

## 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	

Siirrettäessä potilaita oraalista parenteraaliseen hoitoon tulee käyttää seuraavaa suhdelukua: 3 mg oraalista hydromorfonia vastaa 1 mg suonensisäisesti annettua hydromorfonia. On huomioitava, että suhde tarvittavan annoksen määrittämiseksi on vain ohjeellinen. Potilaskohtainen hoitovasteen vaihtelu vaatii, että jokaisen potilaan annos titrataan huolellisesti sopivalle hoitotasolle.

#### 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.

### Uneen liittyvät hengityshäiriöt

Opioidit voivat aiheuttaa uneen liittyviä hengityshäiriöitä, kuten sentraalista uniapneaa (central sleep apnoea (CSA)) ja uneen liittyvää hypoksemiaa. Opioidien käyttö lisää sentraalisen uniapnean riskiä annoksesta riippuen (ks. kohta 4.8). Jos potilaalla ilmenee sentraalista uniapneaa, opioidien kokonaisannoksen pienentämisestä on harkittava

### 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, fyysinen riippuvuus ja vieroitusoireet

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.

#### Psykologinen riippuvuus [addiktio], väärinkäytön profiili ja päihteiden ja/tai alkoholin väärinkäyttö

Opioidikipulääkkeiden kuten Palladon-valmisteen käytön yhteydessä voi kehittyä psyykkistä riippuvuutta (addiktio). Hydromorfonilla on samanlainen väärinkäyttöpotentiaali kuin muillakin voimakkailla opioidi-agonisteilla. Henkilöt, joilla on piileviä tai ilmeisiä riippuvuusongelmia, saattavat pyrkiä hankkimaan ja väärinkäyttämään hydromorfonia sisältäviä lääkevalmisteita. Palladon-valmisteen käytössä onkin noudatettava erityistä varovaisuutta potilailla, jotka ovat tai ovat aiemmin olleet alkoholin tai päihteiden väärinkäyttäjiä.

Palladon-valmistetta ei pidä käyttää, jos potilaalle saattaa kehittyä paralyttinen ileus. Jos hoidon aikana kehittyy tai epäillä 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 hydromorfonit, saattavat vaikuttaa hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisakseliin tai hypotalamus-aivolisäke-sukurauhasakseliin. Ilmoitettuja muutoksia ovat mm. seerumin prolaktiiniarvojen suureneminen ja plasman kortisoli- ja testosteroniarvojen pieneneminen. Nämä hormonasapainon muutokset saattavat ilmetä kliinisinä oireina.

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

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

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, anesteesit (esim. barbituraatit), pahoinvointilääkkeet, masennuslääkkeet, antihistamiinit, fentiatsiinit ja alkoholi.

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 erittyy 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 lääkärinsä kanssa siitä, onko ajaminen tai koneiden käyttö sallittua.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on luokiteltu seuraavien yleisyysluokkien mukaan:

Hyvin yleiset	≥ 1/10
Yleiset	≥ 1/100, < 1/10
Melko harvinaiset	≥ 1/1 000, < 1/100
Harvinaiset	≥ 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)
Aineen- vaihunta 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 lihaskäykset Parestesiat Vapina	Letargia Sedaatio		Kouristukset Dyskinesia Hyperalgesia Uniapneaoireyhtymä (ks. kohta 4.4)
Silmät			Näköhäiriöt			Mioosi
Sydän				Bradykardia Sydämentykytykäs Takykardia		
Verisuonisto			Hypotensio			Kuumat aallot
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Hengenahdistus	Hengitysvajaus Bronkospasmi		
Ruoansulatus- elimistö	Ummetus Pahoinvointi	Vatsakipu Suunkuivuminen Oksentelu	Ripuli Makuuainhäiriöt Dyspepsia			Paralyttinen ileus
Maksa ja sappi			Maksaentsyymi- arvojen suureneminen	Haimaentsyymi- arvojen suureneminen		
Iho ja ihonalainen kudos		Liiallinen hikoilu Kutina	Ihottuma	Kasvojen punastuminen		Nokkosihottuma
Munuaiset ja virtsatiet		Virtsapakko	Virtsauampi			
Sukupuoli- elimet ja rinnat			Sukupuolivietin heikkeneminen Erektiohäiriöt			
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Astenia Pistoskohdan reaktiot	Vieroitus- oireyhtymä* Uupumus Huonovointisuus Ääreisosien turvotus		Pistoskohdan kovettuminen (etenkin, jos valmistetta annetaan toistuvasti 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. Terveystuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus 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.

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

Terapeuttinen vaikutus on pääasiassa analgeettinen, anksiolyyttinen, antitussiivinen 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 ( $IC_{50} > 50$   $\mu$ 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/m<sup>2</sup>/vrk, mikä on 1,4 kertaa suurempi kuin ihmisen oletettava annos kehon pinta-alan mukaan laskettuna).

Hydromorfoni 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/m<sup>2</sup>. Tällöin hydromorfoniaaltistus (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/m<sup>2</sup>, 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 hydromorfonihydrokloridiannoksia (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 Kesto aika**

Ampullit: 3 vuotta.

Kesto aika 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 pakkaus koot**

Tyyppin 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 liuksia 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 injektioneesteisiin 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 injektioneesteisiin käytettävällä vedellä) käytettiin seuraavien lääkevalmisteiden kanssa (tavanomaiset injisoitavat valmistemuodot) kanssa ja valmisteita säilytettiin suurina ja pieninä annosyhdistelminä polypropeeniruiskuissa 24 tunnin ajan 25 °C:ssa.

Hyoskiinibutyylibromidi  
Hyoskiinihydrobromidi  
Deksametasoninatriumfosfaatti  
Haloperidoli  
Midatsolaamihydrokloridi  
Metoklopramidihydrokloridi  
Levomepromatsiinihydrokloridi  
Glykopyrroniumbromidi  
Ketamiinihydrokloridi

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

2.8.2021

## 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

Vid byte från oralt till parenteralt hydromorfon bör dosen baseras på följande dosratio: 3 mg oralt hydromorfon är ekvivalent med 1 mg intravenöst administrerat hydromorfon. Det måste betonas att detta är en rekommendation. Variationer mellan individer gör att dosen hos varje enskild patient ska titreras försiktigt till lämplig dosering funnits.

#### 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
  - Hypotyreo
  - 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, inklusive central sömnapné (CSA) och sömnrelaterad hypoxemi. Opioidanvändning ökar risken för CSA på ett dosberoende sätt (se avsnitt 4.8). Överväg att minska den totala opioiddosen för patienter som uppvisar CSA.

#### 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, fysiskt beroende och abstinenssymtom

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.

#### Psykologiskt beroende [missbruk], missbruksprofil och historia av alkohol- och/eller narkotikamissbruk

Det finns risk för att utveckla psykologiskt beroende av smärtstillande läkemedel inom opioidgruppen, inklusive hydromorfon. Hydromorfon har en missbruksprofil som liknar andra starka opioidagonister. Läkemedelsprodukter som innehåller hydromorfon kan komma att uppsökas och missbrukas av personer med latent eller manifesterad missbruksproblem. Palladon bör användas med särskild försiktighet hos patienter med historia av alkohol- eller narkotikamissbruk.

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**

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

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 utsättningsyndrom.

##### 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 Sömnapné-syndrom (se avsnitt 4.4)
Ögon			Synförsämring			Mios
Hjärtat				Bradykardi Palpitationer Takykardi		
Blodkärl			Hypotension			Rodnad
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Dyspné	Andningsdepression Bronkospasm		
Magtarmkanalen	Förstoppning Illamående	Buksmärta Muntorrhet Kräkningar	Diarré Dysgeusi Dyspepsi			Paralytisk ileus
Lever och gallvägar			Förhöjda värden av leverenzym	Förhöjda värden av		



	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
				pankreas- enzymer		
Hud och subkutan vävnad		Hyperhidros Klåda	Utslag	Ansiktsrodnad		Nässelfeber
Njurar och urinvägar		Urin- trängningar	Urinretention			
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Minskad libido Erektill dysfunktion			
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, neonatalt abstinenssyndrom

\* Abstinens kan uppstå och innefatta symtom som rastlöshet, ångest, ängslighet, sömnlöshet, hyperkinesi, diarréer 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](http://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.

Medvetlös 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 enzymssystemet. In vitro har hydromorfon endast en mindre hämmande effekt ( $IC_{50} > 50 \mu M$ ) på rekombinanta CYP-isoformer, inklusive CYP1A2, 2A6, 2C8, 2D6 och 3A4. Hydromorfon förväntas därmed inte hämma metabolismen av andra aktiva substanser som metaboliseras via dessa CYP-isoformer.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

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 spermaparametrar observerades hos råttor vid orala hydromorfondoser på 5 mg/kg/dag (30 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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 outspädd 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**

2.8.2021