impaired concentration and confusion.

4.8 Adverse effects

Very common: ≥1/10;

Common: ≥1/100, <1/10;

Occasionally: ≥1/1000, <1/100;

Rarely: ≥1/10 000, <1/1000;

Very rarely: <1/10 000;

Unknown: Incidence cannot be assessed based on available data.

Disorders of the immune system

Incidence unknown

Hypersensitivity reactions (anaphylaxia, possibly ranging through to potentially fatal shock).

Hypotension and/or tachycardia, flushing, sweating and pruritus due to release of histamine.

Psychiatric disorders

Common

Confusion, mood changes (mostly euphoria, occasionally dysphoria), changes in cognitive and sensory capacity (e.g. ability to make decisions as well as perception problems). This may also include states of excitation, mania, hallucinations etc. [1])

Incidence unknown

Disorientation, delirium, dependency on prescription drugs, withdrawal syndrome.

Disorders of the nervous system

Common

Sedation, dizziness.

Incidence unknown

Tremor, involuntary muscle movements, seizures (especially at higher doses, in patients with impaired renal function and in patients with [e.g. drug-induced] increased tendency to convulsions).

Eye disorders

Incidence unknown

Miosis (especially following intravenous administration).

Cardiac disorders

Incidence unknown

Tachycardia, bradycardia.

Vascular disorders

Incidence unknown

Hypotensive circulatory reactions.

Disorders of the airways, thorax and mediastinum

Common

Respiratory depression. [2])

Incidence unknown

Bronchospasm, hiccough (both especially following rapid intravenous administration).

Disorders of the gastrointestinal tract

Incidence unknown

Nausea, vomiting (both especially following rapid intravenous administration).

Obstipation (due to reduced tone in the smooth muscles in the gastrointestinal area especially with prolonged use), dry mouth.

Disorders of the liver and gall bladder

Incidence unknown

Contraction of the gall ducts.

Disorders of the kidneys and urinary tract

Incidence unknown

Micturition problems (due to reduced tone in the smooth muscles in the urinary tract area especially with prolonged use).

General disorders and symptoms at the administration site

Incidence unknown

Tachyphylaxis.

With i.v. injection: pain, red skin and wheals along the affected vein.

With i.m. injection: muscle necrosis, nerve damage.

---

[1]) The diverse psychiatric side effects differ in severity and type between individuals (depending on personality and length of medication).

[2]) In equal analgesic doses pethidine causes roughly the same degree of respiratory depression as morphine. This can lead to a rise in CO_2 concentration with subsequent rise in cerebral pressure so Pethidine-hameln 50 mg/ml should not be used with raised intracranial pressure. See Section 4.4.

4.9 Overdose

Lethal dose of pethidine in adults not addicted to drugs is approximately 1 g.

The risk of overdose is more common in elderly people, people that are debilitated and people suffering from increased intracranial pressure.

Symptoms: The symptoms of pethidine poisoning are very similar to symptoms of morphine poisoning. In cases of serious overdose respiratory depression occurs (decrease in respiratory rate and/or tidal volume, Cheyne-Stokes respiration), somnolence progressing to stupor or coma, skeletal muscle flaccidity, cold and clammy skin and sometimes bradycardia and hypotension. In severe overdosage - especially by intravenous injection - apnea, circulatory collapse, cardiac arrest and death may occur.

Treatment: Primary attention should be given to the re-establishment of adequate respiratory exchange through provision of a patent airway and institution of assisted or controlled ventilation. Oxygen, intravenous infusion fluids, vasopressors and other supportive measures should be employed as indicated.

Specific antidote is naloxone: start with an initial dose of 0.4 mg/kg for adults or 0.01 mg/kg for children by slow intravenous injection, then increase the dose carefully until respiratory exchange is re-established. Sometimes a continuous intravenous infusion may be required. Naloxone must be administered cautiously as the duration of effect is shorter than that of pethidine. It should not be used in the absence of clinically significant respiratory or cardiovascular depression. Simultaneously with the use of naloxone complementary measures to recover respiratory function should be taken.

Further measures are
- with oral use: primary toxin removal through gastric lavage and reducing absorption by administering medicated charcoal.

In severe cases it is necessary to closely monitor renal function, blood pH (acidosis) and electrolyte balance to adjust if indicated. Patients should be monitored closely to prevent pulmonary edema.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: analgesics, opioids, phenylpiperidine derivative,

ATC code: N02AB02.

Pethidine is a phenylpiperidine derivative with opiate agonist properties. It displays a pronounced affinity to μ receptors and slight affinity to delta and kappa receptors. Pethidine has a strong analgesic, sedative and respiratory depressive effect. It lowers blood pressure and raises heart rate.

5.2 Pharmacokinetic properties

Following intravenous administration of 25 mg pethidine hydrochloride maximum plasma levels of 100-200 ng/ml have been achieved within 15 minutes with comparable maximum plasma levels following intramuscular administration. The absorption half-life was 7-18 min and the bioavailability was 93-98%.

When administered orally the absorption half-life was 11-60 min. After a dose of 100 mg pethidine hydrochloride a C_{max} of 170 ng/ml was recorded after 1-2 hours. With this method of administration, due to the pronounced first-pass effect during initial passage through the liver, bioavailability was only between 48-63%. C_{max} for the key metabolite norpethidine was achieved 2-8 hours after the maximum pethidine concentration. Following oral administration of 1.6 mg pethidine hydrochloride per kg body weight it was 102 ng/ml. Norpethidine levels remained plateaued at a maximum for several hours and then slowly fell.

Plasma-protein binding of pethidine is between 37-73%.

Key metabolites of pethidine are pharmacologically active norpethidine and carbonic acids resulting from hydrolysis of pethidine and norpethidine which are mostly excreted in conjugated form. Other metabolites occurring in smaller quantities are pethidine-N-oxide, 4-hydroxypethidine, norpethidine-N-oxide and N-hydroxynorpethidine.

A plasma half-life of 3.2-8 hours has been measured for pethidine, compared to 8-12 hours for norpethidine.

Pethidine and its metabolites are largely excreted via the kidneys. 65.4% of the dose has been measured in 24-hour urine.

In 24-hour urine, 5-10% pethidine, 7-13% norpethidine, 5-7% free pethidinic acid, 13% pethidinic acid glucuronide, 4-10.5% norpethidinic acid and 16% norpethidinic acid glucuronide were detected.

With renal dysfunction, norpethidine can accumulate and cause severe side effects (seizures).

Pethidine crosses the placenta almost unhindered and also passes into breast milk.

In neonates a plasma half-life of 6.5-39 hours has been measured for pethidine which was 2-7 times more than with adults.

5.3 Preclinical safety data

a) Acute toxicity

LD_{50} in mice is between 165 and 193 mg/kg body weight, in rats between 167 and 240 mg/kg body weight and in rabbits between 380 and 660 mg/kg body weight (see also Section 4.9).

b) Chronic toxicity

See Section 4.6 and Section 4.8.

c) Mutagenic and carcinogenic potential

There are no studies available to detect gene mutations. In-vivo studies produced clear signs of chromosome-breaking properties of pethidine. There is therefore a suspected mutagenic effect in humans.

There are no long-term studies into carcinogenic potential in animals.

d) Reproductive toxicity

Deformities of the skull (cranioschisis) have occurred from the lowest tested dose of 127 mg/kg body weight with a single injection of pethidine during early gestation in hamsters.

Empirical data in humans to date with approx. 270 pregnancies with exposure during the first trimester have produced no evidence of any teratogenic risk. A possible link with the onset of inguinal hernias cannot be ruled out.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Sodium hydroxide solution

Water for injection

6.2 Incompatibilities

Pethidine-hameln 50 mg/ml should not be mixed with other medicinal products except for isotonic sodium chloride solution.

6.3 Shelf life

36 months from manufacturing date.

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 30°C. Do not freeze.

Keep the ampoules in the outer carton in order to protect from light.

6.5 Nature and contents of container

Colourless glass, type I containing 2 ml solution. Box of 10 ampoules x 2 ml.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Storage and handling of Pethidine-hameln should follow the German laws.

6.7 Specification: In house

Inform your doctor in case of any undesirable effects occuring related to drug use.

Keep out of reach of children!

7. MANUFACTURER

Siegfried Hameln GmbH
Langes Feld 13
31789 Hameln, Germany

8. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Binh Viet Duc Co., Ltd (BIVID CO., LTD)
62/36 Truong Cong Dinh St., Ward 14
Tan Binh Dist., Ho Chi Minh City, Vietnam