

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Mialgin 100 mg/2 ml soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

2 ml soluție injectabilă (o fiolă) conțin clorhidrat de petidină 100 mg.

Excipient cu efect cunoscut: sodiu 0,27 mmol/2 ml.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul durerilor acute, de intensitate moderată până la severă și/sau rebele la alte antialgice, cum sunt: colici (în asociere cu antispastice), infarct miocardic acut, dureri postoperatorii, dureri obstetricale post-partum (în special în prezența contracțiilor uterine cu excepția celor din travaliu) (vezi pct. 4.4 și 4.6).

De asemenea, este utilizat ca medicație preoperatorie și adjuvant în anestezia generală.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți:

Analgezie: Doza recomandată este de 25-100 mg clorhidrat de petidină (0,5-2 ml soluție injectabilă Mialgin 100 mg/2 ml), administrată intramuscular sau subcutanat sau de 25-50 mg clorhidrat de petidină (0,5-1 ml soluție injectabilă Mialgin 100 mg/2 ml), administrată intravenos lent, repetat la minim 4 ore. Administrarea intravenoasă se face sub formă de perfuzie: Mialgin 100 mg/2 ml se diluează cu 125 ml soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 0,9% și se administrează pe parcursul a 15 minute.

Analgezie obstetricală: Doza recomandată este de 50-100 mg clorhidrat de petidină (1-2 ml soluție injectabilă Mialgin 100 mg/2 ml), administrată intramuscular sau subcutanat, imediat ce contracțiile se succed la intervale regulate; la nevoie, doza se poate repeta după 1-3 ore până la doza maximă recomandată de 400 mg clorhidrat de petidină (8 ml soluție injectabilă Mialgin 100 mg/2 ml) pe zi.

Medicație preoperatorie: Doza recomandată este de 25-100 mg clorhidrat de petidină (0,5-2 ml soluție injectabilă Mialgin 100 mg/2 ml), administrată intramuscular sau subcutanat, cu aproximativ o oră înaintea intervenției chirurgicale;

Adjuvant în anestezia generală: Doza recomandată este de 10-25 mg clorhidrat de petidină (0,2-0,5 ml soluție injectabilă Mialgin 100 mg/2 ml), administrată intravenos lent.

Doze maxime recomandate

Doza maximă recomandată este de 100 mg clorhidrat de petidină (2 ml soluție injectabilă Mialgin 100 mg/2 ml) pentru o doză și de 600 mg clorhidrat de petidină (12 ml soluție injectabilă Mialgin 100 mg/2 ml) pe zi.

Copii și adolescenți cu vârsta sub 16 ani:

Siguranța și eficacitatea petidinei la copii și adolescenți cu vârsta sub 16 ani nu au fost stabilite.

Pacienți cu insuficiență renală sau hepatică și pacienți vârstnici:

În cazul acestor categorii de pacienți, doza zilnică trebuie redusă (vezi pct. 4.4).

Mod de administrare

Administrarea intravenoasă trebuie efectuată lent, preferabil după diluare, pentru a reduce riscul apariției reacțiilor adverse grave respiratorii sau cardiovasculare.

Injectarea intramusculară trebuie efectuată la nivelul unui mușchi mare.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Copii și adolescenți cu vârsta sub 16 ani.

Deprimare respiratorie, boală obstructivă respiratorie, astm acut.

Pacienți cu insuficiență renală severă sau insuficiență hepatică severă.

Intoxicație alcoolică acută și *delirium tremens*.

Stări convulsive și *status epilepticus*.

Tratament concomitent cu inhibitori de monoaminooxidază (IMAO) și nici mai devreme de 14 zile de la terminarea unui asemenea tratament (vezi pct. 4.5).

Pacienți cu tahicardie supraventriculară.

Pacienți cu feocromocitom, deoarece poate conduce la apariția crizelor hipertensive.

Pacienți cu acidoză diabetică, cu risc mare de comă.

Traumatisme craniene și hipertensiune intracraniană.

Sarcina și alăptarea.

Conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Clorhidratul de petidină nu trebuie utilizat în tratamentul durerii cronice. Clorhidratul de petidină trebuie administrat numai în tratamentul episoadelor acute de durere moderată până la severă, pentru a preveni reacțiile adverse determinate de acumularea metabolitului său activ, norpetidina.

Sindromul serotoninergic

Deoarece există riscul apariției sindromului serotoninergic, petidina nu trebuie utilizată concomitent cu medicamente serotoninergice (vezi pct. 4.5).

Dependența medicamentoasă și sevrăjul

Clorhidratul de petidină este un stupefiant care poate determina toxicomanie: dependență fizică și psihică, precum și toleranță în cazul administrării de doze repetate, care pot duce la abuz medicamentos. Clorhidratul de petidină trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de alcoolism cronic și alte dependențe medicamentoase.

Tratamentul cu clorhidrat de petidină se va face sub strictă supraveghere medicală, avându-se în vedere în situații de urgență, utilizarea anticonvulsivantelor și a unui antagonist (naloxona).

Clorhidratul de petidină nu trebuie administrat timp îndelungat, din cauza toxicității metabolitului său activ, norpetidina.

Întreruperea bruscă a tratamentului cu clorhidrat de petidină după o administrare îndelungată, poate determina sindrom de întrerupere.

Simptomele sindromului de sevraj includ: căscat, midriază, lăcrimare, rinoree, transpirații, deshidratare, pierdere în greutate, hipertermie, frisoane, tahicardie, polipnee, creșterea tensiunii arteriale, astenie, anxietate, neliniște, iritabilitate, insomnie, dureri de cap, anorexie, greață, vărsături, diaree, crampe abdominale, contracții musculare, mialgie, dureri articulare. Pentru a preveni sindromul de întrerupere, tratamentul trebuie întrerupt treptat, prin scăderea progresivă, în timp, a dozelor administrate.

În următoarele situații se recomandă administrarea cu prudență a clorhidratului de petidină, înjumătățirea dozelor și monitorizarea pacienților cu:

- leziuni craniene sau presiune intracraniană crescută (în cazul în care deprimarea respiratorie apare după administrarea de petidină, poate avea loc o creștere a presiunii intracraniene),
- insuficiență respiratorie,
- tahicardie supraventriculară, din cauza unei posibile acțiuni vagolitice,
- scăderea gradului de conștiență (vigilență),
- antecedente de tulburări convulsive,
- hipotirodism (analgizicele opioide pot scădea producția de tireotropină din hipotalamus), hipertiroidism,
- insuficiență hepatică sau renală (din cauza acumulării petidinei și/sau a metabolitului acesteia) (vezi pct. 4.2),
- insuficiență corticosuprarenaliană (analgizicele opioide pot scădea producția de cortizol),
- șoc hipovolemic sau hemoragic,
- adenom de prostată sau stricturi uretrale (din cauza riscului de retenție urinară),
- pacienți vârstnici (risc de retenție urinară),
- hipotensiune arterială,
- abdomen acut (administrarea clorhidratului de petidină sau a altor substanțe înrudite poate masca diagnosticarea sau evoluția clinică la pacienții cu abdomen acut),
- afecțiuni intestinale inflamatorii și obstructive,
- miastenia gravis.

Asocierea cu deprimante ale SNC:

- Riscurile generate de utilizarea concomitentă de opioide și benzodiazepine:
Utilizarea concomitentă de opioide, inclusiv clorhidratul de petidină, cu benzodiazepine poate duce la sedare, deprimare respiratorie, comă și deces. Datorită acestor riscuri, prescrierea concomitentă a opioidelor și benzodiazepinelor este rezervată pentru utilizarea la pacienții pentru care opțiunile de tratament alternative sunt inadecvate. În cazul în care se ia decizia de a prescrie clorhidratul de petidină concomitent cu benzodiazepine, se vor prescrie cele mai mici doze eficiente și o durată minimă de utilizare concomitentă, și pacienții vor fi monitorizați îndeaproape în ceea ce privește semnele și simptomele de sedare și deprimare respiratorie (vezi pct. 4.5).
- Riscurile generate de utilizarea concomitentă de opioide și alcool:
Utilizarea concomitentă de opioide, inclusiv clorhidratul de petidină, cu alcool poate duce la sedare, deprimare respiratorie, comă și deces. Nu se recomandă utilizarea concomitentă cu alcool. (vezi pct. 4.5).
- Când clorhidratul de petidină este utilizat în asociere cu alte deprimante ale SNC, cum sunt analgezicele de tip morfinic, barbituricele, există un risc crescut de deprimare respiratorie, care poate fi letală (vezi pct. 4.5).

În cazul administrării subcutanate există riscul de necroză tisulară.

A fost observată apariția miopatiei fibroase după injectarea repetată a clorhidratului de petidină intramuscular.

La administrarea parenterală trebuie ținut cont de:

- deprimare respiratorie poate apărea mai frecvent și se poate manifesta mai sever la administrarea intravenoasă (vezi pct. 4.8);
- efectele excitării SNC: tremor, mișcări musculare involuntare (de exemplu spasme musculare, mioclonii), convulsii; sunt mai frecvente după administrarea parenterală și de doze mari;
- la pacienții vârstnici cărora li s-a administrat clorhidrat de petidină parenteral, hipotensiunea arterială poate fi severă, chiar și la dozele recomandate.

Clorhidratul de petidină trebuie utilizat cu precauție la pacienții vârstnici; este recomandabilă o reducere a dozelor (vezi pct. 4.2).

Copiii mamelor opioid-dependentă pot prezenta la naștere simptome de sevraj.

Sportivi

Nu se recomandă administrarea la sportivi, deoarece Mialgin poate determina pozitivarea testelor antidoping.

Excipienți

Acest medicament conține sodiu <1 mmol (23 mg) pe fiolă, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Asocieri contraindicate

IMAO (de exemplu moclobemid, selegilină, rasagilină): la pacienții tratați cu IMAO în paralel cu petidina, sau la care administrarea IMAO a fost întreruptă cu maxim 14 zile înainte de administrarea petidinei, poate să apară sindrom serotoninergic, manifestat prin agitație, hipertermie, diaree, tahicardie, transpirații, tremor și afectarea stării de conștiință. A fost, de asemenea, raportat și un alt sindrom, similar supradozajului cu opioide (comă, deprimare respiratorie severă și hipotensiune arterială). Aceste reacții pot fi letale.

Rasagilina – nu trebuie administrată concomitent și nici la un interval de timp mai mic de 2 săptămâni deoarece asocierea are risc de toxicitate cumulată asupra sistemului nervos central.

Asocierea petidinei cu medicamente serotoninergice precum (medicamente din clasa inhibitorilor selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) sau a inhibitorilor neselectivi ai recaptării serotoninei (INRS) și cu sunătoare (*Hypericum perforatum*) poate provoca apariția sindromului serotoninergic.

Asocieri nerecomandate

Alcool etilic: Utilizarea concomitentă de alcool și opioide crește riscul de sedare, deprimare respiratorie, comă și deces datorită efectului deprimant SNC aditiv. (vezi pct. 4.4).

Se recomandă evitarea consumului de băuturi alcoolice sau medicamente care conțin alcool etilic. Alterarea vigilenței poate afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Asocieri care trebuie avute în vedere

- Alți derivați morfinici (analgezice și antitusive), antidepressive sedative, antihistaminice H1 sedative, barbiturice, benzodiazepine, anxiolitice hipnotice, neuroleptice, metadonă, clonidină: cresc efectul de deprimare centrală. Pot să apară deprimare respiratorie, hipotensiune arterială, sedare profundă sau comă. Utilizarea concomitentă de benzodiazepine și opioide crește riscul de sedare, deprimare respiratorie, comă și deces datorită efectului deprimant SNC aditiv. Limitați dozele și durata administrării concomitente a benzodiazepinelor și opioidelor. (vezi pct. 4.4). Administrarea cu deprimante ale SNC și barbiturice poate avea ca rezultat scăderea nivelului de conștiință sau deprimare respiratorie datorită efectelor aditive, prin urmare, este necesară precauție atunci când sunt utilizate concomitent. (vezi pct. 4.4). Alterarea vigilenței poate afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.
- Agoniști-antagoniști morfinici: utilizarea petidinei în asociere cu agoniști-antagoniști morfinici (buprenorfină, nalbufină, pentazocină) poate duce la scăderea efectului analgezic și sindrom de sevraj, din cauza blocării competitive a receptorilor.

- Ritonavir: concentrația plasmatică a metabolitului norpetidină poate fi crescută de către ritonavir. Astfel se recomandă precauție atunci când sunt utilizate concomitent.
- Fenitoina: metabolismul hepatic al petidinei poate fi accentuat de către fenitoină. Administrarea concomitentă poate determina o reducere a timpului de înjumătățire și a biodisponibilității clorhidratului de petidină și are loc o creștere a concentrației de norpetidină. Astfel se recomandă precauție atunci când sunt utilizate concomitent.
- Cimetidina: reduce clearance-ul și volumul de distribuție a clorhidratului de petidină și de asemenea, formarea metabolitului norpetidina. Astfel se recomandă precauție la administrarea concomitentă.
- Fenotiazina: administrarea concomitentă a clorhidratului de petidină și a fenotiazinei poate crește riscul de hipotensiune arterială

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele privind utilizarea petidinei la femeile gravide sunt foarte limitate.

Nu există suficiente date pentru a evalua eventuale malformații fetale determinate de administrarea de clorhidrat de petidină în timpul sarcinii.

Deoarece clorhidratul de petidină străbate bariera feto-placentară, administrarea sa în timpul travaliului determină la făt scăderea semnificativă a frecvenței cardiace, iar la nou-născut poate determina deprimare respiratorie, scăderea frecvenței cardiace și deprimarea funcției neurocomportamentale, inclusiv dificultate la supt. În plus, metabolitul activ al clorhidratului de petidină (norpetidina), se acumulează la făt din cauza timpului crescut de înjumătățire plasmatică. Acumularea depinde de doza totală administrată în timpul travaliului și de intervalul dintre administrări.

De aceea, Mialgin nu trebuie administrat în timpul sarcinii și al travaliului.

Alăptarea

Mialgin 100 mg/2 ml este contraindicat femeilor care alăptează, deoarece se elimină în laptele matern. S-au raportat cazuri de hipotonie musculară și pauze respiratorii la sugarii alăptați la sân, ale căror mame au utilizat derivați morfinici în doze mai mari decât dozele terapeutice recomandate.

Din cauza posibilității de apariție de reacții adverse grave la sugari, trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/opriți tratamentul cu clorhidrat de petidină, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

În timpul tratamentului cu Mialgin 100 mg/2 ml, este contraindicată conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor, din cauza afectării stării de vigilență și apariției amețelilor.

4.8 Reacții adverse

Tulburări ale sistemului imunitar:

Reacții de hipersensibilitate: anafilaxie, inclusiv șoc anafilactic.

Hipotensiune arterială și/sau tahicardie, înroșirea feței, transpirații și prurit ca urmare a eliberării de histamină.

Tulburări psihice:

Dezorientare, confuzie, delir, halucinații, schimbări ale dispoziției (euforie, disforie), agitație, insomnie.

Coșmaruri, în special la vârstnici.

Tulburări ale sistemului nervos:

Sedare, amețeli, tremor, mișcări musculare involuntare (spasme musculare, mioclonii), convulsii (vezi pct. 4.3), senzație de slăbiciune, cefalee, creșterea tensiunii intracraniene cu posibilitatea agravării tulburărilor cerebrale preexistente, tulburări vizuale.

Tulburări cardiace:

Infarct miocardic (în contextul sindromului Kounis), tahicardie, bradicardie, sincopă.

Tulburări vasculare:

Hipotensiune arterială (vezi pct. 4.4).

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:

Deprimare respiratorie (vezi pct. 4.3).

Tulburări gastro-intestinale:

Greață, vărsături, constipație, xerostomie.

Tulburări hepatobiliare:

Colici biliare.

Tulburări renale și ale căilor urinare:

Retenție urinară (mai ales în adenom de prostată sau stricturi uretrale), efect antidiuretic.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare: durere la locul administrării, urticarie, erupție cutanată sau roșeață care se poate extinde de-a lungul traiectului venos după administrare intravenoasă, în caz de injecții repetate, flebită după injecții intravenoase. Iritație locală și indurație după administrarea subcutanată. Necroză musculară, leziuni ale nervilor după administrare intramusculară. Miopatie fibroasă după injectarea intramusculară repetată, în contextul abuzului medicamentos.

Pot să apară dependență fizică și psihică după administrarea de doze terapeutice în 1-2 săptămâni; cazuri de dependență se pot observa și după 2-3 zile de tratament (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>

4.9 Supradozaj

Simptomatologie

Simptomele supradozajului sunt: deprimare respiratorie (scăderea frecvenței respiratorii, respirație Cheyne - Stokes, cianoză), somnolență extremă cu evoluție spre stupor sau comă, mioză, musculatură flască, lipsă de coordonare a mișcărilor, tegumente umede și reci, hipotermie, uneori bradicardie și hipotensiune arterială. În cazuri severe sau în cazul administrării intravenoase, pot să apară: apnee, colaps circulator, stop cardiac și chiar deces. Somnolența este un semn precoce al apariției deprimării respiratorii.

Abordare terapeutică

Tratamentul supradozajului: trebuie instituite, după cum este necesar, ventilație asistată și controlată, precum și alte măsuri suportive, resuscitare cardio-respiratorie. Antidotul specific deprimării respiratorii (determinate de supradozaj sau sensibilitate neobișnuită la narcotice, inclusiv petidină) este naloxona. Naloxona nu trebuie administrată în absența semnelor clinice semnificative de deprimare cardio-respiratorie.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: sistemul nervos, analgezice, alcaloizi naturali din opiu, derivați de fenilpiperidină, codul ATC: N02AB02.

Clorhidratul de petidină este un analgezic central de tip morfinic, ce acționează ca agonist pe receptorii μ opioizi.

Principalele efecte terapeutice sunt analgezia și sedarea. Efectul sedativ este mai puternic decât al morfinei. La doze echianalgezice de morfină, clorhidratul de petidină este mai puțin spastic, efectul constipant este redus, nu are efect antitusiv și nu modifică contracțiile uterine în timpul travaliului. Administrarea parenterală a unei doze de 60-80 mg clorhidrat de petidină determină un efect analgezic echivalent cu cel obținut după administrarea unei doze de 10 mg morfină.

Norpetidina, principalul metabolit activ al petidinei, este de două ori mai puternic din punct de vedere al analgeziei.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Absorția după administrare intramusculară este variabilă.

Distribuție

Clorhidratul de petidină se leagă de proteinele plasmatică în proporție de 60%. Se distribuie rapid în țesuturile bine vascularizate. Volumul de distribuție este cuprins între 2,8 - 4,7 l/Kg.

Metabolizare

Clorhidratul de petidină este metabolizat hepatic prin hidrolizare la acid petidinic sau demetilare la norpetidină și hidrolizare la acid norpetidinic, urmate de glucuroconjugare parțială.

Norpetidina este un metabolit activ, iar acumularea sa plasmatică poate determina toxicitate.

Timpul de înjumătățire plasmatică al petidinei este de 3,6 ore la subiecții sănătoși.

Norpetidina se elimină mult mai greu - timpul de înjumătățire plasmatică este de aproximativ 8 ore.

Petidina și norpetidina se distribuie în lichidul cerebrospinal. Petidina traversează placenta și se elimină în laptele matern.

Eliminare

Eliminarea petidinei și a metabolizilor se face pe cale renală. Excreția urinară a petidinei și norpetidinei este crescută de acidifierea urinei. La valori uzuale ale pH-ului urinar sau la valori alcaline ale pH-ului urinar, petidina se excretă slab, sub formă nemodificată.

Eliminarea este lentă la pacienții cirofici și cu insuficiență renală. Excreția norpetidinei este întârziată în caz de insuficiență renală.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu sunt disponibile.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu

Apă pentru preparate injectabile.

6.2 Incompatibilități

Clorhidratul de petidină nu se amestecă cu soluții alcaline, iod, săruri de iod, tiopental sodic, barbiturice, heparină sodică, unele sulfamide, meticilină, aminofilină, nitrofurantoin sodic, fenitoină sodică, cefoperazonă sodică, mezlocilină sodică, nafcilină sodică, aciclovir sodic, imipenem, furosemid, idarubicină.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 5 fiole din sticlă incoloră a câte 2 ml soluție injectabilă.

Cutie cu 10 fiole din sticlă incoloră a câte 2 ml soluție injectabilă.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ZENTIVA S.A.

B-dul Theodor Pallady nr. 50

Sector 3, 032266 București, România

Tel.: + 40 21 304 75 97

Fax: +40 21 34 54 004

zentivaro@zentiva.com

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

11708/2019/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Aprilie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2019