

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Hydromorfonhydrochloride Kalceks 2 mg/ml oplossing voor injectie/infusie
Hydromorfonhydrochloride Kalceks 10 mg/ml oplossing voor injectie/infusie
Hydromorfonhydrochloride Kalceks 20 mg/ml oplossing voor injectie/infusie
Hydromorfonhydrochloride Kalceks 50 mg/ml oplossing voor injectie/infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Hydromorfonhydrochloride Kalceks **2 mg/ml**:

Elke 1 ml ampul bevat 2 mg hydromorfonhydrochloride (overeenkomend met 1,77 mg hydromorfon).

Hydromorfonhydrochloride Kalceks **10 mg/ml**:

Elke 1 ml ampul bevat 10 mg hydromorfonhydrochloride (overeenkomend met 8,87 mg hydromorfon).

Elke 10 ml ampul bevat 100 mg hydromorfonhydrochloride (overeenkomend met 88,7 mg hydromorfon).

Hydromorfonhydrochloride Kalceks **20 mg/ml**:

Elke 1 ml ampul bevat 20 mg hydromorfonhydrochloride (overeenkomend met 17,73 mg hydromorfon).

Hydromorfonhydrochloride Kalceks **50 mg/ml**:

Elke 1 ml ampul bevat 50 mg hydromorfonhydrochloride (overeenkomend met 44,33 mg hydromorfon).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie/infusie (injectie/infusie).

Heldere, kleurloze of gelige oplossing, vrij van zichtbare deeltjes.

pH van de oplossing is 3,5-4,5.

Osmolaliteit van de oplossing is circa 280 mOsm/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Voor de behandeling van ernstige pijn bij volwassenen en adolescenten vanaf 12 jaar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosering van Hydromorfonhydrochloride Kalceks dient te worden aangepast aan de ernst van de pijn en de individuele respons van de patiënt.

De dosis dient te worden getitreerd tot een optimaal analgetisch effect is bereikt.

Hoewel in het algemeen een voldoende hoge dosis moet worden toegediend, dient te worden gestreefd naar de laagst mogelijke dosis waarbij analgesie wordt bereikt.

Hydromorfonhydrochloride Kalceks 10 mg, 20 mg en 50 mg zijn niet geschikt voor een eerste opioïdebehandeling. Deze hogere doseringsvormen mogen uitsluitend als individuele doses worden gebruikt bij patiënten die niet langer voldoende reageren op lagere doses hydromorfonpreparaten (Hydromorfonhydrochloride Kalceks 2 mg) of op vergelijkbaar sterke analgetica in het kader van chronische pijnbehandeling. Het reservoir van een pijnpomp kan ook gevuld worden met individuele doseringen van 10 mg, 20 mg of 50 mg, omdat de dosiscontrole is beveiligd door de pompkalibratie.

Hydromorfon dient niet langer dan absoluut noodzakelijk te worden toegediend. Als langdurige behandeling noodzakelijk is, dient door regelmatig en zorgvuldig monitoren te worden nagegaan of en in welke mate verdere behandeling noodzakelijk is. Als een patiënt behandeling met hydromorfon niet langer nodig heeft, kan het raadzaam zijn om de dosering geleidelijk af te bouwen om ontwenningverschijnselen te voorkomen.

Leeftijd	Bolus	Infusie
Volwassenen en adolescenten (> 12 jaar)		
subcutaan (s.c.) gebruik	1-2 mg s.c. om de 3-4 uur	0,15-0,45 mg/uur 0,004 mg/kg lichaamsgewicht/uur
intraveneus (i.v.) gebruik	1-1,5 mg i.v. om de 3-4 uur langzaam injecteren gedurende ten minste 2-3 minuten	0,15-0,45 mg/uur 0,004 mg/kg lichaamsgewicht/uur
PCA* (s.c. en i.v.)	0,2 mg bolus, stopinterval 5-10 min.	
Kinderen (< 12 jaar)	Niet aanbevolen	

*- patiëntgecontroleerde analgesie

Patiënten laten wisselen tussen oraal en parenteraal hydromorfon:

De dosis moet gebaseerd zijn op de volgende verhouding: 3 mg oraal hydromorfon komt overeen met 1 mg intraveneus toegediend hydromorfon. Het moet benadrukt worden dat dit een leidraad is voor de vereiste dosis. De variabiliteit tussen de patiënten vereist bij elke patiënt een nauwkeurige titratie tot de geschikte dosis.

Wisselen van andere opioïden naar hydromorfon:

Onderzoeken waarin hydromorfon zowel intraveneus als subcutaan werd toegediend bij gezonde vrijwilligers en patiënten, tonen aan dat hydromorfon (per milligram) 5 tot 10 maal sterker is dan parenterale morfine. Wanneer van een ander opioïde wordt gewisseld, moet behandeling met hydromorfon worden gestart in een dosis die overeenkomt met ongeveer 1/10 van de overeenkomende parenterale morfinedosis. De dosis moet individueel getitreerd worden tot men een optimale pijnstillende werking bereikt, rekening houdend met de veiligheid voor de patiënt.

Pediatrische patiënten

Hydromorfonhydrochloride Kalceks wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen onder de 12 jaar, vanwege onvoldoende gegevens over de veiligheid en werkzaamheid.

Ouderen

Oudere patiënten (gewoonlijk ouder dan 75 jaar) hebben mogelijk een lagere dosering nodig dan andere volwassenen om voldoende analgesie te verkrijgen.

Patiënten met lever- en/of nierinsufficiëntie

Deze patiënten kunnen een lagere dosering nodig hebben om voldoende analgesie te bereiken dan andere patiëntengroepen. Ze dienen zorgvuldig getitreerd te worden op geleide van klinisch effect (zie rubriek 5.2).

Wijze van toediening

Voor intraveneuze injectie of infusie en subcutane injectie of infusie.

Hydromorfonhydrochloride Kalceks is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik.

Het geneesmiddel moet vóór gebruik visueel worden geïnspecteerd. Alleen heldere oplossingen vrij van deeltjes mogen worden gebruikt.

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan de toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Significante respiratoire depressie met hypoxie of verhoogd kooldioxidegehalte in het bloed
- Ernstige chronische obstructieve longziekte (COPD)
- Cor pulmonale
- Coma
- Acute buik
- Paralytische ileus
- Gelijktijdige toediening van monoamineoxidaseremmers of binnen twee weken na stopzetting hiervan

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij overmatig gebruik van opioïden is respiratoire depressie een groot risico. Hydromorfon dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij opioïdeafhankelijke patiënten, bij patiënten met hoofdletsel (vanwege het risico op verhoogde intracranieële druk), aandoeningen gepaard gaande met convulsies, alcoholisme, delirium tremens, toxische psychose, hypotensie met hypovolemie, bewustzijnsstoornissen, galwegaandoeningen, gal- of niersteenkoliëk, pancreatitis, obstructieve of inflammatoire darmstoornissen, prostaathypertrofie, bijnierschorsinsufficiëntie (bijv. ziekte van Addison), hypothyreoïdie, chronische obstructieve longziekte, verminderde respiratoire reserve, bij verzwakte, oudere of zwakke patiënten en bij patiënten met ernstige nier- of leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2). Bij al deze patiënten kan verlaging van de dosering raadzaam zijn.

Tolerantie en opiaatgebruiksstoornis (misbruik en afhankelijkheid)

Tolerantie, lichamelijke en psychologische afhankelijkheid en opiaatgebruiksstoornis (opioid use disorder, OUD) kunnen optreden bij herhaalde toediening van opioïden.

Misbruik of opzettelijk misbruik van Hydromorfonhydrochloride Kalceks kan leiden tot een overdosis en/of overlijden. Het risico op het ontwikkelen van OUD is verhoogd bij patiënten met een persoonlijke of een familieanamnese (ouders of broers/zussen) van middelenmisbruikstoornissen (waaronder alcoholmisbruikstoornis), bij huidige tabaksgebruikers of bij patiënten met een persoonlijke geschiedenis van andere psychische stoornissen (bijv. depressie, angst- en persoonlijkheidsstoornissen).

Patiënten dienen gecontroleerd te worden op tekenen van drugszoekend gedrag (bijv. te vroege verzoeken om aanvullingen). Dit omvat de beoordeling van gelijktijdige opioïden en psychoactieve middelen (zoals benzodiazepinen). Voor patiënten met tekenen en symptomen van OUD dient overleg met een verslavingsdeskundige te worden overwogen.

De patiënt kan bij langdurig gebruik een tolerantie voor hydromorfon ontwikkelen en progressief hogere doses nodig hebben om het gewenste analgetische effect te bereiken. Er kan ook kruistolerantie met andere opioïden optreden. Chronisch gebruik van hydromorfon kan leiden tot lichamelijke afhankelijkheid en er kan een onthoudingssyndroom optreden bij abrupte stopzetting van de behandeling. Als een patiënt een behandeling met hydromorfon niet langer nodig heeft, kan het raadzaam zijn om de dagelijkse dosering geleidelijk af te bouwen om ontwenningssverschijnselen te voorkomen.

Hyperalgesie die niet reageert op een verdere dosisverhoging van Hydromorfonhydrochloride Kalceks kan in zeer zeldzame gevallen voorkomen, in het bijzonder bij hoge doses. Een dosisverlaging van hydromorfon of verandering van opioïde kan nodig zijn.

Hydromorfon mag niet gebruikt worden als er risico bestaat op paralytische ileus. Als paralytische

ileus wordt vermoed of als dit optreedt tijdens het gebruik, moet de behandeling met hydromorfon onmiddellijk worden gestopt.

Hydromorfon moet vóór, tijdens en gedurende de eerste 24 uur na een operatie met voorzichtigheid worden gebruikt.

Patiënten die bijkomende pijnverlichtende procedures ondergaan (bijv. operatie, plexusblokkade), mogen 4 uur vóór de ingreep geen hydromorfon meer krijgen. Als een verdere behandeling met hydromorfon is aangewezen, moet de dosering worden aangepast aan de postoperatieve vereisten.

Het dient te worden benadrukt dat, zodra de patiënt tot een effectieve dosis van een specifiek opioïde wordt gebracht (getitreerd), men niet moet overschakelen naar andere opioïde analgetica zonder klinische evaluatie en nauwkeurige hertitratie, indien nodig. Anders is een blijvende analgetische werking niet gegarandeerd.

Het risico van gelijktijdig gebruik van sedativa zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen: Gelijktijdig gebruik van Hydromorfonhydrochloride Kalceks met sedativa zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen kan leiden tot sedatie, respiratoire depressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's dient gelijktijdig gebruik van deze sedativa uitsluitend te worden voorgeschreven aan patiënten voor wie alternatieve behandelingsopties niet mogelijk zijn. Als besloten wordt om Hydromorfonhydrochloride Kalceks gelijktijdig met sedativa voor te schrijven, dient de laagste effectieve dosis te worden gebruikt, en dient de behandelingsduur zo kort mogelijk te zijn. De patiënten moeten nauwgezet worden gevolgd op tekenen en symptomen van respiratoire depressie en sedatie. In dit verband wordt het sterk aanbevolen om patiënten en hun verzorgers te informeren dat zij alert moeten zijn op deze symptomen (zie rubriek 4.5).

Slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen

Opioïden kunnen slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen veroorzaken, waaronder centraal slaapapneu (CSA) en slaapgerelateerde hypoxemie. Opioïdengebruik verhoogt het risico op CSA op een dosisafhankelijke manier (zie rubriek 4.8). Overweeg bij patiënten met CSA om de totale dosering van opioïden te verlagen.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Centraal zenuwstelsel (CZS)

Centraal werkende geneesmiddelen zoals tranquillizers, anesthetica (bijv. barbituraten), hypnotica en sedativa, antipsychotica, antidepressiva, anti-emetica, antihistaminica en andere opioïden of alcohol kunnen het centraal zenuwstelselonderdrukkende effect van beide geneesmiddelen versterken.

Het gelijktijdig gebruik van opioïden en sedativa zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen vergroot het risico op sedatie, respiratoire depressie, coma en overlijden vanwege de additief onderdrukkende werking op het centrale zenuwstelsel. De dosis en duur van gelijktijdig gebruik dient beperkt te zijn (zie rubriek 4.4).

Het gelijktijdige gebruik van opioïden en gabapentinoïden (gabapentine en pregabaline) vergroot het risico op een overdosis van opioïden, onderdrukte ademhaling en overlijden.

Geneesmiddelen met een anticholinergische werking (bijv. psychotrope geneesmiddelen, anti-emetica, antihistaminica of geneesmiddelen tegen Parkinson) kunnen de anticholinergische bijwerkingen van opioïden (bijv. constipatie, droge mond of urineretentie) versterken.

Gelijktijdige toediening van hydromorfon en monoamineoxidaseremmers of toediening binnen twee weken na stopzetting hiervan, is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Opioiden passeren de placenta. Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van hydromorfon bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële gevaar voor de mens is onbekend. Hydromorfon mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap tenzij dit duidelijk noodzakelijk is.

Hydromorfon wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en de bevalling, vanwege verzwakte samentrekking van de uterus en het risico op neonatale respiratoire depressie. Langdurig gebruik van hydromorfon tijdens de zwangerschap kan tot het neonataal abstinentiesyndroom leiden.

Borstvoeding

Hydromorfon wordt in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk. Hydromorfonhydrochloride Kalceks mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het potentiële effect van hydromorfon op de vruchtbaarheid van mensen. Onderzoeken bij dieren lieten geen effect zien op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Hydromorfon kan een invloed hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Deze kans is met name groot aan het begin van de behandeling met hydromorfon, na dosisverhoging of bij verandering van het product, en als hydromorfon gecombineerd wordt met alcohol of andere stoffen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken. Patiënten die zijn ingesteld op een bepaalde dosering zijn niet noodzakelijkerwijs beperkt. Patiënten dienen daarom met hun arts te overleggen of autorijden of het bedienen van machines is toegestaan.

4.8 Bijwerkingen

De volgende frequentiecategories vormen de basis voor de indeling van de bijwerkingen:

Zeër vaak	$\geq 1/10$
Vaak	$\geq 1/100, < 1/10$
Soms	$\geq 1/1.000, < 1/100$
Zelden	$\geq 1/10.000, < 1/1.000$
Zeër zelden	$< 1/10.000$
Niet bekend	Kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

Immuunsysteemaandoeningen:

Zeër zelden: overgevoeligheidsreacties (waaronder orofaryngeale zwelling)
Niet bekend: anafylactische reacties

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Vaak: anorexie

Psychische stoornissen:

Vaak: angst, verwarde toestand, insomnia, hallucinaties
Soms: depressie, dysforie, euforie, nachtmerries
Zelden: geneesmiddelafhankelijkheid, agitatie
Zeër zelden: agressie

Zenuwstelselaandoeningen:

Zeër vaak: duizeligheid, somnolentie

Soms: hoofdpijn, tremor, myoclonus, paresthesie
Zelden: convulsies, sedatie
Zeer zelden: hyperalgesie (zie rubriek 4.4)
Niet bekend: centraal slaapapneu syndroom

Oogaandoeningen:

Soms: miose, wazig zien

Hartaandoeningen:

Soms: tachycardie
Zelden: bradycardie, hartkloppingen

Bloedvataandoeningen:

Vaak: hypotensie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Soms: dyspneu
Zelden: respiratoire depressie, bronchospasme

Maagdarmstelselaandoeningen:

Zeer vaak: constipatie, misselijkheid, braken
Vaak: buikpijn, droge mond
Soms: dyspepsie, diarree, dysgeusie
Zeer zelden: paralytische ileus

Lever- en galaandoeningen:

Soms: leverenzymen verhoogd
Zelden: galkoliek, verhoging van pancreas-enzymen

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Zeer vaak: pruritus
Vaak: huiduitslag, zweten
Soms: urticaria
Zelden: plotselinge roodheid in het gelaat

Nier- en urinewegaandoeningen:

Vaak: urineretentie, aandrang

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:

Soms: verminderd libido, erectiele disfunctie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Zeer vaak: asthenie-aandoeningen
Vaak: reacties op de injectieplaats
Soms: geneesmiddelintolerantie, geneesmiddelontwenningssyndroom*, malaise en vermoeidheid
Zeer zelden: perifere oedeem, injectieplaatsverharding (met name na herhaalde s.c. toediening), irritatie op de injectieplaats
Niet bekend: opvliegers, neonatale geneesmiddelontwenningssyndroom

* Een ontwenningssyndroom kan optreden en bestaan uit de volgende symptomen: agitatie, angst, nervositeit, insomnia, hyperkinesie, tremor en gastro-intestinale symptomen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen

te melden via Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen van intoxicatie en overdosering met hydromorfon zijn: miose, bradycardie, respiratoire depressie, hypotensie, somnolentie die zich ontwikkelt tot stupor en coma. Aspiratiepneumonie kan voorkomen. Circulatoir falen en verdiepende coma kunnen in meer ernstige gevallen optreden en kunnen tot de dood leiden.

Bij bewusteloze patiënten met ademhalingsstilstand kunnen intubatie en kunstmatige beademing noodzakelijk zijn. Een opioïdantagonist (bijv. naloxon 0,4 mg; bij kinderen: naloxon 0,01 mg/kg lichaamsgewicht) moet intraveneus worden toegediend. Individuele toediening van de antagonist moet, indien nodig, om de 2 tot 3 minuten worden herhaald.

Nauwlettende monitoring (gedurende minstens 24 uur) is noodzakelijk, omdat het effect van de opioïdantagonist korter is dan dat van hydromorfon, waardoor men het herhaaldelijk optreden van tekenen van overdosering, zoals ademhalingsinsufficiëntie, kan verwachten.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: analgetica; opioïden; natuurlijke opiumalkaloïden, ATC-code: N02A A03

Hydromorfon is een μ -selectieve, volledige opioïdeagonist. Hydromorfon en verwante opioïden oefenen hun belangrijkste werking uit op het centraal zenuwstelsel en de darmen.

De effecten zijn hoofdzakelijk analgetisch, anxiolytisch, antitussief en sedatief. Bovendien kunnen stemmingswisselingen, respiratoire depressie, verminderde gastro-intestinale motiliteit, misselijkheid, braken en verandering van het endocriene en vegetatieve zenuwstelsel optreden.

Opioïden kunnen de hypothalamus-hypofyse-bijnieras of de gonadale as beïnvloeden. De gemelde veranderingen zijn o.a. een stijging van het serumprolactine en een daling van de plasmaspiegel van cortisol en testosteron. Door deze hormonale veranderingen kunnen klinische symptomen optreden.

Preklinisch onderzoek wijst op verschillende effecten van opioïden op onderdelen van het immuunsysteem. De klinische betekenis van deze bevindingen is onbekend.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na intraveneuze en subcutane injectie begint de werking gewoonlijk binnen respectievelijk 5 minuten en 5-10 minuten. De werkingsduur bedraagt 3-4 uur na intraveneuze of subcutane injectie. Na epidurale toediening van 1 mg hydromorfonhydrochloride werd een latentie van $22,5 \pm 6$ minuten waargenomen tot volledige analgesie werd bereikt. Het effect bleef $9,8 \pm 5,5$ uur duren (n=84 patiënten tussen de 22 en 84 jaar oud).

Distributie

Hydromorfonhydrochloride passeert de placentabarrière. Volgens gepubliceerde gegevens wordt hydromorfon in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk.

De plasma-eiwitbinding van hydromorfon is laag (< 10%). Dit percentage van 2,46 ng/ml blijft constant tot zeer hoge plasmaspiegels van 81,99 ng/ml, die slechts zeer zelden met zeer hoge doses hydromorfon worden bereikt.

Hydromorfonhydrochloride heeft een relatief hoog distributievolume van $1,22 \pm 0,23$ l/kg

(BI: 90 %: 0,97-1,60 l/kg) (n=6 mannelijke proefpersonen), wat een duidelijke weefselopname suggereert.

Het verloop van de plasmaconcentratietijdcurves na eenmalige toediening van hydromorfonhydrochloride 2 mg i.v. of 4 mg oraal aan 6 gezonde vrijwilligers in een gerandomiseerd cross-overonderzoek toonde een relatief korte eliminatiehalfwaardetijd van $2,64 \pm 0,88$ uur (1,68-3,87 uur).

Biotransformatie

Hydromorfon wordt gemetaboliseerd door rechtstreekse conjugatie of door reductie van de ketogroep gevolgd door conjugatie. Na absorptie wordt hydromorfon hoofdzakelijk gemetaboliseerd tot hydromorfon-3-glucuronide, hydromorfon-3-glucoside en dihydroisomorfine-6-glucuronide. Kleinere hoeveelheden van de metabolieten dihydroisomorfine-6-glucoside, dihydromorfine en dihydroisomorfine zijn ook aangetroffen. Hydromorfon wordt via de lever gemetaboliseerd; een kleinere hoeveelheid wordt onveranderd via de nieren uitgescheiden.

Metabolieten van hydromorfon zijn aangetroffen in plasma, urine en testsystemen voor humane hepatocyten. Er zijn geen aanwijzingen dat hydromorfon *in vivo* wordt gemetaboliseerd via het cytochroom P450-enzymstelsel. *In vitro* heeft hydromorfon slechts een geringe remmende werking ($IC_{50} > 50 \mu M$) op recombinante isovormen van CYP, waaronder CYP1A2, 2A6, 2C8, 2D6 en 3A4. Hydromorfon zal daarom naar verwachting niet het metabolisme remmen van andere werkzame stoffen die via deze isovormen van CYP worden gemetaboliseerd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit. Er is geen langetermijnonderzoek met betrekking tot carcinogeniciteit uitgevoerd.

Er werden geen effecten op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid of spermparameters gezien bij ratten bij orale doses hydromorfon van 1,4 maal hoger dan de verwachte dosis bij mensen op basis van de oppervlakte.

Hydromorfon was niet teratogeen bij ratten en konijnen bij doses die maternale toxiciteit veroorzaakten. Verminderde foetale ontwikkeling werd waargenomen bij konijnen bij blootstelling aan de werkzame stof van bijna vier keer hoger dan de blootstelling bij mensen, maar niet bij ratten bij een blootstelling van ongeveer 1,8 keer de blootstelling bij mensen.

De perinatale en post-partumsterfte bij rattenpups (F1) was verhoogd en lichaamsgewicht was verlaagd tijdens de lactatieperiode.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Citroenzuur
Natriumcitraat
Natriumchloride
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)
Geconcentreerd zoutzuur (voor pH-aanpassing)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende ampul: 30 maanden.

Houdbaarheid na eerste opening: Het geneesmiddel dient onmiddellijk na het openen van de ampul te worden toegediend.

Houdbaarheid na verdunning:

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond voor 7 dagen bij 25°C en 2-8°C (zie rubriek 6.6).

Uit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden tijdens het gebruik en de bewaaromstandigheden vóór het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Deze zouden normaal niet langer moeten zijn dan 24 uur bij 2 tot 8 °C, tenzij het verdunnen onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden plaatsvond.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. De ampullen in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht. Niet in de vriezer bewaren.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning of eerste opening, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Type I amberkleurige glazen ampullen van 1 ml en 10 ml. De ampullen zijn gemarkeerd met een specifieke kleurringcode voor elke sterkte en hoeveelheid.

Verpakkingsgrootte:

5 of 10 ampullen van 1 ml

5 of 10 ampullen van 10 ml (alleen voor 10 mg/ml)

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Hydromorfonhydrochloride Kalceks onverdund of verdund met natriumchloride 9 mg/ml oplossing voor infusie, glucose 50 mg/ml oplossing voor infusie of water voor injecties, is fysisch en chemisch stabiel wanneer het in contact komt met representatieve merken van polypropyleenspuiten, polyethyleen of PVC-slangen, en PVC- of EVA-infusiezakken.

Het product is ook verenigbaar met de volgende geneesmiddelen: hyoscine butylbromide, hyoscine hydrobromide, dexamethasonnatriumfosfaat, haloperidol, midazolamhydrochloride, metoclopramidehydrochloride, levomepromazine hydrochloride, glycopyrroniumbromide, ketaminehydrochloride.

Het geneesmiddel moet vóór gebruik visueel worden geïnspecteerd. Alleen heldere oplossingen vrij van deeltjes mogen worden gebruikt. Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Verkeerd gebruik van de onverdunde oplossing na opening van de originele ampul, of van de verdunde oplossingen kan de steriliteit van het product in gevaar brengen.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AS KALCEKS
Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Letland
Tel.: +371 67083320
e-mail: kalceks@kalceks.lv

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Hydromorfonhydrochloride Kalceks 2 mg/ml oplossing voor injectie/infusie	RVG 122290
Hydromorfonhydrochloride Kalceks 10 mg/ml oplossing voor injectie/infusie	RVG 122291
Hydromorfonhydrochloride Kalceks 20 mg/ml oplossing voor injectie/infusie	RVG 122292
Hydromorfonhydrochloride Kalceks 50 mg/ml oplossing voor injectie/infusie	RVG 122293

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 januari 2019

Datum van laatste verlenging: 4 november 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 27 april 2023