

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Petidina cloridrato S.A.L.F. 100 mg/2 ml soluzione iniettabile.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni fiala contiene:

Principio attivo: Petidina cloridrato 100 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Dolori di intensità da moderata a grave di varia natura, in particolare il dolore postoperatorio, il dolore neoplastico e il dolore da travaglio di parto, anche in pazienti con pre-eclampsia e eclampsia. Preanestesia, solo nei soggetti adulti, per mantenere uno stato basale di narcosi.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Analgesia

Adulti

La petidina è somministrata per via intramuscolare o sottocutanea alla dose di 25-100 mg o per infusione endovenosa lenta alla dose di 25-50 mg.

Bambini

La petidina è somministrata per via intramuscolare alla dose di 0,5-2 mg/kg.

Uso in ostetricia

La petidina è somministrata per via intramuscolare o sottocutanea alla dose di 50-100 mg appena le contrazioni iniziano ad avere un intervallo regolare. La somministrazione può essere ripetuta dopo 1-3 ore, se necessario.

Preanestesia

La petidina è somministrata negli adulti alla dose di 50-100 mg di farmaco un'ora prima dell'operazione.

Il dosaggio deve essere opportunamente ridotto in caso di:

- **soggetti che ricevono anche altri farmaci depressori del SNC ed in particolare altri oppiacei naturali, sintetici o semisintetici;**
- **anziani e soggetti debilitati;**
- **insufficienza renale, ipertrofia prostatica o restringimento uretrale, ipovolemia.**

La soluzione deve essere limpida, incolore e priva di particelle visibili. Soluzioni eventualmente colorate non devono essere utilizzate.

La fiala serve per una sola ed ininterrotta somministrazione e l'eventuale residuo non può essere utilizzato.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad altre sostanze strettamente correlate da un punto di vista chimico e/o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Gravidanza (eccetto in corso di travaglio di parto) e allattamento.

Depressione respiratoria.

Aumento della pressione endocranica.

Asma bronchiale acuta.

Tachicardia sopraventricolare.

Feocromocitoma.

Stati convulsivi.

Uso concomitante di IMAO (la terapia con IMAO deve essere interrotta almeno 15 giorni prima di iniziare un trattamento con petidina).

Alcolismo acuto o delirium tremens.

Acidosi diabetica con rischio di coma.

Grave disfunzione epatica.

Insufficienza renale grave.

Stati di depressione del sistema nervoso centrale, in particolare quelli indotti da altri farmaci come ipnotici, sedativi, tranquillanti, ecc.

Ipotiroidismo.

Morbo di Addison.

Addome acuto e ileo paralitico.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Avvertenze

La somministrazione di petidina, specie se prolungata, determina la comparsa di tolleranza e dipendenza.

La tolleranza all'effetto analgesico si presenta come riduzione progressiva dell'efficacia e della durata dell'analgesia e comporta, come conseguenza, un aumento del dosaggio. La tolleranza all'inibizione dei centri del respiro si sviluppa parallelamente, per cui l'aggiustamento del dosaggio non comporta il rischio di una depressione respiratoria. Contemporaneamente alla tolleranza, con lo stesso meccanismo d'azione, si sviluppa la dipendenza: l'interruzione della somministrazione determina sintomi speculari rispetto agli effetti del farmaco: iperalgesia e dolorabilità diffusa, diarrea, midriasi, ipertensione, brividi di freddo, ecc. Questi sintomi nel loro insieme costituiscono la "sindrome di astinenza", la cui comparsa dimostra l'avvenuto sviluppo della dipendenza.

I sintomi dell'astinenza includono, con intensità variabile, irrequietezza, sbadigli, midriasi, lacrimazione, rinorrea, sudorazione e orripilazione, comparsa di fascicolazioni e spasmi muscolari, dolori addominali e alle gambe, lombalgia, cefalea, starnuti, debolezza, ansia, irritabilità, alterazioni del sonno o insonnia, agitazione, anoressia, nausea, vomito, diarrea, disidratazione, perdita di peso, tachicardia, tachipnea, ipertensione, febbre e disturbi vasomotori.

Tolleranza e dipendenza si sviluppano molto lentamente in clinica, se il farmaco viene somministrato per prevenire l'insorgenza del dolore e non al bisogno. I meccanismi della tossicodipendenza con il "*craving*" (tossicomania) da oppiacei presuppongono una fase di autosomministrazione, cioè schemi posologici e motivazioni diversi da quelli previsti per il controllo del dolore cronico in clinica. Per cui sono rari i casi di tolleranza di grado elevato e di comportamenti compulsivi di appetizione del farmaco che, se presenti, presuppongono un intervento specialistico.

Anche l'eventuale fase di interruzione della terapia con oppiacei, da attuarsi con gradualità, non si accompagna in clinica a complicanze comportamentali; sempre che la causa algogena sia stata rimossa.

Peraltro il rischio di dipendenza esiste, per cui la petidina non deve essere utilizzata negli stati dolorosi sensibili ad analgesici meno potenti o nei pazienti che non siano sotto stretta sorveglianza medica.

Precauzioni di impiego

Neonati e bambini sono più suscettibili a depressione respiratoria, poiché, a causa della capacità metabolica ridotta, si può determinare un accumulo dei metaboliti di petidina.

Somministrare con cautela nei pazienti affetti da:

- affezioni organiche cerebrali;
 - affezioni polmonari croniche (particolarmente se accompagnate da ipersecrezione bronchiale)
- e comunque in tutte le condizioni ostruttive delle vie respiratorie e nei pazienti con ridotta riserva ventilatoria (come in caso di cifoscoliosi ed obesità);
- mixedema;
 - stati ipotensivi gravi e shock;
 - coliche biliari e in seguito a chirurgia dei dotti biliari o urinari;
 - rallentamento del transito intestinale e affezioni intestinali di tipo infiammatorio o ostruttivo;
 - epatopatie acute e croniche;
 - nefropatie croniche;
 - affezioni cardiovascolari e aritmie.

Rischio associato all'uso concomitante di medicinali sedativi quali ad esempio benzodiazepine o medicinali correlati:

L'uso concomitante di Petidina cloridrato S.A.L.F. e medicinali sedativi, quali ad esempio benzodiazepine o relativi medicinali, può indurre sedazione, depressione respiratoria, coma e morte.

A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante di questi medicinali sedativi deve essere riservata a pazienti per i quali non sono possibili opzioni alternative di trattamento.

Se si decide di prescrivere Petidina cloridrato S.A.L.F. in concomitanza con medicinali sedativi, deve essere usata la dose efficace più bassa e la durata del trattamento deve essere il più breve possibile.

I pazienti devono essere monitorati attentamente per i segni e sintomi della depressione respiratoria e della sedazione. A tal riguardo, si raccomanda fortemente di informare i pazienti e coloro che li assistono di essere attenti a questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

L'uso a lungo termine di analgesici oppioidi può essere associato a una diminuzione dei livelli degli ormoni sessuali e sintomi che includono libido diminuita, impotenza o infertilità.

Per chi svolge attività sportiva: l'uso del farmaco senza necessità terapeutica costituisce doping: può determinare effetti dopanti e causare anche per dosi terapeutiche positività ai test anti-doping.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti: nessuna.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

La contemporanea somministrazione di altri agenti che deprimono il S.N.C. (alcol, anestetici generali, ipnotici, sedativi, ansiolitici, neurolettici, antidepressivi triciclici, antistaminici) può potenziare gli effetti della petidina, particolarmente quello di inibizione sulla funzione respiratoria. L'uso concomitante di oppiacei con medicinali sedativi quali ad esempio benzodiazepine o medicinali correlati aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte a causa

dell'effetto additivo depressivo a carico del SNC. La dose e la durata dell'uso concomitante devono essere limitate (vedere paragrafo 4.4).

I barbiturici e la cimetidina riducono la clearance e il volume di distribuzione della petidina mentre le fenotiazine, la fenitoina e il tabacco influenzano il metabolismo epatico della petidina.

Porre cautela nel concomitante utilizzo di medicinali che potrebbero causare ritenzione idrica e iponatriemia.

Farmaci appartenenti agli agonisti oppioidi hanno mostrato di ridurre o ritardare l'assorbimento di clopidogrel.

L'uso concomitante di petidina e inibitori CYP3A4 può aumentare la concentrazione plasmatica di petidina e può portare ad un effetto prolungato degli oppioidi, inclusa la depressione respiratoria. Se l'uso di un inibitore CYP3A4 è necessario nel paziente che assume petidina, considerare la riduzione della dose di petidina e un monitoraggio frequente della sedazione e della depressione respiratoria. Al momento dell'interruzione del trattamento con inibitore CYP3A4 in pazienti che assumono petidina, considerare l'aumento della dose di petidina e il monitoraggio di sintomi da astinenza di oppioidi.

Al contrario, l'uso concomitante di petidina e induttori CYP3A4 può comportare una riduzione dei livelli plasmatici di petidina. Se è necessario un utilizzo concomitante, monitorare attentamente i pazienti per la diminuzione dell'efficacia o per i segni da sindrome di astinenza da oppioidi e considerare aumento del dosaggio di petidina se necessario. Se l'induttore CYP3A4 è stato interrotto, considerare la riduzione del dosaggio di petidina e monitorare attentamente i pazienti per sintomi di depressione respiratoria o sedazione.

Sono stati riportati casi di sindrome serotoninergica durante l'uso concomitante di oppioidi con farmaci serotoninergici.

4.6. Fertilità, Gravidanza e Allattamento

L'uso a lungo termine di analgesici oppioidi può essere associato a una diminuzione della fertilità.

L'uso di petidina durante la gravidanza è controindicato poiché è noto che oltrepassa la placenta e può raggiungere concentrazioni fetali superiori a quelle materne.

L'uso di petidina durante l'allattamento è controindicato a causa dei possibili effetti depressivi sulla respirazione sul neonato.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

A causa della possibile insorgenza di effetti indesiderati a carico del sistema nervoso come sedazione e vertigini, la petidina può compromettere la capacità di guidare veicoli e usare macchinari. Tali effetti possono essere più marcati se il medicinale è assunto in combinazione con alcool.

4.8. Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati associati all'impiego di petidina sono pressoché uguali per tipo e frequenza a quelli che si osservano a dosi equivalenti di morfina, ad eccezione della stipsi e della ritenzione urinaria che sono meno intense.

La somministrazione endovenosa rapida di petidina può determinare un aumento dell'incidenza di effetti indesiderati.

- **Patologie del sistema nervoso:** disorientamento, disturbi visivi, allucinazioni, disforia, euforia, agitazione, depressione, ottundimento, psicosi, cefalea, incremento dell'attività muscolare, tremori, irrigidimento, convulsioni, sedazione, coma, aumento del rischio di delirio nei pazienti anziani.

- **Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:** depressione respiratoria, in genere di grado lieve o moderato e senza conseguenze di rilievo nei soggetti con integrità della funzione respiratoria; tuttavia, può indurre gravi conseguenze nei pazienti con affezioni bronco-polmonari.
- **Patologie dell'orecchio e del labirinto:** vertigini.
- **Patologie endocrine:** diminuita produzione di ACTH, glucocorticoidi e TSH fino a ipocorticosurrenalismo ed ipotiroidismo.
- **Patologie cardiache:** ipotensione o ipertensione, tachicardia, vasodilatazione, sincope, arresto cardiaco, shock.
- **Patologie vascolari:** l'involontaria somministrazione intraarteriosa può causare grave necrosi e gangrena.
- **Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:** rash, prurito, orticaria, eritema.
- **Disturbi del sistema immunitario:** reazioni di ipersensibilità, anafilassi.
- **Disturbi del metabolismo e della nutrizione:** innalzamento dei livelli plasmatici di amilasi e lipasi dovuto a spasmo dello sfintere di Oddi, incremento dell'attività della butirrato deidrogenasi.
- **Patologie gastrointestinali:** nausea, vomito, xerostomia, stipsi.
- **Patologie epato-biliari:** costrizione dello sfintere di Oddi e conseguente aumento della pressione nelle vie biliari, che può accentuare o scatenare il dolore da colica biliare.
- **Patologie renali ed urinarie:** ritenzione urinaria.
- **Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:** irritazione locale accompagnata da fibrosi del tessuto muscolare e formazione di ascessi.
- **Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali:** depressione respiratoria nel neonato, quando somministrata a scopo analgesico durante il travaglio di parto.

Poiché la petidina può provocare dipendenza (vedere anche paragrafo 4.4), in caso di interruzione del trattamento dopo l'uso prolungato di dosi elevate si possono presentare sintomi da astinenza (diarrea, debolezza, nervosismo, movimenti muscolari involontari, ecc.). Questi sintomi si manifestano entro 3 ore dall'ultima dose, raggiungono la massima intensità dopo 8-12 ore e possono durare per 3-5 giorni.

Casi di insufficienza surrenalica (astenia, perdita di peso e di appetito, ipotensione, ipoglicemia, nausea, diarrea, vomito, dolori muscolari o articolari) sono stati riportati con l'uso di oppioidi, solitamente dopo più di un mese di utilizzo.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9. Sovradosaggio

Sintomi

Il sovradosaggio determina depressione del sistema nervoso centrale che inizia con uno stato di parziale incoscienza fino a giungere a coma profondo, depressione respiratoria che può sfociare in respiro di Cheyne-Stokes e cianosi, ipotermia con cute fredda e umida, paralisi muscolare flaccida, bradicardia e ipotensione.

Nel sovradosaggio grave, che si verifica dopo somministrazione intravenosa rapida di un narcotico, possono insorgere: apnea, collasso circolatorio, arresto cardiaco, arresto respiratorio e morte. Anche

complicazioni del tipo polmonite, shock ed edema polmonare possono risultare fatali. Il sovradosaggio di petidina produce midriasi. Gli effetti tossici del farmaco possono essere di tipo eccitatorio, specialmente nei pazienti che hanno sviluppato tolleranza verso gli effetti deprimenti della petidina. In questi pazienti possono insorgere: xerostomia, incremento dell'attività muscolare, tremori muscolari, mioclonia, tachicardia, delirio e disorientamento, allucinazioni e, occasionalmente, convulsioni tipo grande male.

Trattamento

Occorre mantenere la circolazione per infusione di plasma o di soluzione elettrolitica idonea e procedere alla ventilazione forzata. Se sopraggiungono incoscienza e depressione respiratoria, conviene procedere alla somministrazione di un antagonista puro quale il naloxone alla dose di 0.4 mg ad intervalli di 2 – 3 minuti per endovena (nei bambini 0,01 mg/kg, nei neonati 0,02 mg/kg). La durata d'azione del naloxone è inferiore a quella della petidina; per questo motivo occorre tenere sotto controllo i segni di un possibile ritorno di depressione del sistema nervoso centrale. Infine, acidificando le urine, si favorisce l'eliminazione urinaria dell'analgesico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: analgesico narcotico. **Codice ATC:** N02AB02

La petidina è un potente agonista dei recettori per gli oppiacei che esercita la sua azione prevalentemente a livello del sistema nervoso centrale. La petidina produce, a dosi terapeutiche, analgesia, sedazione, euforia, disforia, depressione respiratoria e altri effetti centrali come abolizione del riflesso corneale, miosi, stimolo del sistema nervoso centrale caratterizzato da tremori, contrazioni muscolari e eccessi epilettiformi.

A livello cardiovascolare la petidina, somministrata per via endovenosa durante l'anestesia generale, provoca diminuzione della gittata cardiaca e incremento della pressione venosa centrale senza significative variazioni della frequenza cardiaca. Possiede sulla muscolatura liscia un'attività atropino-simile e un'attività spasmolitica. Clinicamente, la petidina somministrata per lunghi periodi non causa la stessa stipsi contratta con altri oppiacei. A parità di attività analgesica, il farmaco produce un minore spasmo del tratto biliare e una minore azione colecistocinetica rispetto alla morfina. L'attività endocrina della petidina è caratterizzata da stimolo del rilascio di ACTH e di gonadotropine, iperglicemia e stimolo della zona chemorecettore per il vomito. Nell'utero non gravido, la petidina causa una lieve stimolazione. Nell'ultimo periodo di gravidanza, essa non altera la normale attività contrattile uterina, ma aumenta il tono, l'intensità e la frequenza delle contrazioni nell'utero reso iperattivo dall'ossitocina. Durante il travaglio e nella fase post partum, dosi terapeutiche di farmaco hanno scarsa influenza sull'attività contrattile e sull'involutione dell'utero, né aumentano l'incidenza di emorragie, analogamente alla morfina. L'uso continuato di petidina può dare luogo a tossicomania in maniera analoga alla morfina; i tossicomani ne assumono da 3 a 4 g al giorno. Benché a queste dosi non si verifichi una completa tolleranza per quanto riguarda gli effetti stimolanti centrali e gli effetti antimuscarinici, possono essere presenti contrazioni muscolari, tremori, confusione mentale, midriasi e occasionalmente convulsioni, come precedentemente osservato. La sindrome d'astinenza compare più rapidamente che nel caso della morfina e ha una durata più breve.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

L'assorbimento per via intramuscolare è variabile: esso dipende dalla regione di iniezione (dal gluteo l'assorbimento è dell'80% mentre dal deltoide l'assorbimento è completo e più rapido), dall'irrorazione muscolare, dal soggetto e dalla dose. L'emivita plasmatica della petidina varia da 3 a

Documento reso disponibile da AIFA il 09/11/2019

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

10 ore; tale valore aumenta nei neonati e nei pazienti nefropatici. Le emivite di eliminazione sono rispettivamente di 3,93 e 3,25 ore per la somministrazione endovenosa e intramuscolare. Fermando l'analisi dopo 8 ore si è visto che la cinetica di eliminazione della petidina è di tipo biesponenziale. L'assorbimento dopo somministrazione epidurale è rapido e, ad eccezione dei livelli iniziali più bassi, non differisce in maniera sostanziale da quello endovenoso, ma presenta concentrazioni plasmatiche significativamente più elevate rispetto alla via intramuscolare durante le prime due ore successive alla somministrazione. La petidina viene rapidamente ed estesamente distribuita nei tessuti altamente perfusi con un volume apparente di distribuzione di 4,17 l/kg.

Tale valore si riduce nelle donne durante il travaglio (2,66 l/kg) e nei pazienti sottoposti ad interventi chirurgici (2,61 l/kg) e aumenta negli etilici.

La percentuale di legame con le proteine è del 30-40% nel sangue e del 40-50% nel plasma. La petidina attraversa la membrana ematoencefalica e il rapporto tra la concentrazione nel fluido cerebrospinale e quella plasmatica è di circa 0,4-0,5; il tempo di comparsa del farmaco nel fluido cerebrospinale è di 18 minuti ed il picco delle concentrazioni si ottiene dopo 90 minuti. Nei bambini i picchi di concentrazione plasmatica dopo somministrazione di 1 mg/kg sono 2800 nmoli/l per via endovenosa, 1609 nmoli/l per via intramuscolare e si raggiungono rispettivamente dopo 5 e 10 minuti.

La petidina è metabolizzata nel fegato per idrolisi ad acido petidinico o demetilazione ad acido norpetidinico seguita da parziale coniugazione con acido glucuronico. La norpetidina è farmacologicamente attiva ed il suo accumulo nell'organismo può risultare neurotossico. L'emivita di eliminazione è di 3 -6 ore in soggetti sani; il metabolita norpetidina è eliminato più lentamente con un'emivita di eliminazione superiore a 20 ore. Petidina e norpetidina sono presenti nel liquido cerebrospinale.

Ai normali valori di pH delle urine o in urine alcaline solo una piccola percentuale di farmaco viene eliminata tal quale. Tale eliminazione aumenta per acidificazione delle urine. La petidina attraversa la placenta e è presente nel latte materno.

Petidina passa nel latte materno e, data la lunga emivita di petidina (13h) e del suo metabolita norpetidina (63h), si può verificare accumulo plasmatico specialmente nei nati pretermine.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici hanno scarsa rilevanza clinica alla luce della vasta esperienza acquisita con l'uso del farmaco nell'uomo. La DL_{50} orale nel ratto è di 170 mg/kg. Nell'uomo la dose letale minima è di circa 1 g.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti.

Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2. Incompatibilità.

La petidina è instabile in soluzioni alcaline, tiopentale sodico e altri barbiturici, aminofillina, eparina sodica, sodio ioduro, sulfadiazina sodica, nitrofurantoina sodica, fenitoina sodica, sulfafurazolo dietanolamina.

Quando la petidina cloridrato in soluzione glucosata 5% viene addizionata con minociclina cloridrato o tetraciclina cloridrato, si ha un viraggio di colore della soluzione da giallo pallido a verde chiaro. La stessa soluzione dà un precipitato per aggiunta di cefoperazone sodico o di mezlocillina sodica, mentre dà un'opalescenza temporanea, che scompare dopo agitazione, con nafcillina sodica. E' stata

riscontrata un'incompatibilità anche tra petidina cloridrato e aciclovir sodico, imiprem, furosemide e idarubicina.

6.3. Periodo di validità.

2 anni a confezionamento integro.

6.4. Speciali precauzioni per la conservazione.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce. Non sono richieste particolari condizioni di conservazione in relazione alla temperatura.

6.5. Natura e capacità del contenitore.

Fiala di vetro giallo tipo I da 2 ml

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La soluzione deve essere limpida, incolore e priva di particelle visibili. Non usare la soluzione se leggermente opalescente. Serve per una sola ed ininterrotta somministrazione e l'eventuale residuo non può essere utilizzato.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.

S.A.L.F. S.p.A. Laboratorio Farmacologico – Via Marconi, 2 - Cenate Sotto (BG) - Tel. 035 - 940097

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.

5 fiale 2 ml A.I.C. 036914012

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE.

08 Novembre 1993 / Novembre 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO.