

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Palladon 50 mg/ml, injektio-/infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Palladon 50 mg/ml:

Yksi ampulli sisältää 50 mg hydromorfonihydrokloridia (vastaten 44,33 mg hydromorfonia) 1 millilitrassa liuosta.

Apuaine, joiden vaikutus tunnetaan: Yksi millilitra sisältää 0,040 mmol natriumia (0,92 mg/ml natriumia)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, liuos

Kirkas, väritön tai vaaleankeltainen liuos, jonka pH on 4,0.

4. KLIININSET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Voimakkaan kivun hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Palladon-valmisten annostelu tulee sovittaa potilaan kivun vaikeusasteen ja yksilöllisen hoitovasteen mukaan.

On suositeltavaa aloittaa pienemmällä annoksilla ja lisätä annosta, kunnes optimaalinen kipua lievittävä vaikutus saavutetaan pienimmällä mahdollisella annoksella.

Palladon 50 mg sovi opioidihoidon aloittamiseen. Suurempia vahvuksia tulee käyttää vain potilaskohtaisina annoksina, jos pienemmällä hydromorfonivalmisteannoksilla tai vastaavan vahvuisilla voimakkaille kipulääkkeille ei enää saavuteta riittävää vastetta kyseisen potilaan kroonisen kivun hoidossa. Kipupumpun säiliö voidaan myös täyttää potilaskohtaisilla 50 mg annoksilla, sillä pumpun kalibointi varmistaa annoskontrollin.

Palladon-hoitoa ei tule jatkaa pidempään kuin on ehdottoman välttämätöntä. Jos pitkääikaishoito on tarpeen, potilaan tilaa on seurattava huolellisesti ja säännöllisesti jatkohoidon tarpeen ja laajuuden määrittämiseksi. Kun hydromorfihoito ei enää ole tarpeen, vuorokausiannosta tulee ehkä pienentää vähitellen vieroitusoireiden välttämiseksi.

Ikä	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

		0,004 mg/kg/h
laskimoon (i.v.)	1–1,5 mg i.v. 3–4 tunnin välein injisisoidaan hitaasti vähintään 2–3 minuutin kuluessa	0,15–0,45 mg/h 0,004 mg/kg/h
PCA-kipupumppu (s.c. ja i.v.)	0,2 mg bolus, sulkuaika 5–10 min	
Lapset < 12 vuotta	Ei suositella	

Potilaan siirtäminen parenteraalisesta hydromorfonista oraaliseen hydromorfooniin

Potilaan siirtäminen parenteraalisesti annosteltavasta hydromorfonista oraalisesti annosteltavaan hydromorfooniin on tehtävä kunkin potilaan herkkyyden mukaan. Suun kautta annettavan hydromorfonin aloitusannosta ei pidä arvioda liian suureksi.

Jäkkäät potilaat

Jäkkäiden potilaiden (tyypillisesti yli 75-vuotiaiden) kohdalla tulee ehkä käyttää muita aikuisia pienempää annostusta tydyttäävän analgesian saavuttamiseksi.

Maksan ja/tai munuaisten vajaatoimintapotilaat

Näiden potilaiden kohdalla tulee ehkä käyttää tavaramaisia pienempiä annoksia tydyttäävän analgesian saavuttamiseksi. Annos tulee titrata huolellisesti, kunnes kliininen teho saavutetaan (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Pallagon-valmisteen käytööä alle 12-vuotiaille lapsille ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta ovat riittämättömät.

Antotapa

Injektiona tai infuusiona laskimoon

Injektiona tai infuusiona iholle alle

Lääkevalmiste tulee tarkastaa silmämäärisesti ennen käytöä. Vain kirkasta liuosta, jossa ei ole näkyviä hiukkasia, saa käyttää.

Valmiste on käytettävä välittömästi avaamisen jälkeen (ks. kohta 6.3).

Vain kertakäytöön.

4.3 Vasta-aiheet

Hydromorfonivalmisteet ovat vasta-aiheisia potilailla, joilla on:

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Vaikea hengityslama, johon liittyy hypoksiaa ja/tai hyperkapniaa
- Vaikea keuhkohtautauti
- Vaikea astma
- Paralyttinen ileus
- Akuutti vatsa
- Cor pulmonale
- Tajuttomuus
- Monoamiinioksidaasin estäjien samanaikainen käyttö tai niiden käytön lopettaminen edeltävien kahden viikon aikana.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hydromorfonin käytössä tulee noudattaa varovaisuutta, jos potilas on tai hänellä on:

- Vakavasti heikentynyt hengitystoiminta
- Uniapnea
- Keskushermosta lamaavien lääkkeiden samanaikainen käyttö (katso alla ja kohta 4.5)
- Toleranssia, fyysinen riippuvuus ja vieroitusoireita (katso alla)
- Keuhkohtauamatauti
- Pienentynyt hengityskapasiteetti
- Psykologinen riippuvuus [addiktio], väärinkäytön profili ja päihteiden ja / tai alkoholin väärinkäyttö (katso alla)
- Heikkokuntoinen ja jäkäs
- Jos potilas on alle 12-vuotias
- Pääen vamma, kallonsisäiset vauriot tai lisääntynyt kallonsisäinen paine, alentunut tajunnan taso, jonka alkuperä on epävarma
- Hypotensio, johon liittyy hypovolemiaa
- Haimatulehdus
- Hypotyreosis
- Toksinen psykoosi
- Etrauhasen liikakasvua
- Sappitiesairaus
- Sappikivi- tai virtsakivikohtaus
- Lisämunuaiskuoren vajaatoiminta (esim. Addisonin tauti)
- Vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta
- Vaikea maksan vajaatoiminta
- Alkoholismi
- Delirium tremens
- Kouristuksia aiheuttava sairaus
- Ummetus
- Obstruktivinen tai tulehdusellinen suolistosairaus

Näiden potilaiden kohdalla annostusta on ehkä aiheellista pienentää.

Hengityslama

Huomattavin opioidien liialliseen käyttöön liittyvä riski on hengityslama.

Unenaikaiset hengityshäiriöt

Opioidit voivat aiheuttaa unenaikaisia hengityshäiriöitä, kuten sentraalista uniapneaa (central sleep apnoea, CSA) ja unenaikaista hypoksemiaa. Opioidien käyttö suurentaa sentraalisen uniapnean riskiä annoksesta riippuvalla tavalla (ks. kohta 4.8). Jos potilaalla esiintyy sentraalista uniapneaa, on harkittava opioidien kokonaissannoksen pienentämistä.

Sedatiivisten lääkkeiden kuten bentsodiatsepiinien tai bentsodiatsepiinien kaltaisten lääkkeiden samanaikaiseen käyttöön liittyvät riskit

Hydromorfonin ja sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja niiden kaltaisten lääkkeiden, samanaikainen käyttö voi aiheuttaa sedatiota, hengityslamaa, koomaa ja kuoleman. Näiden riskien vuoksi näitä sedatiivisia lääkeitä voidaan määrättää samanaikaisesti hydromorfonin kanssa vain sellaisille potilaalle, joille muut hoitovaihtoehdot eivät sovi. Jos potilaalle päätetään määrättää hydromorfonia samanaikaisesti sedatiivisten lääkkeiden kanssa, on määrättää pienin tehoava annos ja hoidon on oltava mahdollisimman lyhykestoinen.

Potilasta on seurattava tarkkaan hengityslaman ja sedation merkkien ja oireiden varalta. On erittäin suositeltavaa neuvoa potilasta ja hänen läheisiään tarkkailemaan näitä oireita (ks. kohta 4.5).

Toleranssi ja opioidien käyttöhäiriö (väärinkäyttö ja riippuvuus)

Opioidien toistuva käyttö voi aiheuttaa toleranssin kehittymistä ja fyysisä ja/tai psykkistä riippuvuutta sekä opioidien käyttöhäiriötä (opioid use disorder, OUD).

Pallardon-valmisten väärinkäytöllä tai tahallinen virheellinen käyttö voi johtaa yliannostukseen ja/tai kuolemaan. Opioidien käyttöhäiriön (OUD) kehittymisen riski on suurempi, jos potilaalla tai hänen perheessään (vanhemmillä tai sisaruksilla) on aiemmin esiintynyt pälteiden väärinkäytöä (mukaan lukien alkoholin väärinkäytöä), jos potilas tupakoi tai jos potilaalla on aiemmin esiintynyt muita mielenterveysongelmia (esim. vakavaa masennusta, ahdistuneisuutta tai persoonallisuushäiriötä).

Potilaita on seurattava pähdehakuisen käyttäytymisen havaitsemiseksi (esim. ennenaikaiset reseptin uusimispyyntö). Tähän sisältyy myös samanaikaisesti käytettyjen opioidien ja psykoaktiivisten lääkkeiden (kuten bentsodiatsepiinien) tarkistus. Jos potilaalla esiintyy opioidien käyttöhäiriön merkkejä ja oireita, on harkittava riippuvuuden hoitoon erikoistuneen lääkärin konsultointia.

Pitkääikaisen käytön yhteydessä potilaalle voi kehittyä toleranssia Pallardon-hoidolle, ja yhä suurempien annosten käyttö voi olla tarpeen halutun analgeettisen vaikutuksen saavuttamiseksi. Myös ristitoleranssi muiden opioidien kanssa voi esiintyä. Pallardon-valmisten pitkääikaisen käytöllä voi aiheuttaa fyysisä riippuvuutta, ja hoidon äkillinen keskeyttäminen voi johtaa vieroitusoireisiin. Kun hydromorfonihoitona ei enää ole tarpeen, annosta tulee ehkä pienentää vähitellen vieroitusoireiden välittämiseksi.

Pallardon-valmistetta ei pidä käyttää, jos potilaalle saattaa kehittyä paralyttinen ileus. Jos hoidon aikana kehittyy tai epäillään kehittyneen paralyttinen ileus, hydromorfonihoitona tulee lopettaa välittömästi.

Pallardon-valmisten käytössä tulee noudattaa varovaisuutta ennen leikkausta, leikkauksen aikana ja ensimmäisten 24 tunnin aikana leikkauksen jälkeen.

Jos potilaalle suunnitellaan muita kipua lievittäviä toimenpiteitä (esim. leikkaus, pleksuspudutus), heille ei pidä antaa hydromorfonia toimenpidettä edeltävien 4 tunnin aikana. Jos Pallardon-hoidon jatkaminen on aiheellista, annostus tulee muuttamaan postoperatiivisten tarpeiden mukaiseksi.

Tulee korostaa, että kun potilaalle on löydetty (titraamalla) tehokas annos tiettyä opioidia, hänen kipulääkityksessään ei pidä siirtää muihin opioidikipulääkkeisiin ilman kliinistä arviointia ja annoksen huolellista uudelleentitrausta tarvittaessa. Muutoin analgesian jatkuvuutta ei voida taata.

Hydromorfonin käyttö voi aiheuttaa positiivisen tuloksen dopingtesteissä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per millilitra eli se on olennaisesti natriumvapaa.

Opioidit, kuten hydromoroni, saattavat vaikuttaa hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisakseliin tai hypotalamus-aivolisäke-sukurauhasakseliin. Ilmoitettuja muutoksia ovat mm. seerumin prolaktiiniarvojen suureneminen ja plasman kortisol- ja testosteroniarvojen pieneminen. Nämä hormonitasapainon muutokset saattavat ilmetä kliinisinä oireina.

Etenkin suuria annoksia käytettäessä voi esiintyä hyperalgesiaa, joka ei reagoi Pallardon-annoksen suurentamiseen. Tällöin tulee ehkä pienentää hydromorfiannosta tai siirtää käyttämään jotakin toista opioidia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Keskushermosto:

Opioidien samanaikainen käyttö lääkkeiden kuten bentsodiatsepiinien ja muiden bentsodiatsepiinien kaltaisten lääkkeiden kanssa voi johtaa sedaation, hengityslamaan, koomaan ja kuoleman riskin suurenemiseen johtuen keskushermosta lamaavien aineiden vaikutuksesta. Tämän vuoksi samanaikaisen hoidon aikana tulee annosta ja hoidonkestoa rajoittaa (ks. kohta 4.4). Keskushermosta lamaavia aineita ovat esimerkiksi: muut opioidit, anksiylytit, unilääkkeet, rauhoittavat lääkkeet (mukaan lukien bentsodiatsepiinit), psykoosilääkkeet, anesteesit (esim. barbituraatit), pahoinvoittilääkkeet, masennuslääkkeet, antihistamiinit, fentiatsiinit ja alkoholi.

Opioidien ja gabapentinoidien (gabapentiini ja pregabaliini) samanaikainen käyttö lisää opioidiyliannostuksen, hengityslaman ja kuoleman riskiä.

Antikolinergisesti vaikuttavat lääkevalmisteet (esim. psyykenlääkkeet, pahoinvoittilääkkeet, 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 imetyks

Raskaus

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja hydromorfonin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisielle ei tunneta. Hydromorfonia ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä.

Pallagon-valmisten käyttö raskauden ja synnytyksen aikana ei ole suositeltavaa kohdun supistuvuuden huononemisen ja vastasynteen hengityslaman riskien vuoksi. Pitkääikäinen hydromorfonin käyttö raskauden aikana voi aiheuttaa vastasyntyneellä lapsella vieroitusoireita.

Imetyks

Hydromorponi erittyy pieninä määrinä rintamaitoon. Pallagon-valmistetta ei pidä käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Hydromorfonin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoja. Hydromorfonioidolla ei ollut vaikutustarottien hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Hydromorponi saattaa heikentää ajokykyä ja koneiden käyttökykyä. Tämä on erityisen todennäköistä hydromorfonioidon 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 välittämättä aiheuta rajoituksia. Potilaiden tuleekin neuvotella lääkärinsä kanssa siitä, onko ajaminen tai koneiden käyttö sallittua.

4.8 Hattavaikutukset

Hattavaikutukset on luokiteltu seuraavien yleisyyssluokkien 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 arvointiin				

	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Tuntematon
Immuuni-järjestelmä						Anafylaktiset reaktiot Yliherkkyyys (mm. suun ja nielun turvotus)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Ruokahalun heikkeneminen				
Psykkiset häiriöt		Ahdistuneisuus Sekavuustilat Unettomuus	Kiihyneisyys Masennus Euforinen mieliala Aistiharhat Painajaisunet			Lääkeriippuvuuus (ks. kohta 4.4), Dysforia
Hermosto	Huimaus Uneliaisuus	Päänsärky	Lihassupistuksen aiheuttamat lihasnykäykset Parestesiat Vapina	Letargia Sedaatio		Kouristukset Dyskinesia Hyperalgesia Sentraalinen unia ja noireyhtymä (ks. kohta 4.4)
Silmät			Näköhäiriöt			Mioosi
Sydän				Bradykardia Sydämentykytys Takykardia		
Verisuonisto			Hypotensio			Kuumat aallot
Hengitys-elimet, rintakehä ja välikarsina			Hengenahdistus	Hengitysvajaus Bronkospasmi		
Ruoansulatus-elimistö	Ummetus Pahoinvointi	Vatsakipu Suun kuivuminen Oksentelu	Ripuli Makuainnin häiriöt Dyspepsia			Paralyyttinen ileus
Maksa ja sappi			Maksaentsyyminyti- arvojen suureneminen	Haimaentsyyminyti- arvojen suureneminen		
Iho ja ihonalainen kudos		Liiallinen hikoilu Kutina	Ihottuma	Kasvojen punastuminen		Nokkosihottuma
Munuaiset ja virtsatiet		Virtsapakko	Virtsaumpi			
Sukupuoli-elimet ja rinnat			Sukupuolivietin heikkeneminen Erektiohäiriöt			
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Astenia Pistoskohdan reaktiot	Vieroitus- oireyhtymä* Uupumus Huonovointisuus Ääreisosien turvotus		Pistoskohdan kovettuminen (etenkin, jos valmistetta annetaan toistuvasti ihmälle)	Toleranssi Vastasyntyneen viroitusoireyhtymä

*Vieroitusoireyhtymää saattaa esiintyä. Sen oireina ovat esimerkiksi agitaatio, ahdistuneisuus, hermostuneisuus, unettomuus, hyperkinesia, vapina ja ruoansulatuskanavan oireet.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista.

Se mahdollistaa lääkevalmisten hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Tervydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Hydromorfonimyrkyksen ja yliannostuksen oireita ovat mioosi, bradykardia, hengityslama, hypotensio ja uneliaisuus, joka etenee horrokseksi ja tajuttomuudeksi. Mahalaukun sisällön tai muun kiinteän aineen henkeen vetämistä saattaa tapahtua tajunnanhäiriön ja oksentamisen yhteydessä, tämä saattaa johtaa aspiraatiokehukokuumeeseen. Vaikeammissa tapauksissa saattaa esiintyä verenkiertovajausta ja syvenevää tajuttomuutta, ja tilanne voi johtaa kuolemaan.

Hydromorfonin yliannostuksen yhteydessä on havaittu toksista leukoenkefalopatiaa.

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

Tiivis seuranta (vähintään 24 tunnin ajan) on tarpeen, sillä opioidiantagonistin vaikutusaika on hydromorfonin vaikutusaikaa lyhyempi. Näin ollen on todennäköistä, että yliannoksen merkit kuten hengitysvajaus tulevat toistumaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeutinen ryhmä: analgeetit, opioidit, luonnolliset opiumalkaloidit
ATC-koodi: N02AA03.

Hydromorponi on opioidiagonisti ilman antagonistista vaikutusta. Hydromorponi ja muut samankaltaiset opioidit vaikuttavat lähinnä keskushermostossa ja suolistossa.

Terapeutinen vaiketus on pääasiassa analgeettinen, anksiylyttinen, antitussiivinen ja sedatiivinen. Myös mielialan vaihtelua, hengityslamaa, ruoansulatuskanavan motilitetin heikkenemistä, pahoinvoittia, oksentelua sekä umpierityksen ja vegetatiivisen hermoston toiminnan muutoksia saattaa esiintyä.

Umpieritys

Katso kohta 4.4.

Maksa ja sappi

Opioidit voivat aiheuttaa sappiteiden spasmin.

Muut farmakologiset vaikutukset

Prekliinisten tietojen perusteella opioidit vaikuttavat monin tavoin immuunijärjestelmän komponentteihin. Muutosten kliinistä merkitystä ei tunneta.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Laskimoon annetun injektion jälkeen vaikutus alkaa yleensä 5 minuutissa ja ihmälle annetun injektion jälkeen 5–10 minuutissa. Vaikutus kestää 3–4 tunnin ajan laskimoon tai ihmälle 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).

Hydromorfonihydrokloridi läpäisee istukan. Sen erittymisestä rintamaitoon ei ole tietoja.

Jakautuminen

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

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

Kun 6 terveelle vapaaehoiselle annettiin satunnaistetussa vaihtovuoroisessa tutkimuksessa kert-annoksesta 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).

Biotransformaatio

Hydromorponi metaboloituu suoraan konjugoitumalla tai ketoryhmän pelkistymisen ja tämän jälkeen tapahtuvan konjugaation kautta. Imeytymisen jälkeen hydromorponi metaboloituu ensisijaisesti hydromorponi-3-glukuronidiksi, hydromorponi-3-glukosidiksi ja dihydroisomorfiini-6-glukuronidiksi. Pienempinä määrinä on havaittu myös dihydroisomorfiini-6-glukosidia, dihydromorfiinia ja dihydro-isomorfiinia. Hydromorponi metaboloituu maksassa. Pienehkö osuus eliminoituu kanta-aineen muodossa munuaisten kautta.

Eliminaatio

Hydromorfonin metabolititodettiin plasmassa, virtsassa ja ihmisen maksasolutijärjestelmissä. Mikään ei viittaa siihen, että hydromorponi metaboloituisi *in vivo* sytokromi P450-entsyympäristössä. *In vitro* hydromorponi estää vain vähäisessä määrin ($IC_{50} > 50 \mu M$) rekombinantien CYP-isoentsyympien (mm. CYP1A2, 2A6, 2C8, 2D6 ja 3A4) toimintaa. Näin ollen hydromorponi ei todennäköisesti estää näiden CYP-isoentsyympien välityksellä metaboloituvien lääkeaineiden metabolismaa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvaisannosten toksisuutta ja geenitoksisuutta koskevien tavanomaisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisiille.

Lisääntymis- ja kehitystoksisisuus

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

Hydromorponi ei ollut teratogeeninen tiineillä rotilla eikä kaneilla, joille annettiin peroraalisia annoksia elinten tärkeimmän kehityskauden aikana. Kanilla 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 ihmisen todennäköisesti saavutettava altistus.) Sikiötoksisuuteen viittaavaa näyttöä ei havaittu, kun rotille annettiin suun kautta enintään 10 mg/kg hydromorfonianoksia (308 mg/m², AUC-arvo noin 1,8 kertaa ihmisen todennäköisesti saavutettavaa AUC-arvoa suurempi). Kirjallisudessa on ilmoitettu näyttöä teratogeenisuudesta hiirillä ja hamstereilla.

Rotilla toteutetussa pre- ja postnataalitutkimuksessa havaittiin suurentunutta poikaskuolleisuutta ja poikasten pienipainoisuutta varhaisella postnataalikaudella käytettäessä 2 ja 5 mg/kg/vrk hydromorfonihydrokloridiannoksia (mikä vastaa noin 0,6 ja 1,4 kertaisia annoksia verrattuna oletettuun ihmisen kehon pinta-alan perustuvaan annokseen), minkä katsottiin liittyvän emoon kohdistuvaan toksisuuteen. Vaikutuksia poikasten myöhempään kehitykseen tai lisääntymiseen ei havaittu.

Karsinogeenisuus

Pitkääikäisia karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Vedetön sitruunahappo
Natriumsitraatti
Natriumkloridi
Natriumhydroksidiliuos (4 %) (pH:n säätelyyn)
Suolahappo (3,6 %) (pH:n säätelyyn)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kestoaika

Ampullit: 3 vuotta.

Kestoaika avaamisen jälkeen: Käytetään välittömästi.

Käytönaikaisen kemikaalisen ja fysikaalisen stabiiliuden on osoitettu pysyvän 7 päivää 4 °C:ssa, 25 °C:ssa ja 37°C:ssa poikkeuksena polykarbonaatiruiskuihin laimennettu liuos, jota ei tule säilyttää yli 24 tuntia pidempää.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytsaika ja säilytsolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, mutta ne ovat yleensä kuitenkin enintään 24 tuntia 2-8 °C:ssa , ellei avaaminen/käyttöönlämäistus ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissa olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Avatun/laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

Lisätietoja valmisten käytöstä avaamisen jälkeen, ks. kohta 6.6.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Tyypin 1 kirkkaasta, neutraalista lasista valmistetut ampullit, pakkauksessa 5 kpl 1 ml ampulleja

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

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

Yhteensopimattomuuteen viittaavaa näyttöä ei havaittu, kun hydromorfonihydrokloridia (laimentamattomana tai laimennettuna 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-infusionesteellä, 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infusionesteellä tai injektionesteisiin käytettävällä vedellä) käytettiin tavanomaisissa polypropeeni- ja polykarbonaattiruiskuissa ja PVC- ja EVA-infusiopusseissa.

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

Hyoskiinibutyylbromidi
Hyoskiinihydrobromidi
Deksametasoninatriumfosfaatti
Haloperidoli
Midatsolaamihydrokloridi
Metoklopramidihydrokloridi
Levomepromatsiinihydrokloridi
Glykopyrroniumbromidi
Ketamiinihydrokloridi

Valmisten steriliysi voi vaarantua, jos laimentamatonta liuosta käsitellään epääsianmukaisesti alkuperäisen ampullen avaamisen jälkeen tai laimennettuja liuoksiä käsitellään epääsianmukaisesti.

Käytämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Mundipharma Oy
Rajatorpartie 41 B
01640 Vantaa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

50 mg/ml: 24920

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25.9.2009

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

11.9.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Palladon 50 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Palladon 50 mg/ml

1 ampull innehåller 50 mg hydromorfonhydroklorid (motsvarande 44,33 mg hydromorfon) i 1 ml lösning.
Hjälvpämne med känd effekt: 1 ml innehåller 0,040 mmol natrium (0,92 mg/ml natrium)

För fullständig förteckning över hjälvpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning

Klar, färglös till svagt gul lösning med pH-värde 4,0.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

För behandling av svår smärta.

4.2 Dosering och adminis treringssätt

Dosering

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

Det rekommenderas att börja med de lägre doserna och öka dosen tills optimal smärtstillande effekt uppnås vid längsta möjliga dos.

Palladon 50 mg är ej lämplig för inledande opioidbehandling. Denna högre doseringsform får endast användas som individuella doser för patienter som inte längre svarar tillräckligt på lägre doser av hydromorfonpreparat eller jämförbart starka smärtstillande medel inom vidden för kronisk smärtbehandling. Behållare till läkemedelpumpar kan också fyllas med individuella doser på 50 mg eftersom doskontroll försäkras av pumpkalibreringen.

Palladon bör inte administreras längre än absolut nödvändigt. Om det krävs långvarig behandling bör 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 rekommenderas gradvis minskning av den dagliga dosen för att förhindra abstinenssymtom.

Ålder	Bolus	Infusion
Vuxna och ungdomar (> 12 ålder)		
subkutan (s.c.) användning	1-2 mg s.c. med 3-4 timmars mellanrum	0,15-0,45 mg/timme 0,004 mg/kg kroppsvikt/timme
intravenös (i.v.) användning	1-1,5 mg i.v. med 3-4 timmars mellanrum. Skall injiceras långsamt under minst 2-3 minuter	0,15-0,45 mg/timme 0,004 mg/kg kroppsvikt/timme
Patientkontrollerad administrering	0,2 mg bolus, stoppintervall 5-10 min.	

=PCA (s.c. och i.v.)	
Barn (< 12 år)	Rekommenderas inte

Överföring av patienter från parenteralt till oralt administrerat hydromorfon

Överföring av patienter från parenteralt administrerat hydromorfon till oralt administrerat hydromorfon ska styras av den individuella patientens känslighet. Den orala startdosen ska inte överskattas.

Äldre patienter

Äldre patienter (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 bör försiktigt titreras till önskad klinisk effekt (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Palladon rekommenderas inte till barn under 12 år beroende på otillräckliga data avseende säkerhet och effekt.

Administreringssätt

Intravenös injektion eller infusion
Subkutan injektion eller infusion

Läkemedelsprodukten skall inspekteras visuellt innan användning. Endast klara lösningar fria från synliga partiklar skall användas.

Infektionen skall ges omedelbart efter att ampullen öppnas, se avsnitt 6.3.

Endast för engångsbruk.

4.3 Kontraindikationer

Hydromorfonläkemedel är kontraindicerade hos patienter med:

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpmäne som anges i avsnitt 6.1.
- Allvarlig andningsdepression med hypoxi och/eller hyperkapni
- Svår kronisk obstruktiv lungsjukdom
- Allvarlig bronkialastma
- Paralytisk ileus
- Akuta buksmärter
- Lung-hjärtsjukdom (cor pulmonale)
- Koma
- Samtidig administrering av MAO-hämmare eller administrering inom två veckor efter att MAO-hämmare har slutat användas.

4.4 Varningar och försiktighet

Hydromorfon skall användas med försiktighet till patienter med:

- Allvarligt nedsatt andningsfunktion
- Sömnapné
- Samtidig användning av CNS-dämpande läkemedel (se nedan och avsnitt 4.5)
- Tolerans, fysiskt beroende och abstinenssymtom (se nedan)
- Kronisk obstruktiv lungsjukdom
- Minskad reservvolym i lungorna

- Psykologiskt beroende (missbruk), missbruksprofil och historia av alkohol- eller narkotikamissbruk (se nedan)
 - Försvagade äldre
 - Barn under 12 år
 - Huvudskada, intrakraniella lesioner eller förhöjt skalltryck, minskad medvetandegrad av osäkert ursprung
 - Hypotension med hypovolemi
 - Pankreatit
 - Hypotyreos
 - Toxisk psykos
 - Prostatahypertrofi
 - Gallsjukdom
 - Gall- eller njurkolik
 - Binjurebarksinsufficiens (t.ex. Addisons sjukdom)
 - Allvarligt nedsatt njurfunktion
 - Allvarligt nedsatt leverfunktion
 - Alkoholism
 - Delirium tremens
 - Konvulsiva sjukdomar
 - Förstopning
 - Obstruktiv eller inflammatorisk tarmsjukdom
- Hos alla dessa patienter kan minskad dosering vara tillrådligt.

Andningsdepression

Den allvarligaste risken vid opioidöverdos är andningsdepression.

Sömnrelaterade andningsstörningar

Opioider kan orsaka sömnrelaterade andningsstörningar såsom central sömnapné och sömnrelaterad hypoxemi. Risken för central sömnapné ökar med dosen (se avsnitt 4.8). Överväg att minska den totala opioiddosen till patienter med central sömnapné.

Risker vid samtidig användning av sedativa läkemedel, såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel

Samtidig användning av hydromorfon och sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande 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 det beslutas att förskriva hydromorfon samtidigt med sedativa läkemedel, ska den lägsta, effektiva dosen användas och behandlingstiden ska vara så kort som möjligt.

Patienterna ska följas noggrant för tecken och symptom på andningsdepression och sedering. I detta avseende rekommenderas det starkt att informera patienter och deras vårdgivare om att vara uppmärksamma på dessa symptom (se avsnitt 4.5).

Tolerans och opioidbrukssyndrom (missbruk och beroende)

Tolerans, fysiskt och psykologiskt beroende och opioidbrukssyndrom kan utvecklas vid upprepad administrering av opioider.

Missbruk eller avsiktlig felanvändning av Palladon kan resultera i överdos och/eller dödsfall. Risken för att utveckla opioidbrukssyndrom är förhöjd hos patienter med en personlig anamnes eller familjeanamnes (föräldrar eller syskon) på drogberoende (inklusive alkoholberoende), hos patienter som använder tobak eller hos patienter med andra psykiska sjukdomar i anamnesen (t.ex. egentlig depression, ångest och personlighetsstörningar).

Patienterna ska övervakas för tecken på drogsökande beteende (t.ex. för tidiga önskemål om påfyllning). Detta inkluderar en genomgång av opioider och psykoaktiva läkemedel (såsom

bensodiazepiner) som används samtidigt. Hos patienter med tecken och symptom på opioidbruksyndrom ska konsultation med en beroendespecialist övervägas.

Patienten kan komma att utveckla tolerans mot läkemedlet vid kronisk användning och behöva gradvis ökade doser för att upprätthålla smärtkontroll. Det kan föreligga korstolerans med andra opioider. Långvarig användning av detta läkemedel kan leda till fysiskt beroende och abstinenssymtom kan uppstå vid abrupt avslutning av behandlingen. När en patient inte längre behöver behandling med hydromorfon rekommenderas gradvis minskning av dosen för att förhindra abstinenssymtom.

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

Palladon bör användas med försiktighet före eller efter operationer och postoperativt inom de första 24 timmarna.

Patienter som ska genomgå ytterligare smärtlindringsprocedurer (t.ex. operation, plexus blockad) bör inte motta hydromorfon under fyra timmar innan ingrepp. Om beslut fattas om fortsatt behandling med Palladon skall doseringen anpassas efter postoperativa behov.

Det bör understrykas att patienter som anpassats (titrerats) till en effektiv dos av en specifik opioid inte bör byta till andra smärtstillande medel inom opioidgruppen. I sådana fall kan inte en kontinuerlig smärtstillande effekt försäkras.

Användning av Palladon kan ge positiva resultat vid dopingkontroller.

Denna läkemedelsprodukt innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per ml, d.v.s. den är i princip "natriumfri".

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.

Hyperalgesi som inte svarar på ytterligare dosökning av hydromorfon kan uppstå, särskilt vid höga doser. Dosminskning av hydromorfon eller byte av opioid kan behövas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Centrala nervsystemet (CNS):

Samtidig användning av opioider och sedativa läkemedel såsom benzodiazepiner eller liknande läkemedel ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och död på grund av en additiv CNS-depressiv effekt. Dosen och varaktigheten av samtidig användning bör begränsas (se avsnitt 4.4). CNS-dämpande läkemedel inkluderar, men begränsas inte till: andra opioider, anxiolytika, hypnotiska eller sedativa läkemedel (inklusive bensodiazepiner), antipsykotika, bedövningsmedel (t.ex. barbiturater), antiemetiska läkemedel, antidepressiva läkemedel, antihistaminer, fentiaziner och alkohol.

Samtidig användning av opioider och gabapentinoider (gabapentin och pregabalin) ökar risken för opioidöverdosering, andningsdepression och död.

Läkemedel med antikolinergisk effekt (t.ex. psykotropiska läkemedel, antiemetiska medel, antihistaminer eller läkemedel mot Parkinsons sjukdom) kan förhöja de oönskade antikolinergiska effekterna hos opioider (t.ex. förstopning, muntorrhet eller urinretention).

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

Inga interaktionsstudier har utförts.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inte tillräckliga data beträffande användning av hydromorfon hos gravida kvinnor.

Djurstudier har påvisat reproduktiv toxicitet (se avsnitt 5.3). Den eventuella risken för mäniskor är okänd. Hydromorfon bör ej användas vid graviditet om det inte är absolut nödvändigt.

Palladon rekommenderas ej under graviditet och förlossning p.g.a. nedsättning av livmoderns sammandragningsförmåga och risken för neonatal andningsdepression. Långvarig användning av hydromorfon under graviditet kan leda till neonatalt utsättningssyndrom.

Amning

Hydromorfon passerar över i modersmjölken i små mängder. Palladon bör ej användas under amning.

Fertilitet

Det finns inga humandata på hydromorfons effekt på fertilitet tillgängliga. Hydromorfonbehandling hade ingen effekt på fertiliteten hos han- eller honråttor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Hydromorfon kan nedsätta körförståelsen och förmågan att använda maskiner. Att detta sker är särskilt troligt i början av en behandling med hydromorfon, efter dosökning eller produktrotation, och om hydromorfon kombineras med alkohol eller andra substanser som verkar dämpande på det centrala nervsystemet. Det är inte säkert att patienter som stabiliseras till en särskild dos inte kommer att påverkas. Patienter bör därför rådfråga läkare om huruvida bilkörsning eller användning av maskiner ska vara tillåtet.

4.8 Biverkningar

Följande frekvenskategorier utgör grunden för bedömningar av biverkningar.

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

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Immunsystemet						Anafylaktiska reaktioner Överkänslighet (inklusive svalgvullnad)
Metabolism och nutrition		Minskad appetit				
Psykiska störningar		Ångest Förvirring Sömnlöshet	Agitation Depression Euforisk sinnesstämning Hallucinationer Mardrömmar			Läkemedels-beroende (se avsnitt 4.4) Dysfori
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel Somnolens	Huvudvärk	Darrningar Myoklonus Parestesi	Letargi Sedering		Konvulsioner Dyskinesi Hyperalgesi Centralt sömnapsné-syndrom (se avsnitt 4.4)

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Ögon			Synförsämring			Mios
Hjärtat				Bradykardi Palpitationer Takykardi		
Blodkärl			Hypotension			Rodnad
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum			Dyspné	Andnings- depression Bronkospasm		
Magtarmkanalen	Förstopning Illamående	Buksmärter Muntorrhet Kräkningar	Diarré Dysgeusi Dyspepsi			Paralytisk ileus
Lever och gallvägar			Förhöjda värden av leverenzymer	Förhöjda värden av pankreas- enzymer		
Hud och subkutan vävnad		Hyperhidros Kläda	Utslag	Ansiktsrodnad		Nässelfeber
Njurar och urinvägar		Urin- trängningar	Urinretention			
Reproduktions- organ och bröstkörtel			Minskad libido Erektil dysfunktion			
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings- stället		Asteni Reaktioner vid injektions- stället	Abstinens* Trötthet Sjukdomskänsla Perifert ödem		Induration vid injektions- stället (särskilt efter upprepad s.c. admini- strering)	Läkemedels- tolerans, neonatalt abstinenssyndrom

* Abstinens kan uppstå och innefatta symtom som rastlöshet, ångest, ängslighet, sömnlöshet, hyperkinesi, darrningar och mag-tarmproblem.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

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

4.9 Överdosering

Tecken på hydromorfonintoxikation och hydromorfonöverdos innefattar mios, bradykardi, andningsdepression, hypotension, somnolens som övergår i stupor och koma. En kombination av medvetandestörningar och kräkningar kan leda till att maginnehåll eller annat fast material inandas. Det kan orsaka aspirationspneumoni. Cirkulationssvikt och fördjupad koma kan uppstå i mer allvarliga fall och kan ha dödlig utgång.

Toxisk leukoencefalopati har observerats vid överdosering av hydromorfon.

Medvetslösa patienter med andningsstillestånd kan behöva intubation och respiratorbehandling. Någon slags opioidantagonist (t.ex. naloxon 0,4 mg, för barn: naloxon 0,01 mg/kg kroppsvikt) bör administreras

intravenöst. Individuell administrering av antagonistens bör upprepas i 2- till 3-minutersintervaller efter behov.

Det krävs noggrann övervakning (i åtminstone 24 timmar) eftersom effekten hos opioidantagonisten är kortvarigare än den hos hydromorfon, vilket innebär att man bör 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
ATC-kod: N02AA03

Hydromorfon är en opioidagonist utan någon antagonistverkan. Hydromorfon och relaterade opioider påverkar huvudsakligen det centrala nervsystemet och tarmarna.

Dess terapeutiska effekt är främst analgetisk, anxiolytisk, antitussiv och sedativ. Därutöver kan humörvängningar, andningsdepression, minskad mag-tarmrörlighet, illamående, kräkningar och förändringar i det endokrina och vegetativa nervsystemet uppstå.

Endokrina systemet

Se avsnitt 4.4.

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 fördjöning 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).

Hydromorfonhydroklorid passerar placenta. Det finns inte tillgängliga data om utsöndring av substansen i modersmjölk.

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.

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

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 delar av metaboliterna

dihydroisomorfin-6-glukosid, dihydromorfin och dihydroisomorfin har också påträffats. Hydromorfon metaboliseras via levern; en mindre del utsöndras oförändrad via njurarna.

Elimination

Hydromorfon metaboliter påträffades i plasma-, urin- och hepatocyttester. Ingenting tyder på att hydromorfon metaboliseras *in vivo* via cytokeram P 450 enzymsystemet. *In vitro* har hydromorfon endast en mindre hämmande effekt ($IC_{50} > 50 \mu M$) på rekombinanta CYP-isoformer, inklusive CYO1A2, 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

Icke-kliniska data visar ingen särskild risk för människor baserad på gängse studier av säkerhetsfarmakologi, upprepad dotoxicitet och genotoxicitet.

Reproduktions- och utvecklingstoxicitet

Inga effekter på manliga eller kvinnliga fertilitets- eller spermaparametrar observerades hos råttor vid orala hydromorfondoser på 5 mg/kg/dag (30 mg/m²/dag, vilket är 1,4 gånger högre än den förväntade mänskliga dosen på basis av kroppsytan).

Hydromorfon gav inga teratogeniska effekter hos varken gravida 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 nästa fyra gånger utsättade för den aktiva substansen (AUC) än den som förväntas hos människor). Inga bevis på fostertoxicitet observerades hos råttor behandlade med orala hydromorfon doser 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 vid hydromorfonhydroklorid doser på 2 och 5 mg/kg/dag (vilket är respektive ungefär 0,6 och 1,4 gånger den förväntade humana dosen på kroppsytan) och minskad viktökning under den neonatala perioden, associerad med moderns toxicitet. Inga effekter på fortsatt utveckling eller reproduktionsförmåga observerades.

Karcinogenicitet

Långsiktiga carcinogenitetstudier har inte utförts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpmänne

Vattenfri citronsyra

Natriumcitrat

Natriumklorid

Natriumhydroxidlösning (4 %) (för pH-justering)

Saltsyra 3,6 % (för pH-justering)

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

Ampuller: 3 år.

Hållbarhet efter öppnande: Skall användas omedelbart.

Fysisk och kemisk in-use stabilitet har påvisats i 7 dagar vid 4 °C, 25 °C och 37 °C med undantag för utspädda lösningar i polykarbonat sprutor som inte bör lagerhållas längre än 24 timmar.

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv bör läkemedlet användas omedelbart. Om det inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstider och förvaringsvillkor innan användning, som normalt ej bör överstiga 24 timmar vid 2-8 °C om inte öppning/utspädning har ägt rum under kontrollerade och bekräftat aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter första öppnande/spädning finns i avsnitt 6.3.

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

6.5 Förpacknings typ och inne håll

Typ 1, klara, neutrala glasampuller i förpackningar om 5 x 1 ml-ampuller.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

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

Inga bevis på inkompatibilitet observerades mellan hydromorfonhydroklorid, 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 polypropylensprutor och PVC eller EVA-infusionspåsar.

Inga bevis på inkompatibilitet observerades mellan hydromorfonhydroklorid, 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 polypropylensprutor under en 24-timmars period vid rumstemperatur (25 °C).

Hyoscinbutylbromid
Hyoscinchloride
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 skall hanteras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Mundipharma OY
Råtorpsvägen 41 B
01640 Vanda

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

50 mg/ml: 24920

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 25.9.2009

Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

11.9.2024