

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Hydofon 50 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 1 ml:n ampulli sisältää 50 mg hydromorfonihydrokloridia (vastaa 44,33 mg:aa hydromorfonia).
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: 1 ml sisältää 0,041 mmol natriumia (0,94 mg/ml natriumia).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, liuos.

Kirkas, väritön tai vaaleankeltainen liuos, jonka pH on 3,5–4,5.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuisten ja yli 12-vuotiaiden nuorten vaikea-asteisen kivun hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Hydofon-valmisteen annostelu on sovittava potilaan kivun vaikeusasteen ja yksilöllisen hoitovasteen mukaan.

Annosta pitää titrata, kunnes saavutetaan optimaalinen analgeettinen teho.

Yleisesti ottaen pitää antaa riittävän suuri annos, mutta kullekin potilaalle pitää toisaalta pyrkiä käyttämään pienintä analgeettista annosta.

Hydofon 50 mg/ml ei sovellu opioidihoidon aloittamiseen. Tällaista suurta potenssia voidaan käyttää vain potilaskohtaisina annoksina, jos pienemmillä hydromorfonivalmisteannoksilla (Hydofon 2 mg/ml) tai vastaavan vahvuisilla voimakkailla kipulääkkeillä ei enää saavuteta riittävää vastetta kyseisen potilaan kroonisen kivun hoidossa. Kipupumpun kasetti voidaan myös täyttää potilaskohtaisilla 10 mg:n, 20 mg:n tai 50 mg:n annoksilla, sillä pumpun kalibrointi varmistaa annoskontrollin.

Hydofon-hoitoa ei pidä jatkaa pidempään kuin on ehdottoman välttämätöntä. Jos pitkäaikaishoito on tarpeen, hoidon jatkamisen tarvetta ja laajuutta pitää seurata tarkoin säännöllisin väliajoin. Kun hydromorfonihoido ei enää ole tarpeen, vuorokausiannosta voi olla suositeltavaa pienentää vähitellen vieroitusoireiden välttämiseksi.

Ikä	Antotapa	Bolus	Infuusio
Aikuiset ja nuoret (> 12 vuotta)	ihon alle (s.c.)	1–2 mg s.c. 3–4 tunnin välein	0,15–0,45 mg/h ja 0,004 mg/kg/h
	laskimoon (i.v.)	1–1,5 mg i.v. 3–4 tunnin välein hitaana, vähintään 2–3 minuutin kestoisena injektiona	0,15–0,45 mg/h ja 0,004 mg/kg/h

	omasäätoinen kivunlievitys (s.c. ja i.v.)	0,2 mg:n bolus, sulku aika 5–10 min.
Lapset (< 12 vuotta)	Ei suositella.	

Potilaiden siirtyminen suun kautta otettavasta tai parenteraalisesti annettavasta hydromorfonista toiseen:

Vuorokausiannoksen pitää perustua seuraavaan suhdelukuun: 3 mg suun kautta otettavaa hydromorfonia vastaa 1 mg:aa parenteraalisesti annettavaa hydromorfonia. On huomioitava, että suhde tarvittavan annoksen määrittämiseksi on vain ohjeellinen. Potilaiden välinen vaihtelu edellyttää, että jokaisen potilaan annos titrataan huolellisesti sopivalle tasolle.

Läkkäät potilaat

Läkkäät potilaat (tyypillisesti yli 75-vuotiaat) voivat tarvita muita aikuisia pienemmän annoksen riittävän analgesian saavuttamiseen.

Maksan ja/tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Nämä potilaat voivat tarvita muiden potilasryhmien potilaita pienemmän annoksen riittävän analgesian saavuttamiseen. Annosta pitää titrata huolellisesti, kunnes saavutetaan kliininen teho (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Hydofon 50 mg/ml -valmistetta ei suositella alle 12-vuotiaille lapsille, koska turvallisuudesta ja tehosta ei ole riittävästi tietoa.

Antotapa:

Injektiona tai infuusiona laskimoon.

Injektiona tai infuusiona ihon alle.

Hydofon on tarkoitettu vain kertakäyttöön.

Lääkevalmiste on tarkistettava silmämääräisesti ennen käyttöä. Liuoksen saa käyttää vain, jos se on kirkasta eikä siinä ole näkyviä hiukkasia.

Tämä lääkevalmiste pitää käyttää heti pakkauksen avaamisen jälkeen (ks. kohta 6.3).

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys hydromorfonille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Merkittävä hengityslama, johon liittyy hypoksiaa tai veren hiilidioksidipitoisuuden suurenemista (hyperkapnia)
- Vaikea keuhkohtaumatauti
- Cor pulmonale
- Kooma
- Akuutti vatsa
- Paralyyttinen ileus
- Monoamiinioksidaasin estäjien samanaikainen käyttö tai käytön lopettamisesta alle kaksi viikkoa.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Opioidien liialliseen käyttöön liittyvä suurin riski on hengityslama. Hydromorfonin käytössä pitää noudattaa varovaisuutta, jos potilas on riippuvainen opioideista tai saanut päävamman (aivopaineen suurenemisriskin vuoksi) tai hänellä on jokin kouristuksia aiheuttava sairaus, alkoholismi, delirium tremens, toksinen psykoosi, hypotensio, johon liittyy hypovolemiaa, jokin tajunnantason häiriö, sappitesairaus, sappi- tai virtsanjohdinkoliikki, haimatulehdus, obstruktiivinen tai tulehduksellinen suolistosairaus, eturauhasen liikakasvu, lisämunuaiskuoren vajaatoimintaa (esim. Addisonin tauti), hypotyreoosi, keuhkohtaumatauti, pienentynyt hengitysreservi tai jos potilas on alle 12-vuotias,

heikkokuntoinen, iäkäs tai hänellä on vaikea munuaisten tai maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2). Potilaan annosta voi kaikissa näissä tilanteissa olla aiheellista pienentää.

Samanaikaisesta sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien (ja muiden keskushermostoa lamaavien lääkkeiden), käytöstä aiheutuva riski:

Hydofon-valmisteen ja sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien tai niiden kaltaisten lääkkeiden, samanaikaisesta käytöstä voi aiheutua sedaatio, hengityslama, kooma ja kuolema. Näiden riskien vuoksi tällaisia sedatiivisia lääkkeitä voidaan määrätä samanaikaisesti vain potilaille, joille muut hoitovaihtoehdot eivät ole mahdollisia. Jos Hydofon-valmistetta päätetään määrätä samanaikaisesti sedatiivisten lääkkeiden kanssa, on käytettävä pienintä tehokasta annosta, ja hoidon keston on oltava mahdollisimman lyhyt. Potilaita pitää seurata tarkoin hengityslaman ja sedaation oireiden ja löydösten havaitsemiseksi. On erittäin suositeltavaa kehottaa potilaita ja heitä hoitavia henkilöitä tarkkailemaan tällaisia oireita (ks. kohta 4.5).

Pitkäaikaisesta käytöstä voi aiheutua potilaalle toleranssin kehittyminen Hydofon-valmisteelle, jolloin potilas tarvitsee jatkuvasti suurempia annoksia halutun analgeettisen tehon saamiseksi. Ristitoleranssia muille opioideille voi myös kehittyä. Hydofon-valmisteen pitkäaikaiskäytöstä voi aiheutua fyysistä riippuvuutta, ja hoidon äkillisen keskeytymisen yhteydessä saattaa ilmetä vieroitusoireita. Kun hydromorfonihoido ei enää ole tarpeen, vuorokausiannosta voi olla suositeltavaa pienentää vähitellen vieroitusoireiden välttämiseksi.

Hydromorfonin liittyy samankaltainen väärinkäytön mahdollisuus kuin muihin vahvoihin opioidiantagonisteihin. Henkilöt, joilla on piilevää tai ilmeistä riippuvuutta, saattavat pyrkiä hankkimaan ja väärinkäyttämään hydromorfonia sisältäviä lääkevalmisteita. Opioidikipulääkkeiden, kuten Hydofon-valmisteen, käytön yhteydessä voi kehittyä psyykkistä riippuvuutta (addiktio). Hydofon-valmisteen käytössä onkin noudatettava erityistä varovaisuutta, jos potilas on tai on aiemmin ollut alkoholin tai päihteiden väärinkäyttäjä.

Etenkin suuria annoksia käytettäessä voi esiintyä hyperalgesiaa, joka ei reagoi Hydofon-annoksen suurentamiseen. Hydromorfonianannosta voi olla tarpeen pienentää tai siirtyä käyttämään jotakin toista opioidia.

Hydofon-valmistetta ei pidä käyttää, jos potilaalle saattaa kehittyä paralyyttinen ileus. Jos hoidon aikana kehittyä tai epäillään kehittyneen paralyyttinen ileus, hydromorfonihoido on lopetettava välittömästi.

Hydofon-valmisteen käytössä pitää noudattaa varovaisuutta ennen leikkausta, leikkauksen aikana ja ensimmäisten 24 tunnin aikana leikkauksen jälkeen.

Jos potilaalle suunnitellaan muita kipua lievittäviä toimenpiteitä (esim. leikkaus, pleksuspuudutus), hydromorfonia ei pidä antaa toimenpidettä edeltävien 4 tunnin aikana. Jos Hydofon-hoidon jatkaminen on aiheellista, annostus pitää muuttaa potilaan postoperatiivisen tarpeen mukaiseksi.

Potilaille pitää korostaa, että kun tehokas annos tiettyä opioidia on löydetty (titraamalla), muiden opioidikipulääkkeiden käyttöön ei pidä siirtyä ilman kliinistä arviointia ja tarvittaessa annoksen huolellista uudelleentitrausta. Muutoin analgesian jatkuvuutta ei voida varmistaa.

Opioidit, kuten hydromorfonin, saattavat vaikuttaa hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisakseliin tai hypotalamus-aivolisäke-sukurauhasakseliin. Todettuja muutoksia ovat mm. seerumin prolaktiinipitoisuuden suureneminen ja plasman kortisoli- ja testosteronipitoisuuksien pieneneminen. Nämä hormonimuutokset saattavat ilmetä kliinisinä oireina.

Hydromorfonin käyttö voi aiheuttaa positiivisen tuloksen dopingtestissä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per ml eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Sedatiiviset lääkkeet, kuten bentsodiatsepiinit tai niiden kaltaiset lääkkeet:

Sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien tai niiden kaltaisten lääkkeiden, samanaikainen käyttö lisää sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman riskiä, koska niistä aiheutuu additiivinen keskushermostoa lamaava vaikutus. Samanaikaisessa käytössä annosta pitää pienentää ja hoidon kestoa rajoittaa (ks. kohta 4.4).

Muut keskushermostoon vaikuttavat lääkevalmisteet, kuten rauhoittavat lääkkeet, anesteetit (esim. barbituraatit), unilääkkeet ja sedatiiviset lääkkeet, neuroleptit, masennuslääkkeet, pahoinvointilääkkeet, antihistamiinit ja muut opioidit tai alkoholi voivat voimistaa kumman tahansa lääkkeen keskushermostoa lamaavaa vaikutusta, esim. sedaatiota, hengityslamaa.

Antikolinergisesti vaikuttavat lääkevalmisteet (esim. psyykenlääkkeet, pahoinvointilääkkeet, antihistamiinit tai Parkinsonin taudin lääkkeet) saattavat voimistaa opioidien antikolinergisiä haittavaikutuksia (esim. ummetus, suun kuivuminen tai virtsaumpi).

Hydromorfonin käyttö samanaikaisesti monoamiinioksidaasin estäjien kanssa tai kahden viikon kuluessa niiden käytön lopettamisesta on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa riittäviä tietoja hydromorfonin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Hydromorfonin pitkäaikainen käyttö raskauden aikana voi aiheuttaa vastasyntyneelle vieroitusoireita. Hydromorfonia ei saa käyttää raskauden aikana, ellei käyttö ole selvästi välttämätöntä.

Hydofon-valmistetta ei suositella synnytyksen aikana kohdun supistuvuuden heikentymisen ja vastasyntyneen hengityslaman riskin vuoksi.

Imetys

Hydromorfonin erittyä pieninä määrinä rintamaitoon. Hydofon-valmistetta ei saa käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Nonkliiniset toksikologiset tutkimukset rotilla eivät ole osoittaneet vaikutuksia urosten tai naaraiden hedelmällisyys- tai siittiöparametreihin.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Hydromorfonin saattaa heikentää ajokykyä ja koneiden käyttökykyä. Tämä on erityisen todennäköistä hydromorfonihoidon alussa, annoksen suurentamisen tai lääkerotaation yhteydessä ja siinä tapauksessa, että hydromorfonia käytetään yhdessä alkoholin tai muiden keskushermoston toimintaa lamaavien aineiden kanssa. Kun potilas käyttää tiettyä vakaata annostusta, hoito ei välttämättä aiheuta rajoituksia. Potilaan pitää sen vuoksi kysyä lääkäriltä, onko ajaminen tai koneiden käyttö sallittua.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on luokiteltu seuraavien yleisyysluokkien mukaan:

Hyvin yleiset	$\geq 1/10$
Yleiset	$\geq 1/100, < 1/10$
Melko harvinaiset	$\geq 1/1\,000, < 1/100$
Harvinaiset	$\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$

Hyvin harvinaiset	< 1/10 000
Tuntematon	Saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin

Haittavaikutukset elinjärjestelmäluokan ja esiintyvyyden mukaisesti						
	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Tuntematon
<u>Immuuni-järjestelmä</u>						Anafylaktiset reaktiot, yliherkkyysoireet (mm. suun ja nielun turvotus)
<u>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</u>		Ruokahalun heikkentyminen				
<u>Psyykkiset häiriöt</u>		Ahdistuneisuus, sekavuustilat, unettomuus	Kiihtyneisyys, masennus, euforinen mieliala, aistiharhat, painajaisunet			Lääke-riippuvuus, dysforia
<u>Hermosto</u>	Huimaus, uneliaisuus	Päänsärky	Vapina, lihaskrampit, parestesiat	Sedaatio, letargia		Kouristukset, dyskinesia, hyperalgesia (ks. kohta 4.4)
<u>Silmät</u>			Näköhäiriöt			Mioosi
<u>Sydän</u>				Takykardia, bradykardia, sydämentykytys		
<u>Verisuonisto</u>			Hypotensio			Punehtuminen
<u>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</u>			Hengenhaardistus	Hengityslama, bronkospasmi		
<u>Ruoansulatuselimistö</u>	Ummetus, pahoinvointi	Suun kuivuminen, oksentelu, vatsakipu	Dyspepsia, ripuli, makuaistin häiriöt			Paralyyttinen ileus
<u>Maksa ja sappi</u>			Maksaentsyymipitoisuuden suurentyminen	Haimaentsyymipitoisuuden suurentyminen		
<u>Iho ja ihonalainen kudokset</u>		Kutina, liikkahikoilu	Ihottuma	Kasvojen punehtuminen		Nokkosihottuma
<u>Munuaiset ja virtsatie</u>		Virtsapakko	Virtsauampi			
<u>Sukupuoli-</u>			Sukupuoli-			

<u>elimet ja rinnat</u>			vietin heikkeneminen, erektiohäiriö			
<u>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</u>		Astenia, pistoskohdan reaktiot	Vieroitusoireyhtymä*, uupumus, huonovointisuus, ääreisosien turvotus		Pistoskohdan kovettuminen (etenkin, jos valmistetta annetaan toistuvasti ihon alle)	Lääkeaine-toleranssi, vastasyntyneen vieroitusoireyhtymä

*Vieroitusoireyhtymää saattaa esiintyä. Sen oireita ovat esimerkiksi agitaatio, ahdistuneisuus, hermostuneisuus, unettomuus, hyperkinesia, vapina ja maha-suolikanavan oireet.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Hydromorfonimyrkytyksen ja yliannostuksen oireita ovat mioosi, bradykardia, hengityslama, hypotensio ja uneliaisuus, joka etenee horrokseksi ja koomaksi. Vaikeammissa tapauksissa saattaa esiintyä verenkiertovajasta ja syvenevää koomaa, ja tilanne voi johtaa kuolemaan.

Jos tajuttoman potilaan hengitys on pysähtynyt, intubointi ja ventilaatiotuki voivat olla tarpeen. Potilaalle pitää antaa opioidiantagonistia (esim. naloksoni 0,4 mg, lapsilla naloksoni 0,01 mg/kg) laskimoon. Antagonistia pitää antaa 2–3 minuutin välein yksilöllisen tarpeen mukaan.

Tiivis seuranta (vähintään 24 tunnin ajan) on tarpeen, sillä opioidiantagonistin vaikutusaika on hydromorfonin vaikutusaikaa lyhyempi. Näin ollen on oletettavissa, että yliannoksen oireet, kuten hengitysvajaus, uusiutuvat.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: analgeetit, opioidit, luonnolliset opiumalkaloidit
ATC-koodi: N02AA03

Vaikutusmekanismi

Hydromorfoni on μ -selektiivinen puhdas opioidiantagonisti. Hydromorfoni ja muut samankaltaiset opioidit vaikuttavat lähinnä keskushermostoon ja suolistoon.

Kliininen teho ja turvallisuus

Vaikutus on lähinnä analgeettinen, anksiolyyttinen, antitussiivinen ja sedatiivinen. Myös mielialan vaihtelua, hengityslamaa, maha-suolikanavan motiliteetin heikkenemistä, pahoinvointia, oksentelua sekä umpierityksen ja autonomisen hermoston toiminnan muutoksia saattaa esiintyä.

Maksa ja sappi

Opioidit voivat aiheuttaa sappitiefasmin.

Muut farmakologiset vaikutukset

Prekliinisten tietojen perusteella opioidit vaikuttavat monin tavoin immuunijärjestelmän osa-alueisiin. Näiden havaintojen kliinistä merkitystä ei tunneta.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Laskimoon annetun injektion jälkeen vaikutus alkaa yleensä 5 minuutin kuluessa ja ihon alle annetun injektion jälkeen 5–10 minuutin kuluessa. Vaikutus kestää 3–4 tunnin ajan laskimoon tai ihon alle annetun injektion jälkeen. Kun 1 mg hydromorfonihydrokloridia annettiin epiduraalisesti, todettiin, että täysimääräinen analgesia saavutettiin $22,5 \pm 6$ minuutin kuluttua. Vaikutus säilyi $9,8 \pm 5,5$ tunnin ajan ($n = 84$, potilaiden ikä 22–84 vuotta).

Jakautuminen

Hydromorfonin sitoutuminen plasman proteiineihin on vähäistä ($< 10\%$). Tämä prosenttiosuus ($2,46$ ng/ml) säilyy vakiona aina hyvin suuriin plasman lääkepitoisuuksiin asti ($81,99$ ng/ml). Näin suuret pitoisuudet saavutetaan vain hyvin harvoin ja hyvin suuria hydromorfoniannoksia käytettäessä.

Hydromorfonihydrokloridin jakautumistilavuus on suhteellisen suuri, $1,22 \pm 0,23$ l/kg (90% :n luottamusväli: $0,97$ – $1,60$ l/kg) ($n = 6$ miespuolista tutkimushenkilöä). Tämä viittaa siihen, että lääke jakautuu voimakkaasti kudoksiin.

Kun 6 terveelle vapaaehtoiselle annettiin satunnaistetussa vaihtovuoroisessa tutkimuksessa kertaannoksena joko 2 mg hydromorfonihydrokloridia laskimoon tai 4 mg hydromorfonihydrokloridia suun kautta, plasman pitoisuus-aikakuvaajasta havaittiin, että lääkkeen eliminaation puoliintumisaika oli suhteellisen lyhyt, $2,64 \pm 0,88$ tuntia ($1,68$ – $3,87$ tuntia).

Hydromorfonihydrokloridi läpäisee istukkaesteen. Hydromorfoni erittyy pieninä määrinä rintamaitoon.

Biotransformaatio

Hydromorfoni metaboloituu suoraan konjugoitumalla tai ketoryhmän pelkistymisen ja tämän jälkeen tapahtuvan konjugaation kautta. Imeytymisen jälkeen hydromorfoni metaboloituu ensisijaisesti hydromorfoni-3-glukuronidiksi, hydromorfoni-3-glukosidiksi ja dihydroisomorfiini-6-glukuronidiksi. Pienempinä määrinä on havaittu metaboliitteina myös dihydroisomorfiini-6-glukosidia, dihydromorfiinia ja dihydroisomorfiinia. Hydromorfoni metaboloituu maksan kautta. Pienenhö osuus eliminoituu kanta-aineen muodossa munuaisten kautta.

Eliminaatio

Hydromorfonin metaboliitteja todettiin plasmassa, virtsassa ja ihmisen maksasolutestijärjestelmissä. Mikään ei viittaa siihen, että hydromorfoni metaboloituisi *in vivo* sytokromi P450 -entsyymijärjestelmän kautta. *In vitro* hydromorfoni estää vain vähäisessä määrin ($IC_{50} > 50$ mikroM) rekombinanttien CYP-isoentsyymien (mm. CYP1A2, 2A6, 2C8, 2D6 ja 3A4) toimintaa. Näin ollen hydromorfoni ei oletettavasti estä näiden CYP-isoentsyymien välityksellä metaboloituvien muiden vaikuttavien aineiden metaboliaa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja geenitoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

Urosten tai naaraiden hedelmällisyys- tai siittiöparametreihin kohdistuvia vaikutuksia ei havaittu, kun rotille annettiin hydromorfonia suun kautta 5 mg/kg/vrk annoksina (30 mg/m²/vrk, joka on 1,4 kertaa suurempi kuin ihmisen oletettava annos kehon pinta-alan mukaan laskettuna).

Hydromorfonin ei ollut teratogeeninen tiineillä rotilla eikä kaniineilla, joille annettiin suun kautta annoksia elinten tärkeimmän kehityskauden aikana. Kaniineilla havaittiin sikiönkehityksen heikkenemistä 50 mg/kg annoksilla. (Annostason, jolla mitään kehitykseen kohdistuvia vaikutuksia ei esiintynyt, määritettiin olevan 25 mg/kg tai 380 mg/m². Tällöin hydromorfonialtistus (AUC) on lähes neljä kertaa suurempi kuin ihmisellä oletettavasti saavutettava altistus.) Sikiötoksisuuteen viittaavaa näyttöä ei havaittu, kun rotille annettiin suun kautta enintään 10 mg/kg hydromorfoniannoksia (308 mg/m², AUC-arvo noin 1,8 kertaa ihmisellä oletettavasti saavutettavaa AUC-arvoa suurempi).

Hydromorfonin teratogeenisuudesta hiirille ja hamstereille on kirjallisuuteen perustuvia havaintoja.

Rotilla toteutetussa pre- ja postnataalitutkimuksessa havaittiin lisääntynyttä poikaskuolleisuutta (F1) ja poikasten heikentynyttä painokehitystä varhaisella postnataalikaudella käytettäessä 2 ja 5 mg/kg/vrk annoksia, minkä katsottiin liittyvän emoon kohdistuvaan toksisuuteen.

Vaikutuksia poikasten myöhempään kehitykseen tai lisääntymiseen ei havaittu.

Karsinogeenisuus

Pitkäaikaisia karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Natriumsitraatti
Sitruunahappomonohydraatti
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

Avaamattomien ampullien kesto aika:
3 vuotta

Avaamisen jälkeinen kesto aika:
Käytettävä heti.

Käytönaikaiseksi kemialliseksi ja fysikaaliseksi säilyvyydeksi on osoitettu 7 päivää 5 °C:ssa ja 48 tuntia 25 °C:ssa ja 37°C:ssa, poikkeuksena polykarbonaattiruiskuihin laimennettu liuos, jota ei pidä säilyttää yli 24 tuntia.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste pitää käyttää välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saa tavallisesti ylittää

24 tuntia 2–8 °C:ssa, paitsi jos valmiste on laimennettu kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Ei saa jäätyä.

Avatun/laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

Lisätietoja valmisteen käytöstä avaamisen jälkeen, ks. kohta 6.6.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

1 ml:n kirkkaat lasiampullit (tyyppi I). 5 Hydofon 50 mg/ml -ampullia sisältävät pakkaukset.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Yhteensopimattomuudet on havaittu 50 mg/ml laimennetuissa liuksissa, kun niitä on säilytetty polykarbonaattiruiskuissa yli 24 tunnin ajan 25 °C lämpötilassa. Sitä vastoin yhteensopimattomuuteen viittaavaa näyttöä ei havaittu säilyttäessä samoin valmistettuja liuoksia 4 °C:ssa 7 päivän ajan.

Yhteensopimattomuuteen viittaavaa näyttöä ei havaittu, kun Hydofon-valmistetta (laimentamattomana tai laimennettuna 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-infuusionesteellä, 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infuusionesteellä tai injektionesteisiin käytettävällä vedellä) käytettiin tavanomaisissa polypropeeniruiskuissa, polyeteeni- ja PVC-letkuissa ja PVC- tai EVA-infuusiopusseissa.

Yhteensopimattomuuteen viittaavaa näyttöä ei havaittu, kun Hydofon-valmistetta (laimentamattomana tai laimennettuna 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-infuusionesteellä tai injektionesteisiin käytettävällä vedellä) käytettiin seuraavien lääkevalmisteiden (tavanomaiset injisoitavat valmistemuodot) kanssa ja valmisteita säilytettiin suurina ja pieninä annosyhdistelminä polypropeeniruiskuissa 24 tunnin ajan vallitsevassa lämpötilassa (25 °C):

hyoskiinibutyylibromidi

hyoskiinihydrobromidi

deksametasoninatriumfosfaatti

haloperidoli

midatsolaamihydrokloridi

metoklopramidihydrokloridi

levomepromatsiinihydrokloridi

glykopyrroniumbromidi

ketamiinihydrokloridi

Valmisteen steriiliys voi vaarantua, jos laimentamatonta liuosta käsitellään epäasianmukaisesti alkuperäisen ampullin avaamisen jälkeen tai laimennettuja liuoksia käsitellään epäasianmukaisesti.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

2care4 Generics
Stenhuggervej 12-14
DK-6710 Esbjerg V
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

35961

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20.09.2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18.06.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Hydofon 50 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ampull om 1 ml innehåller 50 mg hydromorfonhydroklorid (vilket motsvarar 44,33 mg hydromorfon).

Hjälpämne med känd effekt: 1 ml innehåller 0,041 mmol natrium (0,94 mg/ml natrium)

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning.

Klar, färglös till svagt gul lösning med ett pH-värde på 3,5–4,5.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

För behandling av svår smärta hos vuxna och ungdomar över 12 år.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Doseringen av Hydofon måste anpassas efter svårighetsgraden av patientens smärta och patientens individuella svar på behandlingen.

Dosen ska titreras tills optimal smärtstillande effekt uppnås.

Även om en tillräckligt hög dos i allmänhet bör administreras ska man eftersträva lägsta dos som ger smärtfrihet i det individuella fallet.

Hydofon 50 mg/ml är inte lämpliga för inledande opioidbehandling. Denna höga doseringsform får endast användas som individuella doser för patienter som inte längre svarar tillräckligt på lägre doser av hydromorfonpreparat (Hydofon 2 mg/ml) eller jämförbart starka smärtstillande medel inom vidden för kronisk smärtbehandling. Behållare till läkemedelspumpar kan också fyllas med individuella doser på 10 mg, 20 mg eller 50 mg eftersom doskontroll försäkras av pumpkalibreringen.

Hydofon ska inte administreras längre än absolut nödvändigt. Om det krävs långvarig behandling ska försiktiga och regelbundna kontroller utföras för att avgöra huruvida och i vilken grad fortsatt behandling behövs. När en patient inte längre behöver behandling med hydromorfon kan det vara lämpligt att trappa ner dosen gradvis för att förhindra abstinenssymtom.

Ålder	Administreringsätt	Bolus	Infusion
Vuxna och ungdomar (> 12 år)	subkutan (s.c.) användning	1–2 mg s.c. med 3–4 timmars mellanrum	0,15–0,45 mg/timme och 0,004 mg/kg kroppsvikt/timme
	intravenös (i.v.) användning	1–1,5 mg i.v. med 3–4 timmars mellanrum. Ska injiceras långsamt under minst 2–3 minuter	0,15–0,45 mg/timme och 0,004 mg/kg kroppsvikt/timme

	Patientstyrd smärtlindring = PCA (s.c. och i.v.)	0,2 mg bolus, stoppintervall 5–10 min.
Barn (< 12 år)	Rekommenderas inte.	

Byte mellan oral och parenteral hydromorfonbehandling:

Den dagliga dosen bör baseras på följande förhållande: 3 mg oralt hydromorfon motsvarar 1 mg parenteralt administrerat hydromorfon. Det måste betonas att detta är en vägledning för önskad dos. Variationer mellan individer gör att dosen hos varje enskild patient ska titreras försiktigt till lämplig dos.

Äldre patienter

Äldre patienter (i regel över 75 år) kan behöva lägre doser än andra vuxna för att uppnå tillfredsställande smärtlindring.

Patienter med nedsatt lever- och/eller njurfunktion

Dessa patienter kan behöva lägre doser än andra patientgrupper för att uppnå tillfredsställande smärtlindring. De ska försiktigt titreras till klinisk effekt (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Hydofon 50 mg/ml rekommenderas inte för barn under 12 år på grund av otillräckliga data avseende säkerhet och effekt.

Administreringsätt

Intravenös injektion eller infusion

Subkutan injektion eller infusion

Hydofon är endast avsett för engångsbruk.

Läkemedelsprodukten ska inspekteras visuellt innan användning. Endast klara lösningar utan synliga partiklar ska användas.

Efter öppnande ska produkten användas omedelbart (se avsnitt 6.3).

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot hydromorfon eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- signifikant andningsdepression med hypoxi eller förhöjd koldioxidnivå i blodet (hyperkapni)
- svår kronisk obstruktiv lungsjukdom
- lung-hjärtsjukdom (cor pulmonale)
- koma
- akut buk
- paralytisk ileus
- samtidig administrering av MAO-hämmare eller administrering inom två veckor efter att MAO-hämmare har satts ut.

4.4 Varningar och försiktighet

Den allvarligaste risken vid opioidöverdos är andningsdepression. Hydromorfon ska användas med försiktighet hos opioidberoende patienter, hos patienter med huvudskada (pga. risken för förhöjt intrakraniellt tryck), konvulsiva sjukdomar, alkoholism, delirium tremens, toxisk psykos, hypotension med hypovolemi, medvetandestörningar, gallvägssjukdomar, gall- eller njurkolik, pankreatit, obstruktiv eller inflammatorisk tarmsjukdom, prostatahypertrofi, binjurebarksinsufficiens (t.ex. Addisons sjukdom), hypotyreos, kronisk obstruktiv lungsjukdom, minskad reservvolym i lungorna, hos barn under 12 år, hos försvagade, äldre patienter och hos patienter med svårt nedsatt njur- eller leverfunktion (se avsnitt 4.2). Hos alla dessa patienter kan minskad dosering vara tillrådligt.

Risker med samtidig användning av bensodiazepiner (och andra CNS-dämpande medel): Samtidig användning av Hydofon och sedativa läkemedel, såsom bensodiazepiner och relaterade läkemedel, kan leda till sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker ska samtidig förskrivning av dessa sedativa läkemedel begränsas till patienter för vilka alternativa behandlingsalternativ inte är möjliga. Om ett beslut fattas att förskriva Hydofon samtidigt med sedativa läkemedel, ska den lägsta, effektiva dosen användas och behandlingstiden ska vara så kort som möjligt. Patienterna ska övervakas noggrant för tecken och symtom på andningsdepression och sedering. I detta avseende rekommenderas det starkt att informera patienter och deras vårdgivare att vara uppmärksamma på dessa symtom (se avsnitt 4.5).

Patienten kan utveckla tolerans mot Hydofon vid långvarig användning och behöva gradvis ökade doser för att uppnå önskad smärtstillande effekt. Det kan också föreligga korstolerans med andra opioider. Långvarig användning av Hydofon kan leda till fysiskt beroende och abstinenssymtom kan förekomma efter abrupt avbrytande av behandlingen. När en patient inte längre behöver behandling med hydromorfon kan det vara lämpligt att trappa ner dosen gradvis för att förhindra abstinenssymtom.

Hydromorfon har en missbrukspotential som liknar andra starka opioidagonister. Läkemedelsprodukter som innehåller hydromorfon kan komma att uppsökas och missbrukas av personer med latent eller manifesterade missbruksproblem. Det är möjligt att utveckla psykologiskt beroende av opioida analgetika, innefattande Hydofon. Därför ska Hydofon användas med särskild försiktighet hos patienter med tidigare alkohol- och narkotikamissbruk.

Hyperalgesi som inte svarar på ytterligare dosökning av Hydofon kan förekomma i mycket sällsynta fall, särskilt vid höga doser. En dosminskning av hydromorfon eller byte av opioid kan behövas.

Hydofon ska inte användas om det föreligger risk för paralytisk ileus. Om paralytisk ileus misstänks eller uppstår under användning måste hydromorfonbehandlingen omedelbart avbrytas.

Hydofon ska användas med försiktighet före eller efter operationer och postoperativt inom de första 24 timmarna.

Patienter som ska genomgå ytterligare smärtlindringsprocedurer (t.ex. operation, plexusblockad) ska inte få hydromorfon under fyra timmar innan ingrepp. Om fortsatt behandling med Hydofon är indicerad ska doseringen anpassas efter postoperativa behov. Det bör understrykas att patienter som anpassats (titrerats) till en effektiv dos av en specifik opioid inte ska byta till andra opioidanalgetika utan klinisk bedömning och noggrann re-titrering efter behov. Annars kan inte en kontinuerlig smärtstillande effekt försäkras.

Opioider, såsom hydromorfon, kan påverka hypotalamus-hypofys-adrenal- eller gonadalaxeln. Vissa förändringar som kan observeras är en ökning av serumprolaktin och en minskning av plasmakortisol och testosteron. Kliniska symtom kan uppkomma till följd av dessa hormonella förändringar.

Användning av hydromorfon kan ge positiva resultat vid dopingkontroller.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per ml, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Sedativa läkemedel, såsom bensodiazepiner och relaterade läkemedel:

Samtidig användning av opioider med sedativa läkemedel, såsom bensodiazepiner, kan leda till en ökad risk för sedering, andningsdepression, koma och död till följd av additiva CNS-dämpande effekter. Dosen och tiden för samtidig användning ska begränsas (se avsnitt 4.4).

Andra läkemedel med CNS-effekter, såsom lugnande medel, bedövningsmedel (t.ex. barbiturater), hypnotiska eller sedativa medel, neuroleptika, antidepressiva medel, antiemetika, antihistaminer och andra opioider eller alkohol kan förstärka de CNS-dämpande effekterna av någotdera medel, t.ex. sederig, andningsdepression.

Läkemedel med antikolinergisk effekt (t.ex. psykotropiska läkemedel, antiemetika, antihistaminer eller läkemedel mot Parkinsons sjukdom) kan stärka de oönskade antikolinergiska effekterna hos opioider (t.ex. förstoppning, muntorrhet eller urinretention).

Samtidig administrering av hydromorfon och MAO-hämmare eller administrering inom två veckor efter utsättning av MAO-hämmare är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Inga interaktionsstudier har utförts.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga adekvata data från användningen av hydromorfon i gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd. Långvarig användning av hydromorfon under graviditet kan leda till neonatal abstinenssyndrom. Hydromorfon ska inte användas under graviditet om det inte är absolut nödvändigt.

Hydofon rekommenderas inte under förlossning pga. nedsättning av livmoderns sammandragningsförmåga och risken för neonatal andningsdepression.

Amning

Hydromorfon utsöndras i bröstmjölk i små mängder. Hydofon ska inte användas under amning.

Fertilitet

Icke-kliniska toxicitetsstudier på råttor visade inga effekter på fertilitets- eller spermieparametrar hos han- eller honrättor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Hydromorfon kan försämra förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Att detta sker är särskilt troligt i början av behandlingen med hydromorfon, efter dosökning eller produktrotation och om hydromorfon kombineras med alkohol eller andra CNS-dämpande substanser. Patienter som stabiliserats till en viss dos påverkas nödvändigtvis inte. Patienter ska därför rådfråga läkare om huruvida bilkörning eller användning av maskiner ska vara tillåtet.

4.8 Biverkningar

Följande frekvenskategorier utgör grunden för klassificeringen av biverkningar.

Mycket vanliga	$\geq 1/10$
Vanliga	$\geq 1/100, < 1/10$
Mindre vanliga	$\geq 1/1000, < 1/100$
Sällsynta	$\geq 1/10\ 000, < 1/1000$
Mycket sällsynta	$< 1/10\ 000$
Ingen känd frekvens	Kan inte beräknas från tillgängliga data

Biverkningar enligt klassificering efter organsystem och frekvens						
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
<u>Immunsystemet</u>						anafylaktiska reaktioner,

						överkänslighet (inklusive svalgsvullnad)
<u>Metabolism och nutrition</u>		minskad aptit				
<u>Psykiska störningar</u>		ångest, förvirring, stillstånd, sömnlöshet	agitation, depression, euforisk sinnestämning, hallucinationer, mardrömmar			läkemedelsberoende, dysfori
<u>Centrala och perifera nervsystemet</u>	yrsel, somnolens	huvudvärk	darrningar, myoklonus, parestesi	sedering, letargi		konvulsioner, dyskinesi, hyperalgesi (se avsnitt 4.4)
<u>Ögon</u>			synnedstämning			mios
<u>Hjärtat</u>				takykardi, bradykardi, palpitationer		
<u>Blodkärll</u>			hypotension			rodnad
<u>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</u>			dyspné	andningsdepression, bronkospasmer		
<u>Magtarmkanalen</u>	förstoppning, illamående	muntorrhet, kräkningar, buksmärta	dyspepsi, diarré, dysgeusi			paralytisk ileus
<u>Lever och gallvägar</u>			förhöjda värden av leverenzym	förhöjda värden av pankreasenzym		
<u>Hud och subkutan vävnad</u>		klåda, hyperhidros	hudutslag	ansiktsrodnad		urtikaria
<u>Njuror och urinvägar</u>		urinträngningar	urinretention			
<u>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</u>			minskad libido, erektil dysfunktion			
<u>Allmänna symtom och/eller symtom vid administrering sstället</u>		asteni, reaktioner vid injektionsstället	abstinenssyndrom*, trötthet, sjukdomskänsla, perifert ödem		induration vid injektionsstället (särskilt efter upprepade s.c. administrering)	läkemedelsberoende, neonatal abstinenssyndrom

* Abstinenssyndrom kan uppstå och innefatta symtom som rastlöshet, ångest, ängslighet, sömnlöshet, hyperkinesi, diarréer och mag-tarmsymtom.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Tecken på hydromorfonintoxikation och hydromorfonöverdos innefattar mios, bradykardi, andningsdepression, hypotension, somnolens som övergår i stupor och koma. Cirkulationssvikt och fördjupad koma kan uppstå i mer allvarliga fall och kan ha dödlig utgång.

Medvetslösa patienter med andningsstillestånd kan behöva intubation och respiratorbehandling. Någon opioidantagonist (t.ex. naloxon 0,4 mg, för barn: naloxon 0,01 mg/kg kroppsvikt) ska administreras intravenöst. Individuell administrering av antagonisten ska upprepas med 2 till 3 minuters mellanrum efter behov.

Det krävs noggrann övervakning (i åtminstone 24 timmar) eftersom effekten hos opioidantagonisten är kortvarigare än den hos hydromorfon, vilket innebär att man kan förvänta sig upprepad förekomst av tecken på överdos som t.ex. respiratorisk insufficiens.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: analgetika; opioider; naturliga opiumalkaloider, opiater

ATC-kod: N02A A03

Verkningsmekanism

Hydromorfon är en μ -sektiv, ren opioidagonist. Hydromorfon och relaterade opioider påverkar huvudsakligen det centrala nervsystemet och tarmarna.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekterna är främst analgetiska, anxiolytiska, antitussiva och sedativa. Därutöver kan humörsvängningar, andningsdepression, minskad mag-tarmrörlighet, illamående, kräkningar och förändringar i det endokrina och vegetativa nervsystemet uppstå.

Lever och gallvägar

Opioider kan orsaka gallspasm.

Andra farmakologiska effekter

Prekliniska studier visar olika effekter hos opioider på delar av immunsystemet. Den kliniska betydelsen av dessa resultat är okänd.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Vid intravenös och subkutan injektion börjar läkemedlet normalt verka inom 5 respektive 5–10 minuter. Varaktigheten av effekten är 3–4 timmar efter intravenös eller subkutan injektion. Vid epidural administrering av 1 mg hydromorfonhydroklorid observerades en fördröjning på $22,5 \pm 6$ minuter innan fullständig smärtlindring uppnåddes. Effekten varade i $9,8 \pm 5,5$ timmar ($n = 84$ patienter i åldrarna 22–84).

Distribution

Plasmaproteinbindningen hos hydromorfon är låg ($< 10\%$). Denna procentsats vid 2,46 ng/ml förblir konstant upp till den mycket höga plasmakoncentrationen 81,99 ng/ml, vilken endast mycket sällan uppnås vid mycket höga hydromorfondoser.

Hydromorfonhydroklorid har en relativt hög distributionsvolym på $1,22 \pm 0,23$ l/kg (CI: 90 %: 0,97–1,60 l/kg) ($n = 6$ manliga försökspersoner), vilket tyder på högt vävnadsupptag.

Riktningen på plasmakoncentrationstidskurvorna efter enkel administrering av hydromorfonhydroklorid 2 mg i.v. eller 4 mg oralt till 6 friska försökspersoner i en randomiserad överkorsningsstudie avslöjade en relativt kort eliminationshalveringstid på $2,64 \pm 0,88$ timmar (1,68–3,87 timmar).

Hydromorfon passerar placentabarriären. Hydromorfon utsöndras i bröstmjolk i små mängder.

Metabolism

Hydromorfon metaboliseras genom direkt konjugering eller reduktion av ketogruppen med efterföljande konjugering. Efter absorbering metaboliseras hydromorfon främst till hydromorfon-3-glukuronid, hydromorfon-3-glukosid och dihydroisomorfin-6-glukuronid. Mindre andelar av metaboliterna dihydroisomorfin-6-glukosid, dihydromorfin och dihydroisomorfin har också påträffats. Hydromorfon metaboliseras via levern; en mindre andel utsöndras oförändrad via njurarna.

Eliminering

Hydromorfonmetaboliter påträffades i plasma-, urin- och hepatocyttester. Ingenting tyder på att hydromorfon metaboliseras *in vivo* via cytokrom P 450-enzymssystemet. *In vitro* har hydromorfon endast en mindre hämmande effekt ($IC_{50} > 50 \mu M$) på rekombinanta CYP-isoformer, inklusive CYP1A2, 2A6, 2C8, 2D6 och 3A4. Hydromorfon förväntas därmed inte hämma metabolismen av andra aktiva substanser som metaboliseras via dessa CYP-isoformer.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet och gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Reproduktions- och utvecklingstoxicitet

Hos han- eller honråttor observerades inga effekter på fertilitets- eller på spermieparametrar vid orala hydromorfondoser på 5 mg/kg/dag (30 mg/m²/dag, vilket är 1,4 gånger högre än den förväntade dosen hos människa på basis av kroppsytan).

Hydromorfon gav inga teratogena effekter hos dräktiga råttor eller kaniner som fått orala doser under merparten av perioden då organen utvecklas. Reducerad fosterutveckling påträffades hos kaniner vid doser på 50 mg/kg (den utvecklingsmässiga noll-effektsnivån fastställdes vid dosen 25 mg/kg eller 380 mg/m² efter nästan fyra gånger högre exponering för den aktiva substansen (AUC) än den som förväntas hos människor). Inga bevis på fostertoxicitet observerades hos råttor behandlade med orala hydromorfondoser så höga som 10 mg/kg (308 mg/m² med en cirka 1,8 gånger högre AUC än vad som förväntas hos människor)

Bevis på en teratogen effekt på möss och hamstrar har rapporterats i litteraturen.

En pre- och postnatal studie på råttor visade att det fanns en ökad dödlighet hos avkomman (F1) vid hydromorfonhydrokloriddoser på 2 och 5 mg/kg/dag och minskad viktökning under den neonatala perioden, associerad med toxicitet hos modern.

Inga effekter på fortsatt utveckling eller reproduktionsförmåga observerades.

Karcinogenicitet

Inga långtidsstudier på karcinogenicitet har utförts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Natriumcitrat
Citronsyramonohydrat
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Hållbarhet (oöppnade ampuller):

3 år

Hållbarhet efter öppnandet:

Ska användas omedelbart.

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har påvisats i 7 dagar vid 5 °C och i 48 timmar vid 25 °C och 37 °C med undantag för utspädda lösningar i polykarbonatsprutor som inte ska förvaras längre än 24 timmar.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska produkten användas omedelbart. Om läkemedlet inte används omedelbart, ansvarar användaren för förvaringstiden och förhållandena före administrering, vilket normalt inte är längre än 24 timmar vid 2 till 8 °C, om inte spädningen har utförts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Får ej frysas.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter första öppnande/spädning, se avsnitt 6.3.

För ytterligare information om användning efter öppnande, se avsnitt 6.6.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

1 ml klara glasampuller (typ I) i förpackningar om 5 Hydofon 50 mg/ml ampuller.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inkompatibilitet observerades med utspädda lösningar av 50 mg/ml vid förvaring i polykarbonatsprutor i mer än 24 timmar vid 25 °C. Samtidigt framkom inga tecken på inkompatibilitet när samma lösning förvarades vid 4 °C i upp till 7 dagar.

Inga bevis på inkompatibilitet observerades mellan Hydofon, utspädd eller utspädd med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %), glukoslösning 50 mg/ml (5 %) för infusion eller vatten för injektionsvätskor och representativa märken av polypropensprutor, polyeten- och PVC-slangar och PVC- eller EVA-infusionspåsar.

Inga bevis på inkompatibilitet observerades mellan Hydofon, utspädd eller utspädd med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för infusion eller vatten för injektionsvätskor och representativa märken av injicerbara former av följande läkemedel när de förvarades i hög- eller lågdoskombinationer i polypropensprutor under en 24-timmars period vid rumstemperatur (25 °C):

Hyoscinbutylbromid
Hyoscinhydrobromid
Dexametasonnatriumfosfat
Haloperidol
Midazolamhydroklorid
Metoklopramidhydroklorid
Levomepromazinhydroklorid
Glykopyrroniumbromid
Ketaminhydroklorid

Olämplig hantering av utspädd lösning efter öppnandet av originalampullen eller av utspädda lösningar kan äventyra produktens sterilitet.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

2care4 Generics
Stenhuggervej 12-14
DK-6710 Esbjerg V
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

35961

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet: 20.09.2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

18.06.2020