

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. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Voimakkaan kivun hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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

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

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

Palladon-hoitoa ei tule jatkaa pidempään kuin on ehdottoman välttämätöntä. Jos pitkäaikaishoito on tarpeen, potilaan tilaa on seurattava huolellisesti ja säännöllisesti jatkohoidon tarpeen ja laajuuden määrittämiseksi. Kun hydromorfonihoido 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 injisoidaan 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 hydromorfoniin

Potilaan siirtäminen parenteraalisesti annosteltavasta hydromorfonista oralisesti annosteltavaan hydromorfoniin on tehtävä kunkin potilaan herkkyyden mukaan. Suun kautta annettavan hydromorfonin aloitusannosta ei pidä arvioida liian suureksi.

Iäkkäät potilaat

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

Maksan ja/tai munuaisten vajaatoimintapotilaat

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

Pediatriset potilaat

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

Antotapa

Injektiona tai infuusiona laskimoon

Injektiona tai infuusiona ihon alle

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

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

Vain kertakäyttöön.

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 keuhkohtaumatauti
- Vaikea astma
- Paralyyttinen 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
- Keskushermostoa lamaavien lääkkeiden samanaikainen käyttö (katso alla ja kohta 4.5)
- Toleranssia, fyysinen riippuvuus ja vieroitusoireita (katso alla)
- Keuhkohtaumatauti
- Pienentynyt hengityskapasiteetti
- Psykologinen riippuvuus [addiktio], väärinkäytön profiili ja päihteiden ja / tai alkoholin väärinkäyttö (katso alla)
- Heikkokuntoinen ja iäkäs
- Jos potilas on alle 12-vuotias
- Pään vamma, kallonsisäiset vauriot tai lisääntynyt kallonsisäinen paine, alentunut tajunnan taso, jonka alkuperä on epävarma
- Hypotensio, johon liittyy hypovolemiaa
- Haimatulehdus
- Hypotyreoosi
- Toksinen psykoosi
- Eturauhasen liikakasvua
- Sappitesairaus
- Sappikivi- tai virtsakivikohtaus
- Lisämunuaiskuoren vajaatoiminta (esim. Addisonin tauti)
- Vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta
- Vaikea maksan vajaatoiminta
- Alkoholismi
- Delirium tremens
- Kouristuksia aiheuttava sairaus
- Ummetus
- Obstruktiivinen tai tulehduksellinen 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 kokonaisannoksen 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 sedaatiota, hengityslamaa, koomaa ja kuoleman. Näiden riskien vuoksi näitä sedatiivisia lääkkeitä voidaan määrätä samanaikaisesti hydromorfonin kanssa vain sellaisille potilaille, joille muut hoitovaihtoehdot eivät sovi. Jos potilaalle päätetään määrätä hydromorfonia samanaikaisesti sedatiivisten lääkkeiden kanssa, on määrättävä pienin tehoava annos ja hoidon on oltava mahdollisimman lyhytkestoinen.

Potilasta on seurattava tarkkaan hengityslaman ja sedaation 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 fyysistä ja/tai psyykkistä riippuvuutta sekä opioidien käyttöhäiriötä (opioid use disorder, OUD).

Palladon-valmisteen väärinkäyttö tai tahallinen virheellinen käyttö voi johtaa yliannostukseen ja/tai kuolemaan. Opioidien käyttöhäiriön (OUD) kehittymisen riski on suurempi, jos potilaalla tai hänen perheessään (vanhemmilla tai sisaruksilla) on aiemmin esiintynyt päihteiden väärinkäyttöä (mukaan lukien alkoholin väärinkäyttöä), jos potilas tupakoi tai jos potilaalla on aiemmin esiintynyt muita mielenterveysongelmia (esim. vakavaa masennusta, ahdistuneisuutta tai persoonallisuushäiriöitä).

Potilaita on seurattava päihdehävityksen käyttäytymisen havaitsemiseksi (esim. ennenaikaiset reseptin uusimispyynnöt). 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.

Pitkäaikaisen käytön yhteydessä potilaalle voi kehittyä toleranssia Palladon-hoidolle, ja yhä suurempien annosten käyttö voi olla tarpeen halutun analgeettisen vaikutuksen saavuttamiseksi. Myös ristitoleranssi muiden opioidien kanssa voi esiintyä. Palladon-valmisteen pitkäaikainen käyttö voi aiheuttaa fyysistä riippuvuutta, ja hoidon äkillinen keskeyttäminen voi johtaa vieroitusoireisiin. Kun hydromorfonihoido ei enää ole tarpeen, annosta tulee ehkä pienentää vähitellen vieroitusoireiden välttämiseksi.

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

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

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

Tulee korostaa, että kun potilaalle on löydetty (titraamalla) tehokas annos tiettyä opioidia, hänen kipulääkityksessään ei pidä siirtyä 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 hydromorfonin, saattavat vaikuttaa hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisakseliin tai hypotalamus-aivolisäke-sukurauhasakseliin. Ilmoitettuja muutoksia ovat mm. seerumin prolaktiiniarvojen suureneminen ja plasman kortisoli- ja testosteroniarvojen pieneneminen. Nämä hormonitasapainon muutokset saattavat ilmetä kliinisinä oireina.

Etenkin suuria annoksia käytettäessä voi esiintyä hyperalgesiaa, joka ei reagoi Palladon-annoksen suurentamiseen. Tällöin tulee ehkä pienentää hydromorfoniannosta tai siirtyä 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, kooman ja kuoleman riskin suurenemiseen johtuen keskushermostoa lamaavien aineiden vaikutuksesta. Tämän vuoksi samanaikaisen hoidon aikana tulee annosta ja hoidonkestoa rajoittaa (ks. kohta 4.4). Keskushermostoa lamaavia aineita ovat esimerkiksi: muut opioidit, anksiolyytit, unilääkkeet, rauhoittavat lääkkeet (mukaan lukien bentsodiatsepiinit), psykoosilääkkeet, anesteetit (esim. barbituraatit), pahoinvointilääkkeet, masennuslääkkeet, antihistamiinit, fentiatsiinit ja alkoholi.

Opioidien ja gabapentinioidien (gabapentiini ja pregabaliini) samanaikainen käyttö lisää opioidiylannostuksen, hengityslaman ja kuoleman riskiä.

Antikolinergisesti vaikuttavat lääkevalmisteet (esim. psyykenlääkkeet, pahoinvointilääkkeet, antihistamiinit tai Parkinsonin taudin lääkkeet) saattavat voimistaa opioidien antikolinergisiä haitta-vaikutuksia (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 tarkkoja tietoja hydromorfonin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Hydromorfonia ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä.

Palladon-valmisteen käyttö raskauden ja synnytyksen aikana ei ole suositeltavaa kohdun supistuvuuden huononemisen ja vastasyntyneen hengityslaman riskien vuoksi. Pitkäaikainen hydromorfonin käyttö raskauden aikana voi aiheuttaa vastasyntyneellä lapsella vieroitusoireita.

Imetys

Hydromorfonin erittyä pieninä määrinä rintamaitoon. Palladon-valmistetta ei pidä käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Hydromorfonin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoja. Hydromorfonihoidolla ei ollut vaikutusta rottien hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

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. Potilaiden tulee kuitenkin neuvotella lääkärisä kanssa siitä, onko ajaminen tai koneiden käyttö sallittua.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on luokiteltu seuraavien yleisyyden luokkien 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

	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Tuntematon
Immuunijärjestelmä						Anafylaktiset reaktiot Yliherkkyys (mm. suun ja nielun turvotus)
Aineenvaihdunta ja ravitseminen		Ruokahalun heikkeneminen				
Psyykkiset häiriöt		Ahdistuneisuus Sekavuustilat Unettomuus	Kiihtyneisyys Masennus Euforinen mieliala Aistiharhat Painajaisunet			Lääkeriippuvuus (ks. kohta 4.4), Dysforia
Hermosto	Huimaus Uneliaisuus	Päänsärky	Lihassupistuksen aiheuttamat lihasnykäykset Parestesiat Vapina	Letargia Sedaatio		Kouristukset Dyskinesia Hyperalgesia Sentraalinen uniapnoeireyhtymä (ks. kohta 4.4)
Silmät			Näköhäiriöt			Mioosi
Sydän				Bradykardia Sydämentykytys Takykardia		
Verisuonisto			Hypotensio			Kuumat aallot
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Hengenahdistus	Hengitysvajaus Bronkospasmi		
Ruoansulatuselimistö	Ummetus Pahoinvointi	Vatsakipu Suun kuivuminen Oksentelu	Ripuli Makuuainhäiriöt Dyspepsia			Paralyyttinen ileus
Maksa ja sappi			Maksaentsyymi-arvojen suureneminen	Haimaentsyymi-arvojen suureneminen		
Iho ja ihonalainen kudosis		Liiallinen hikoilu Kutina	Ihottuma	Kasvojen punastuminen		Nokkosihottuma
Munuaiset ja virtsatiet		Virtsapakko	Virtsaumpi			
Sukupuolielimet ja rinnat			Sukupuolivietin heikkeneminen Erektiohäiriöt			
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Astenia Pistoskohdan reaktiot	Vieroitusoireyhtymä* Uupumus Huonovointisuus Ääreisosien turvotus		Pistoskohdan kovettuminen (etenkin, jos valmistetta annetaan toistuvasti ihon alle)	Toleranssi Vastasyntyneen vieroitusoireyhtymä

*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 lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusten 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

Hydromorfonimyrkytyksen 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 aspiraatiokeuhkokuumeeseen. Vaikeammissa tapauksissa saattaa esiintyä verenkiertovajasta ja syvenevää tajuttomuutta, ja tilanne voi johtaa kuolemaan.

Jos tajuttoman potilaan hengitys on pysähtynyt, 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

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

Hydromorfonin on opioidiantagonisti ilman antagonistista vaikutusta. Hydromorfonin ja muut samankaltaiset opioidit vaikuttavat lähinnä keskushermostossa ja suolistossa.

Terapeuttinen vaikutus on pääasiassa analgeettinen, anksiolyyttinen, antitussiiivinen ja sedatiivinen. Myös mielialan vaihtelua, hengityslamaa, ruoansulatuskanavan motiliteetin heikkenemistä, pahoinvointia, 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 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Laskimoon annetun injektion jälkeen vaikutus alkaa yleensä 5 minuutissa ja ihon alle annetun injektion jälkeen 5–10 minuutissa. 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).

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 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% 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 kerta-annoksena 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

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 myös dihydroisomorfiini-6-glukosidia, dihydromorfiinia ja dihydroisomorfiinia. Hydromorfoni metaboloituu maksassa. Pienehkö 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 ($IC_{50} > 50$ μ M) rekombinanttien CYP-isoentsyymien (mm. CYP1A2, 2A6, 2C8, 2D6 ja 3A4) toimintaa. Näin ollen hydromorfoni ei todennäköisesti estä näiden CYP-isoentsyymien välityksellä metaboloituvien lääkeaineiden metaboliaa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

Mitään urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen 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).

Hydromorfonin 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 hydromorfoniannostus (AUC) on lähes neljä kertaa suurempi kuin ihmisellä todennäköisesti 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 todennäköisesti saavutettavaa AUC-arvoa suurempi). Kirjallisuudessa 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 hydromorfoni- ja hydrokloridiannoksia (mikä vastaa noin 0,6 ja 1,4 kertaisia annoksia verrattuna oletettuun ihmisen kehon pinta-alaan perustuvaan annokseen), 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

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 polykarbonaattiruiskuihin laimennettu liuos, jota ei tule säilyttää yli 24 tuntia pidempään.

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

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Avatun/laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

Lisätietoja valmisteen käytöstä avaamisen jälkeen, ks. kohta 6.6.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

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 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 hydromorfonihydrokloridia (laimentamattomana tai laimennettuna 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-infuusionesteellä, 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infuusionesteellä tai injektionesteisiin käytettävällä vedellä) käytettiin tavanomaisissa polypropeeni- ja polykarbonaattiruiskuissa ja PVC- ja EVA-infuusiopusseissa.

Yhteensopimattomuuteen viittaavaa näyttöä ei havaittu, kun hydromorfonihydrokloridia (laimentamattomana tai laimennettuna 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-infuusionesteellä 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.

Hyoskiiniibutyylibromidi
Hyoskiinihydrobromidi
Deksametasoninatriumfosfaatti
Haloperidoli
Midatsolaamihydrokloridi
Metoklopramidihydrokloridi
Levomepromatsiinihydrokloridi
Glykopyrrooniumbromidi
Ketamiinihydrokloridi

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

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Mundipharma Oy
Rajatorpantie 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

29.06.2023

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. Hjälppämne med känd effekt: 1 ml innehåller 0,040 mmol natrium (0,92 mg/ml natrium)

För fullständig förteckning över hjälpämnen, 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 administreringsätt

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 lägsta 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 läkemedelspumpar 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 år)		
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.

Injektionen 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 hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Allvarlig andningsdepression med hypoxi och/eller hyperkapni
- Svår kronisk obstruktiv lungsjukdom
- Allvarlig bronkialastma
- Paralytisk ileus
- Akuta buksmärtor
- 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
 - Förstoppning
 - 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 symtom på andningsdepression och sedering. I detta avseende rekommenderas det starkt att informera patienter och deras vårdgivare om att vara uppmärksamma på dessa symtom (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 symtom på opioidbrukssyndrom 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 sederande, 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. förstoppning, 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 människor 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 neonatal 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 körförmågan 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 stabiliserats till en särskild dos inte kommer att påverkas. Patienter bör därför rådfråga läkare om huruvida bilkörning 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	$\geq 1/1\ 000, < 1/100$
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 svalgsvullnad)
Metabolism och nutrition		Minskad aptit				
Psykiska störningar		Ångest Förvirring Sömlöshet	Agitation Depression Euforisk sinnesstämning Hallucinationer Mardrömmar			Läkemedelsberoende (se avsnitt 4.4) Dysfori
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel Somnolens	Huvudvärk	Darrningar Myoklonus Parestesi	Letargi Sedering		Konvulsioner Dyskinesi Hyperalgesi Centralt sömnapné-syndrom (se avsnitt 4.4)

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Ögon			Synförsämring			Mios
Hjärtat				Bradykardi Palpitationer Takykardi		
Blodkärll			Hypotension			Rodnad
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Dyspné	Andningsdepression Bronkospasm		
Magtarmkanalen	Förstoppning Illamående	Buksmärtor Muntorrhet Kräkningar	Diarré Dysgeusi Dyspepsi			Paralytisk ileus
Lever och gallvägar			Förhöjda värden av leverenzym	Förhöjda värden av pankreasenzym		
Hud och subkutan vävnad		Hyperhidros Klåda	Utslag	Ansiktsrodnad		Nässelfeber
Njurar och urinvägar		Urinträngningar	Urinretention			
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Minskad libido Erektildysfunktion			
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Asteni Reaktioner vid injektionsstället	Abstinens* Trötthet Sjukdomskänsla Perifert ödem		Induration vid injektionsstället (särskilt efter upprepad s.c. administrering)	Läkemedelstolerans, neonatal 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 nytta-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 Överdoser

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.

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 antagonisten 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 humörsvängningar, 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 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).

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 cytokrom P 450 enzymsystemet. 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

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

Reproduktions- och utvecklingstoxicitet

Inga effekter på manliga eller kvinnliga fertilitets- eller spermparametrar 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 teratogena 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 högre 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 karcinogenitetstudier har inte utförts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

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 lagras 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 Förpackningstyp och innehåll

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
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 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

29.06.2023