

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Hydromorphone Kalceks 2 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos
Hydromorphone Kalceks 10 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos
Hydromorphone Kalceks 20 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos
Hydromorphone Kalceks 50 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Hydromorphone Kalceks **2 mg/ml**:

Yksi 1 ml ampulli sisältää 2 mg hydromorfonihydrokloridia (vastaten 1,77 mg hydromorfonia).

Hydromorphone Kalceks **10 mg/ml**:

Yksi 1 ml ampulli sisältää 10 mg hydromorfonihydrokloridia (vastaten 8,87 mg hydromorfonia).

Yksi 10 ml ampulli sisältää 100 mg hydromorfonihydrokloridia (vastaten 88,7 mg hydromorfonia).

Hydromorphone Kalceks **20 mg/ml**:

Yksi 1 ml ampulli sisältää 20 mg hydromorfonihydrokloridia (vastaten 17,73 mg hydromorfonia).

Hydromorphone Kalceks **50 mg/ml**:

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, liuos (inj./inf.).

Kirkas väritön tai kellertävä liuos, ei sisällä näkyviä hiukkasia.

Liuksen pH on 3,5-4,5.

Liuksen osmolaalisuus on noin 280 mOsm/kg.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Voimakkaan kivun hoito aikuisilla ja yli 12-vuotiailla nuorilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Hydromorphone Kalceksin annostelu pitää sovittaa potilaan kivun vaikeusasteen ja yksilöllisen hoitovasteen mukaan.

Annosta pitää sovittaa, kunnes optimaalinen analgeettinen teho saavutetaan.

Vaikka yleisesti ottaen pitää antaa riittävän suuri annos, kunkin potilaan kohdalla pitää pyrkiä käyttämään pienintä analgeettista annosta.

Hydromorphone Kalceks 10 mg, 20 mg ja 50 mg eivät sovi opioidihoidon aloittamiseen. Näitä suurempia vahvuuksia voidaan käyttää vain yksilöllisesti potilaille, joilla hydromorfonivalmisteiden pienemmillä annoksilla (Hydromorphone Kalceks 2 mg) tai vastaavan vahvuisilla voimakkailla

kipulääkkeillä ei enää saavuteta riittävää vastetta kroonisen kivun hoidossa. Kipupumpun säiliö voidaan myös täyttää potilaskohtaisilla 10 mg, 20 mg tai 50 mg annoksilla, sillä pumpun kalibrointi varmistaa annoksen säätelyn.

Hydromorfonia ei pidä antaa 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, vuorokausiannoksen vähentäminen asteittainen voi olla suotavaa 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* (sc. ja i.v.)	0,2 mg bolus, sulkuaika 5-10 min.	
Lapset (< 12 vuotta)	Ei suositella	

*- potilaan säätelmä kivunlievitys

Potilaan siirtäminen oraalisesta parenteraaliseen hydromorfoniin:

Annos määritetään käyttäen seuraavaa suhdelukua: 3 mg oraalista hydromorfonia vastaa 1 mg suonensisäisesti annettua hydromorfonia. On huomioitava, että tämä on vain ohjeellinen perusta annoksen määrittämiseksi. Potilaskohtainen vasteen vaihtelu edellyttää, että jokaisen potilaan kohdalla annos sovitetaan huolellisesti.

Vaihtaminen muista opioideista hydromorfoniin:

Terveillä vapaaehtoisilla ja potilailla tehdyt tutkimukset osoittavat, että laskimoon ja ihon alle annettu hydromorfoni (milligrammoina verrattuna) on 5-10 kertaa potentimpi kuin parenteraalinen morfiini. Kun vaihdetaan toisesta opioidista, hydromorfoni pitää aloittaa annoksella, joka on noin 1/10 osa vastaavasta parenteraalisesta morfiiniannoksesta. Annos pitää sovittaa yksilöllisesti optimaalisen kivun lievityksen saavuttamiseksi samalla kun seurataan hoidon turvallisuutta potilaalle.

Pediatriset potilaat

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

Iäkkäät potilaat

Iäkkäille potilaille (yleensä yli 75 vuotta) saattaa olla tarpeen antaa pienempi annos kuin muille aikuisille riittävän analgesian saavuttamiseksi.

Maksan ja/tai munuaisten vajaatoimintapotilaat

Näille potilaille saattaa olla tarpeen antaa pienempi annos kuin muille potilasryhmille riittävän analgesian saavuttamiseksi. Annos pitää sovittaa huolellisesti klinisen vasteen mukaan (ks. kohta 5.2).

Antotapa

Injektiona tai infuusiona laskimoon ja injektiona tai infuusiona ihon alle. Hydromorphone Kalceks on tarkoitettu kertakäyttöön.

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

Ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen käyttöä, ks. kohta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys hydromorfonille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Merkittävä hengitysvajaus, johon liittyy hypoksiaa tai veren hiilidioksidipitoisuuksien suurenemista
- Vaikea keuhkohtaumatauti
- Cor pulmonale
- Kooma
- Akuutti vatsa
- Paralyyttinen ileus
- Monoamiinioksidaasin estäjien samanaikainen käyttö tai alle kaksi viikkoa niiden käytön lopettamisesta

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Huomattavin opioidien liialliseen käyttöön liittyvä riski on hengityslama. Hydromorfonia pitää käyttää varoen, jos potilas on riippuvainen opioideista tai hänellä on päävamma (suurentuneen aivopaineen riskin vuoksi), jokin kouristuksia aiheuttava sairaus, alkoholismi, delirium tremens, toksinen psykoosi, hypotensio, johon liittyy hypovolemiaa, jokin tajunnan tason häiriö, sappitiesairaus, sappikivi- tai virtsakivikohtaus, haimatulehdus, obstruktiivinen tai tulehduksellinen suolistosairaus, eturauhasen liikakasvu, lisämunuaiskuoren vajaatoiminta (esim. Addisonin tauti), hypotyreoosi, keuhkohtaumatauti tai pienentynyt hengitysreservi tai jos potilas on heikkokuntoinen tai iäkäs tai hänellä on vaikea munuaisten tai maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2). Kaikkien näiden potilaiden kohdalla annoksen pienentäminen voi olla aiheellista.

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).

Hydromorphone Kalceks-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 persoonallisuushäiriötä).

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 hydromorfonille ja yhä suurempia annoksia voidaan tarvita halutun kivunlievityksen saavuttamiseksi. Myös ristitoleranssia muiden opioidien kanssa voi esiintyä. Hydromorfonin pitkäaikainen käyttö voi aiheuttaa fyysistä riippuvuutta, ja hoidon äkillinen keskeyttäminen voi johtaa vieroitusoireisiin. Kun hydromorfonihoido ei enää ole tarpeen, vuorokausiannosta on suositeltavaa pienentää vähitellen vieroitusoireiden välttämiseksi.

Hyvin harvoin, etenkin suuria annoksia käytettäessä, voi esiintyä hyperalgesiaa, joka ei reagoi Hydromorphonin Kalceksin annoksen suurentamiseen. Tämä voi edellyttää hydromorfoniannoksen pienentämistä tai toiseen opioidiin siirtymistä.

Hydromorfonia ei pidä käyttää, jos potilaalle saattaa kehittyä paralyyttinen ileus. Jos hoidon aikana kehittyy tai epäillä kehittyneen paralyyttinen ileus, hydromorfonihoido pitää lopettaa välittömästi.

Hydromorfonia pitää käyttää varoen ennen leikkausta, leikkauksen aikana ja ensimmäisten 24 tunnin aikana leikkauksen jälkeen.

Jos potilaalle aiotaan tehdä muita kipua lievittäviä toimenpiteitä (esim. leikkaus, pleksuspuudutus), heille ei pidä antaa hydromorfonia toimenpidettä edeltävien 4 tunnin aikana. Jos hydromorfonin antaminen jatkossa on aiheellista, annostus pitää sovittaa postoperatiivisen tarpeen mukaiseksi.

On painotettava, että kun potilaalle on löydetty (sovittamalla) tehokas annos tiettyä opioidia, kipulääkitystä ei pidä vaihtaa muihin opioidikipulääkkeisiin ilman kliinistä arviointia ja annoksen uudelleen sovittamista. Muutoin jatkuvaa kivun lievitystä ei voi varmistaa.

Hydromorfonin käyttö voi aiheuttaa positiivisen tuloksen dopingtesteissä.

Samanaikaiseen rauhoittavien lääkkeiden kuten bentsodiatsepiinien tai niiden kaltaisten lääkkeiden käyttöön liittyvä riski:

Hydromorphone Kalceks samanaikainen käyttö bentsodiatsepiinien tai niiden kaltaisten aineiden kanssa voi johtaa sedaatioon, hengityslamaan, koomaan ja kuolemaan. Näiden vaarojen takia näitä sedatiivisia lääkkeitä pitää käyttää vain potilaille, joille muut hoitovaihtoehdot eivät ole mahdollisia. Jos sedatiivien samanaikaiseen käyttöön päädytään, pitää käyttää pienintä tehokasta annosta ja hoidon keston pitää olla mahdollisimman lyhyt. Potilaita pitää seurata tarkoin hengityslaman ja sedaation oireiden ja löydösten varalta. Tämän vuoksi on hyvin tärkeää että potilaat ja heidän omaisensa ovat tietoisia näistä oireista (ks. kohta 4.5).

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.

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Keskushermosto

Kun hydromorfonia käytetään yhtä aikaa keskushermostoon vaikuttavien lääkkeiden kanssa (kuten rauhoittavat lääkkeet, anesteetit (esim. barbituraatit), unilääkkeet ja rauhoittavat lääkkeet, psykoosilääkkeet, masennuslääkkeet, pahoinvointilääkkeet, antihistamiinit ja muut opioidit tai alkoholi), ne voivat voimistaa toistensa keskushermostoa lamaavaa vaikutusta.

Opioidien samanaikainen käyttö rauhoittavien lääkkeiden kuten bentsodiatsepiinien tai niiden kaltaisten lääkkeiden kanssa lisää sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman riskiä additiivisen keskushermostoa lamaavan vaikutuksen takia. Annosta ja samanaikaisen käytön kestoa pitää rajoittaa (ks. kohta 4.4.).

Opioidien ja gabapentinoideiden (gabapentiini ja pregabaliini) samanaikainen käyttö lisää opioidiyliaannostuksen, hengityslaman ja kuoleman riskiä.

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

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

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Opioidit läpäisevät istukan. Hydromorfonin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole riittäviä tietoja. Eläinkokeissa on todettu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Hydromorfonia ei pidä käyttää raskauden aikana ellei se ole selvästi välttämätöntä.

Hydromorfonia ei suositella raskauden ja synnytyksen aikana, koska se häiritsee kohdun supistuksia ja

aiheuttaa vastasyntyneelle hengityslaman riskin. Hydromorfonin pitkäaikainen käyttö raskauden aikana voi aiheuttaa vastasyntyneelle vieroitusoireyhtymän.

Imetys

Hydromorfoni erittyy pieninä määrinä rintamaitoon. Hydromorfonin Kalceksia ei pidä käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Hydromorfonin mahdollisista vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole saatavana tietoa. Koiras- tai naaraseläinten hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia ei havaittu eläintutkimuksissa (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Hydromorfoni voi heikentää ajokykyä ja koneiden käyttökykyä. Tämä on erityisen todennäköistä hydromorfonihoidon alussa, annoksen suurentamisen tai lääkerotaation yhteydessä tai jos hydromorfonia käytetään yhdessä alkoholin tai muiden keskushermostoa lamaavien aineiden kanssa. Tiettyä vakaata annosta käyttävien potilaiden ajamista ei välttämättä tarvitse rajoittaa. Potilaiden pitää sen vuoksi neuvotella lääkäriinsä kanssa siitä, onko ajaminen tai koneiden käyttö sallittua.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on luokiteltu seuraavien yleisyysluokkien mukaan:

Hyvin yleiset	$\geq 1/10$
Yleiset	$\geq 1/100, < 1/10$
Melko harvinaiset	$\geq 1/1\ 000, < 1/100$
Harvinaiset	$\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$
Hyvin harvinaiset	$< 1/10\ 000$
Tuntematon	Saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin

Immuunijärjestelmä:

Hyvin harvinaiset: yliherkkyysoireyhtymät (myös suun ja nielun turvotus)
Tuntematon: anafylaktiset reaktiot

Aineenvaihdunta ja ravitsemus:

Yleiset: anoreksia

Psyykkiset häiriöt:

Yleiset: ahdistuneisuus, sekavuustilat, unettomuus, hallusinaatiot
Melko harvinaiset: masennus, dysforia, euforia, painajaisunet
Harvinaiset: lääkeriippuvuus, kiihtyneisyys
Hyvin harvinaiset: aggressio

Hermosto:

Hyvin yleiset: huimaus, uneliaisuus
Melko harvinaiset: päänsärky, vapina, lihasnykäykset, parestesiat
Harvinaiset: kouristukset, sedaatio
Hyvin harvinaiset: hyperalgesia (ks. kohta 4.4)
Tuntematon: sentraalinen uniapneaoireyhtymä

Silmät:

Melko harvinaiset: mioosi, näköhäiriöt

Sydän:

Melko harvinaiset: takykardia
Harvinaiset: bradykardia, sydämentykytys

Verisuonisto:

Yleiset: hypotensio

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:

Melko harvinaiset: hengenahdistus
Harvinaiset: hengityslama, bronkospasmi

Ruoansulatuselimistö:

Hyvin yleiset: ummetus, pahoinvointi, oksentelu
Yleiset: mahakipu, suun kuivuminen
Melko harvinaiset: dyspepsia, ripuli, makuaistin häiriöt
Hyvin harvinaiset: paralyttinen ileus

Maksa ja sappi:

Melko harvinaiset: maksaentsyymiarvojen suureneminen
Harvinaiset: sappikoliikki, haimaentsyymiarvojen suureneminen

Iho ja ihonalainen kudokset:

Hyvin yleiset: kutina
Yleiset: ihottuma, hikoilu
Melko harvinaiset: urtikaria
Harvinaiset: kasvojen punoitus

Munuaiset ja virtsatiet:

Yleiset: virtsaumpi, virtsapakko

Sukupuolielimet ja rinnat:

Melko harvinaiset: sukupuolivietin heikkeneminen, erektiohäiriöt

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:

Hyvin yleiset: astenia
Yleiset: pistoskohdan reaktiot
Melko harvinaiset: toleranssi, vieroitusoireyhtymä*, huonovointisuus ja uupumus
Hyvin harvinaiset: ääreisosien turvotus, pistoskohdan kovettuminen (etenkin toistuvien ihon alle annettujen pistosten jälkeen), pistoskohdan ärtyminen
Tuntematon: kuumat aallot, vastasyntyneen vieroitusoireyhtymä

* Vieroitusoireyhtymää saattaa esiintyä. Sen oireita 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 tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Hydromorfonimyrkytyksen ja yliannostuksen oireita ovat mioosi, bradykardia, hengityslama, hypotensio ja uneliaisuus, joka etenee horrokseksi ja tajuttomuudeksi. Aspiraatiokeuhkokuumetta voi esiintyä. Vaikeammassa tapauksissa voi esiintyä verenkiertovajasta ja syvenevää tajuttomuutta joka

voi johtaa kuolemaan.

Jos tajuttoman potilaan hengitys on pysähtynyt, intubointi ja ventilaatituki voi olla tarpeen. Opioidiantagonistia (esim. naloksoni 0,4 mg, lapsilla naloksoni 0,01 mg/kg) pitää antaa laskimoon. Antagonistia pitää antaa potilaskohtaisesti 2–3 minuutin välein tarpeen mukaan. Tiivis seuranta (vähintään 24 tunnin ajan) on tarpeen, sillä opioidiantagonistin vaikutusaika on lyhyempi kuin hydromorfonin vaikutusaika. Yliannoksen oireet kuten hengitysvajaus tulevat tämän vuoksi todennäköisesti uusiutumaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: analgeetit, opioidit, luonnolliset opiumalkaloidit, ATC koodi: N02A A03

Hydromorfonin on μ -selektiivinen täysi opioidiagonisti. Hydromorfonin ja muut sen kaltaiset opioidit vaikuttavat lähinnä keskushermostossa ja suolistossa.

Pääasialliset vaikutukset ovat analgeettinen, anksiolyyttinen, antitussivinen ja sedatiivinen vaikutus. Myös mielialan vaihtelua, hengityslamaa, ruoansulatuskanavan motiliteetin heikkenemistä, pahoinvointia, oksentelua sekä umpierityksen ja vegetatiivisen hermoston toiminnan muutoksia saattaa esiintyä.

Opioidit voivat vaikuttaa hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaiset- tai -sukuelinrauhaset -akseliin. Ilmoitettuihin muutoksiin kuuluvat seerumin prolaktiinin kohoaminen ja plasman kortisolin ja testosteronin aleneminen. Näiden hormonaalisten muutosten aiheuttamia klinisiä oireita voi esiintyä.

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 ihon alle annetun injektion jälkeen 5–10 minuutissa. Vaikutus kestää 3–4 tunnin ajan laskimoon tai ihon alle annetun injektion jälkeen. Epiduraalisesti annetun 1 mg hydromorfonihydrokloridiannoksen jälkeen täysimääräinen analgesia saavutettiin $22,5 \pm 6$ minuutin kuluttua. Vaikutus säilyi $9,8 \pm 5,5$ tunnin ajan ($n = 84$, potilaiden ikä 22–84 vuotta).

Jakautuminen

Hydromorfonihydrokloridi läpäisee istukan. Julkaistujen tietojen mukaan hydromorfonin erittyy pieninä määrinä rintamaitoon.

Hydromorfonin sitoutuminen plasman proteiineihin on vähäistä ($< 10\%$). Kyseinen osuus $2,46$ ng/ml säilyy vakiona aina hyvin korkeisiin, erittäin harvoin hyvin suurilla hydromorfoniannoksilla saavutettaviin pitoisuuksiin ($81,99$ ng/ml) asti.

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

Biotransformaatio

Hydromorfonin metaboloituu suoraan konjugoitumalla tai ketoryhmän pelkistymisen ja tämän jälkeen tapahtuvan konjugaation kautta. Imeytymisen jälkeen hydromorfonin metaboloituu ensisijaisesti hydromorfonin-3-glukuronidiksi, hydromorfonin-3-glukosidiksi ja dihydroisomorfiini-6-glukuronidiksi. Pienempinä määrinä on havaittu myös dihydroisomorfiini-6-glukosidia, dihydromorfiinia ja dihydroisomorfiinia. Hydromorfonin metaboloituu maksassa; pienempi osuus eliminoituu muuttumattomana munuaisten kautta.

Hydromorfonin metaboliitteja todettiin plasmassa, virtsassa ja ihmisen maksasolu-testijärjestelmissä. Mikään ei viittaa siihen, että hydromorfonin metaboloituu *in vivo* sytokromi P450-entsyymijärjestelmän kautta. *In vitro* hydromorfonin estää vain hyvin vähän ($IC_{50} > 50 \mu M$) rekombinanttien CYP-isoentsyymien (mm. CYP1A2, 2A6, 2C8, 2D6 ja 3A4) toimintaa. Näin ollen hydromorfonin ei todennäköisesti estä näiden CYP-isoentsyymien välityksellä metaboloituvien lääkeaineiden metaboliaa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tavanomaisissa prekliinisissä farmakologisissa turvallisuutta, toistuvan annon toksisuutta ja geenitoksisuutta koskevissa tutkimuksissa ei ilmennyt erityistä vaaraa ihmisille. Pitkäaikaisia karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty.

Urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen tai siittiöparametreihin kohdistuvia vaikutuksia ei havaittu rotilla, kun niille annettiin hydromorfonia suun kautta 1,4 kertaa suurempina annoksina kuin ihmisen oletettu annos kehon pinta-alan mukaan laskettuna.

Hydromorfonin ei ollut teratogeeninen tiineillä rotilla eikä kaneilla annoksilla, jotka olivat emolle toksisia. Kanilla havaittiin sikiönkehityksen heikkenemistä kun altistus vaikuttavalle aineelle oli lähes neljä kertaa suurempi kuin ihmisellä todennäköisesti saavutettava altistus, mutta ei rotilla joiden altistus oli noin 1,8 kertaa ihmisellä todennäköisesti saavutettava altistus.

Pre- ja postnataalitutkimuksessa havaittiin suurentunutta poikaskuolleisuutta (F1) ja poikasten pienipainoisuutta imetyskauden aikana.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sitruunahappo
Natriumsitraatti
Natriumkloridi
Natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen)
Suolahappo, konsentroitunut (pH:n säätämiseen)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kesto-aika

Avaamaton ampulli: 30 kuukautta.

Kesto-aika avaamisen jälkeen: Lääkevalmiste käytetään välittömästi ampullin avaamisen jälkeen.

Kesto-aika laimentamisen jälkeen:

Kemiallisen ja fysikaalisen stabiiliuden on osoitettu pysyvän 7 päivää 25 °C:ssa ja 2-8 °C:ssa (ks. kohta 6.6).

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

Ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Pidä ampullit ulkopakkauksessa. Herkkä valolle. Ei saa jäätyä.

Avatun/laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Tyyppin I kellanruskeasta lasista valmistetut 1 ml ja 10 ml ampullit. Kukin ampulli on merkitty erityisellä värirenkaalla vahvuuden ja volyymin mukaan.

Pakkauskoot:

5 tai 10 kpl 1 ml ampullia

5 tai 10 kpl 10 ml ampullia (vain 10 mg/ml)

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole kaupan.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsitte lyohjeet

Hydromorfonin Kalceks laimentamattomana tai laimennettuna 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-infuusionesteellä, 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infuusionesteellä tai injektionesteisiin käytettävällä vedellä, on fysikaalisesti ja kemiallisesti stabiili tavanomaisissa polypropyleeniruiskuissa, polyetyleni- ja PVC-letkuissa ja PVC- ja EVA-infuusiopusseissa.

Valmiste on yhteensopiva seuraavien lääkkeiden kanssa: hyoskiinibutyylibromidi, hyoskiinihydrobromidi, deksametasoninatriumfosfaatti, haloperidoli, midatsolaamihydrokloridi, metoklopramidihydrokloridi, levomepromatsiinihydrokloridi, glykopyrroniumbromidi, ketamiinihydrokloridi.

Valmiste pitää tarkistaa silmämääräisesti ennen käyttöä. Vain kirkasta liuosta, jossa ei näy hiukkasia, saa käyttää. Kertakäyttöön.

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

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Latvia

Tel.: +371 67083320

e-mail: kalceks@kalceks.lv

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

2 mg/ml: 35691

10 mg/ml: 35692

20 mg/ml: 35693

50 mg/ml: 35694

9. DMYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 07.01.2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.10.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Hydromorphone Kalceks 2 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning
Hydromorphone Kalceks 10 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning
Hydromorphone Kalceks 20 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning
Hydromorphone Kalceks 50 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Hydromorphone Kalceks **2 mg/ml**:

Varje 1 ml-ampull innehåller 2 mg hydromorfonhydroklorid (motsvarande 1,77 mg hydromorfon).

Hydromorphone Kalceks **10 mg/ml**:

Varje 1 ml-ampull innehåller 10 mg hydromorfonhydroklorid (motsvarande 8,87 mg hydromorfon).

Varje 10 ml-ampull innehåller 100 mg hydromorfonhydroklorid (motsvarande 88,7 mg hydromorfon).

Hydromorphone Kalceks **20 mg/ml**:

Varje 1 ml-ampull innehåller 20 mg hydromorfonhydroklorid (motsvarande 17,73 mg hydromorfon).

Hydromorphone Kalceks **50 mg/ml**:

Varje 1 ml-ampull innehåller 50 mg hydromorfonhydroklorid (motsvarande 44,33 mg hydromorfon).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning (inj./inf.).

Klar färglös till gulaktig lösning fri från synliga partiklar.

Lösningens pH är 3,5-4,5.

Lösningens osmolalitet är cirka 280 mOsm/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.2 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Doseringen av Hydromorphone Kalceks ska anpassas efter svårighetsgraden av patientens smärta och patientens individuella svar på behandlingen.

Dosen skall titreras tills optimal smärtstillande effekt uppnås.

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

Hydromorphone Kalceks 10 mg, 20 mg och 50 mg är ej lämpliga för inledande opioidbehandling. Dessa högre doseringsformer får endast användas som enskilda doser till patienter som inte längre svarar tillräckligt på lägre doser av hydromorfonpreparat (Hydromorphone Kalceks 2 mg) eller

smärtstillande medel i jämförbar styrka inom ramen för kronisk smärtbehandling. Behållare till läkemedelspumpar kan också fyllas med enstaka doser på 10 mg, 20 mg eller 50 mg eftersom doskontroll försäkras av pumpkalibreringen.

Hydromorfon ska inte ges längre än vad som är absolut nödvändigt. Om långtidsbehandling är nödvändig avgörs om, och i vilken utsträckning, fortsatt behandling behövs baserat på noggrann och regelbunden övervakning. När en patient inte längre behöver behandling med hydromorfon rekommenderas gradvis minskning av dygnsdosen för att förhindra utsättningsymtom.

Ålder	Bolus	Infusion
Vuxna och ungdomar (> 12 år)		
subkutan (s.c.) användning	1-2 mg s.c. var 3:e-4:e timme	0,15-0,45 mg/tim 0,004 mg/kg kroppsvikt/tim
intravenös (i.v.) användning	1-1,5 mg i.v. var 3:e-4:e timme ska injiceras långsamt under minst 2-3 minuter	0,15-0,45 mg/tim 0,004 mg/kg kroppsvikt/tim
PCA* (s.c. och i.v.)	0,2 mg bolus, stoppintervall 5-10 min	
Barn (< 12 år)	Rekommenderas inte	

*- patientkontrollerad smärtlindring

Byte mellan oralt och parenteralt administrerat hydromorfon:

Dosen ska baseras på följande förhållande: 3 mg oralt hydromorfon motsvarar 1 mg intravenöst administrerat hydromorfon. Det måste betonas att detta är en rekommendation. På grund av interindividuell variabilitet måste noggrann titrering till lämplig dos göras för varje patient.

Byte från andra opioider till hydromorfon:

Studier där både intravenöst och subkutant hydromorfon gavs till friska frivilliga och till patienter visar att hydromorfon (på en per milligram-basis) hade 5 till 10 gånger kraftigare verkan än parenteralt morfin. Vid byte från en annan opioid ska behandling med hydromorfon inledas med en dos motsvarande ungefär 1/10 av motsvarande parenteral morfidos. Denna dos ska titreras individuellt för att uppnå optimal smärtlindring och med hänsyn till patientsäkerhet.

Pediatrisk population

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

Äldre patienter

Äldre patienter (i regel över 75 år) kan behöva en lägre dos 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. Dosen ska titreras noga tills önskad klinisk effekt uppnås (se avsnitt 5.2).

Administreringssätt

För intravenös injektion eller infusion och subkutan injektion eller infusion.

Hydromorphone Kalceks är endast avsett för engångsbruk.

Läkemedlet ska inspekteras visuellt före användning. Endast klar lösning fri från partiklar ska användas.

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

4.4 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot hydromorfon eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Allvarlig andningsdepression med hypoxi eller förhöjd koldioxidnivå i blodet
- Svår kronisk obstruktiv lungsjukdom
- Lung-hjärtsjukdom (cor pulmonale)
- Koma
- Akuta buksmärtor
- Paralytisk ileus
- Samtidig administrering av eller inom två veckor efter avslutad behandling med MAO-hämmare.

4.4 Varningar och försiktighet

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

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 Hydromorphone Kalceks 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 hydromorfon vid långtidsanvändning och behöva allt högre doser för att uppnå önskad smärtstillande effekt. Korstolerans med andra opioider kan också förekomma. Kronisk användning av hydromorfon kan leda till fysiskt beroende och ett utsättningsyndrom kan förekomma vid abrupt utsättning av behandlingen. När en patient inte längre behöver behandling med hydromorfon rekommenderas gradvis minskning av dygnsdosen för att förhindra utsättningsyndrom.

I mycket sällsynta fall kan hyperalgesi som inte svarar på ytterligare dosökning av Hydromorphone Kalceks uppstå, särskilt vid höga doser. En dosminskning av hydromorfon eller ett byte av opioid kan behövas.

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

Hydromorfon ska användas med försiktighet pre- och intraoperativt samt inom de första 24 timmarna postoperativt.

Patienter som ska genomgå ytterligare smärtlindringsprocedurer (t.ex. operation, plexusblockad) ska inte behandlas med hydromorfon inom fyra timmar före ingreppet. Vid indikation på ytterligare behandling med hydromorfon ska doseringen anpassas efter postoperativa behov.

Det bör understrykas att patienter som anpassats (titrerats) till en effektiv dos av en specifik opioid inte ska byta till andra smärtstillande opioider utan klinisk bedömning och noggrann re-titrering efter behov. I annat fall kan en kontinuerlig smärtstillande effekt inte säkerställas.

Användning av hydromorfon kan ge positiva resultat vid dopingkontroller.

Risker med samtidig användning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel:

Samtidig användning av Hydromorphone Kalceks och sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel kan leda till sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker förbehålls samtidig förskrivning av dessa sedativa läkemedel till patienter för vilka andra behandlingsalternativ inte är möjliga. Om det beslutas att förskriva sedativa läkemedel samtidigt, ska lägsta effektiva dos användas och behandlingstiden ska vara så kort som möjligt. Patienterna ska följas noga avseende tecken och symtom på andningsdepression och sedering. I detta avseende är det starkt rekommenderat att informera patienten och dess vårdgivare om att vara uppmärksamma på dessa symtom (se avsnitt 4.5).

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.

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Centrala nervsystemet (CNS)

Centralt verkande läkemedel såsom lugnande medel, anestetika, (t.ex. barbiturater), sömnmedel och lugnande medel, neuroleptika, antidepressiva medel, antiemetika, antihistaminer och andra opioider eller alkohol kan förstärka den CNS-dämpande effekten av vardera läkemedel.

Samtidig användning av opioider med sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och död på grund av den additiva CNS-depressiva effekten. Dosering och duration av samtidig användning ska begränsas (se avsnitt 4.4).

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

Läkemedel med en antikolinerg effekt (t.ex. psykofarmaka, antiemetika, antihistaminer eller medel mot parkinsonism) kan förhöja opioiders oönskade antikolinerga effekter (t.ex. förstoppning, muntorrhet eller urinretention).

Samtidig administrering av hydromorfon och MAO-hämmare eller administrering inom två veckor efter avslutad behandling med MAO-hämmare är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Inga interaktionsstudier har genomförts.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Opioider passerar placentan. Det finns inga tillräckliga data från användningen av hydromorfon hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Den möjliga risken för människa är okänd. Hydromorfon ska användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

Hydromorfon rekommenderas inte under graviditet och förlossning på grund av försämrad uterin kontraktilitet och risken för neonatal andningsdepression. Långvarig användning av hydromorfon under graviditet kan leda till neonatal utsättningsyndrom.

Amning

Hydromorfon utsöndras i bröstmjölke i små mängder. Hydromorphone Kalceks ska inte användas under amning.

Fertilitet

Det finns inga data tillgängliga avseende eventuella effekter av hydromorfon på fertilitet hos människa. Inga effekter på manlig eller kvinnlig fertilitet observerades i djurstudier (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Hydromorfon kan påverka förmågan att köra bil och använda maskiner. Att detta sker är särskilt troligt i början av en behandling med hydromorfon, efter dosökning eller byte av läkemedel, och om hydromorfon används i kombination med alkohol eller andra substanser som verkar dämpande på det centrala nervsystemet. Det är inte säkert att patienter som stabiliserats på en särskild dos påverkas. Patienter bör rådfråga läkare om bilkörning eller användning av maskiner är tillåtet.

4.8 Biverkningar

Biverkningar delas in i följande frekvensgrupper:

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

Immunsystemet

Mycket sällsynta: överkänslighetsreaktioner (inklusive orofaryngeal svullnad)

Ingen känd frekvens: anafylaktisk reaktion

Metabolism och nutrition

Vanliga: anorexi

Psykiska störningar

Vanliga: ångest, förvirringstillstånd, sömnlöshet, hallucinationer

Mindre vanliga: depression, dysfori, eufori, mardrömmar

Sällsynta: läkemedelsberoende, agitation

Mycket sällsynta: aggression

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: yrsel, somnolens

Mindre vanliga: huvudvärk, tremor, myoklonus, parestesi

Sällsynta: konvulsioner, sedering

Mycket sällsynta: hyperalgesi (se avsnitt 4.4)

Ingen känd frekvens: centralt sömnapné syndrom

Ögon

Mindre vanliga: mios, dimsyn

Hjärtat

Mindre vanliga: takykardi

Sällsynta: bradykardi, palpitationer

Blodkärl

Vanliga: hypotension

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mindre vanliga: dyspné

Sällsynta: andningsdepression, bronkospasm

Magtarmkanalen

Mycket vanliga: förstoppning, illamående, kräkningar

Vanliga: buksmärta, muntorrhet

Mindre vanliga: dyspepsi, diarré, dysgeusi

Mycket sällsynta: paralytisk ileus

Lever och gallvägar

Mindre vanliga: förhöjda leverenzymvärden

Sällsynta: gallkolik, förhöjda pankreaszymer

Hud och subkutan vävnad

Mycket vanliga: klåda

Vanliga: utslag, svettningar

Mindre vanliga: nässelfeber

Sällsynta: ansiktsrodnad

Njurar och urinvägar

Vanliga: urinretention, urinrängningar

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Mindre vanliga: minskad libido, erektil dysfunktion

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket vanliga: asteni

Vanliga: reaktioner vid injektionsstället

Mindre vanliga: läkemedelstolerans, utsättningssyndrom*, sjukdomskänsla och trötthet

Mycket sällsynta: perifert ödem, förhårdnad vid injektionsstället (särskilt efter upprepad s.c. administrering), irritation vid injektionsstället

Ingen känd frekvens: värmevallningar, neonatalt utsättningssyndrom

*Ett utsättningssyndrom kan uppstå och omfatta symtom som agitation, ångest, nervositet, sömnlöshet, hyperkinesi, tremor och gastrointestinala symtom.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

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

Medvetslösa patienter med andningsstillestånd kan behöva intubation och respiratorbehandling. En opioidantagonist (t.ex. naloxon 0,4 mg, till barn: naloxon 0,01 mg/kg kroppsvikt) bör administreras intravenöst. Individuell administrering av antagonisten bör upprepas i 2- till 3-minutersintervaller efter behov. Noggrann övervakning (i åtminstone 24 timmar) krävs eftersom opioidantagonistens effekt är

kortvarigare än den för hydromorfon, vilket innebär att upprepade förekomst av tecken på överdos t.ex. respiratorisk insufficiens kan förväntas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: analgetika; opioider; naturliga opiumalkaloider, opiater
ATC-kod: N02A A03

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

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

Opioider kan påverka hypotalamus-hypofys-adrenal- eller gonadalaxeln. Rapporterade förändringar omfattar ökning av serumprolaktin och en minskning av plasmakortisol och testosteron. Kliniska symtom kan uppkomma till följd av dessa hormonella förändringar.

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

5.2 Farmakinetiska egenskaper

Absorption

Vid intravenös och subkutan injektion börjar läkemedlet normalt verka inom 5 respektive 5-10 minuter. Effekten kvarstår i 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 åldern 22-84 år).

Distribution

Hydromorfonhydroklorid passerar placenta. Enligt publicerade data utsöndras hydromorfon i bröstmjölk i små mängder.

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 (KI: 90% : $0,97$ - $1,60$ l/kg) ($n = 6$ manliga försökspersoner), vilket tyder på högt vävnadsupptag.

Plasmakoncentrationstidskurvorna efter enkel administrering av hydromorfonhydroklorid 2 mg i.v. eller 4 mg oralt till 6 friska frivilliga i en crossover-studie visade en relativt kort halveringstid 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 absorption 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.

Hydromorfonmetaboliter har påvisats i plasma-, urin- och levercellsprover hos människa. Det finns inget som tyder på att hydromorfon metaboliseras *in vivo* via cytokrom P 450-enzymssystemet. *In vitro* har hydromorfon endast en mindre hämmande effekt (IC₅₀ > 50 µM) 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 dostoxicitet och genotoxicitet. Inga långtidsstudier avseende karcinogenitet har utförts.

Inga effekter på fertilitets- eller spermaparametrar observerades hos han- eller honråttor vid orala hydromorfondoser upp till 1,4 gånger högre än den förväntade humana dosen baserat på kroppsytta. Hydromorfon var inte teratogent hos råttor eller kaniner i doser som orsakade maternell toxicitet. Hämmad fosterutveckling observerades hos kaniner efter exponering för aktiv substans nästan fyra gånger högre än exponering hos människa, men inte hos råttor efter exponering cirka 1,8 gånger högre än den hos människa.

Peripartum- och postpartumdödlighet hos råttungar (F1) ökade och kroppsvikter minskade under lakteringsperioden.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1. Förteckning över hjälpämnen

Citronsyra
Natriumcitrat
Natriumklorid
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Koncentrerad saltsyra (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

Oöppnad ampull: 30 månader.

Hållbarhet efter öppnande: Läkemedlet ska användas omedelbart efter ampullens öppnande.

Hållbarhet efter spädning:

Kemisk och fysikalisk hållbarhet efter spädning har påvisats i 7 dagar vid 25 °C och 2-8 °C (se avsnitt 6.6).

Ur mikrobiologisk synpunkt ska läkemedlet användas omedelbart. Om användning inte sker omedelbart ansvarar användaren för förvaringstider och -förvaringsförhållanden före användning som normalt inte ska överstiga 24 timmar vid 2-8 °C såvida inte spädning har skett under kontrollerade och validerat aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvara ampullerna i ytterkartongen. Ljuskänsligt. Får ej frysas.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning eller öppnande finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Typ I, bärnstensfärgade glasampuller à 1 ml och 10 ml. Ampuller är markerade med en särskild ring färgkodad för respektive styrka och volym.

Förpackningsstorlek:

5 eller 10 ampuller à 1 ml

5 eller 10 ampuller à 10 ml (endast för 10 mg/ml)

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Hydromorphone Kalceks - utspädd eller utspädd med natriumkloridlösning 9 mg/ml infusionsvätska, glukoslösning, 50 mg/ml infusionsvätska, lösning eller vatten för injektionsvätskor - är fysiskt och kemiskt stabilt vid kontakt med representativa märken av polypropylensprutor, polyetylen- eller PVC-slangar och PVC- och EVA-infusionspåsar.

Läkemedlet är dessutom kompatibelt med följande läkemedel: hyoscinbutylbromid, hyoscinehydrobromid, dexametasonnatriumfosfat, haloperidol, midazolamhydroklorid, metoklopramidhydroklorid, levomepromazinhydroklorid, glykopyrroniumbromid, ketaminhydroklorid.

Läkemedlet ska inspekteras visuellt före användning. Endast klar lösning fri från partiklar ska användas. Endast för engångsbruk.

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Lettland

Tel.: +371 67083320

e-mail: kalceks@kalceks.lv

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

2 mg/ml: 35691

10 mg/ml: 35692

20 mg/ml: 35693

50 mg/ml: 35694

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 07.01.2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

12.10.2022