

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Hydagelan 2 mg/ ml oplossing voor injectie/infusie
Hydagelan 10 mg/ml oplossing voor injectie/infusie
Hydagelan 20 mg/ml oplossing voor injectie/infusie
Hydagelan 50 mg/ml oplossing voor injectie/infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Hydagelan 2 mg/ml - oplossing voor injectie/infusie

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

Hulpstof met bekend effect: 1 ml bevat 0,153 mmol natrium (3,52 mg/ml natrium).

Hydagelan 10 mg/ml - oplossing voor injectie/infusie

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).

Hulpstof met bekend effect: 1 ml bevat 0,128 mmol natrium (2,93 mg/ml natrium)

Hydagelan 20 mg/ml - oplossing voor injectie/infusie

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

Hulpstof met bekend effect: 1 ml bevat 0,107 mmol natrium (2,46 mg/ml natrium).

Hydagelan 50 mg/ml - oplossing voor injectie/infusie

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

Hulpstof met bekend effect: 1 ml bevat 0,041 mmol natrium (0,94 mg/ml natrium).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie/infusie.

Een heldere, kleurloze tot lichtgele vloeistof met een pH van 3,5-4,5.

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 Hydagelan 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.

Hydagelan 10mg/ml [20 mg/ml en 50 mg/ml] 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 (Hydagelan 2 mg/ml) 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.

Hydagelan 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	Wijze van toediening	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 en 0,004 mg/kg lichaamsgewicht/uur
	intraveneus (i.v.) gebruik	1-1,5 mg i.v. om de 3-4 uur, langzaam te injecteren gedurende tenminste 2-3 minuten	resp. 0,15-0,45 mg/uur en 0,004 mg/kg lichaamsgewicht/uur
	PCA (s.c. en i.v.)	0,2 mg bolus, tussentijd 5-10 min.	
Kinderen (< 12 jaar)	Niet aanbevolen.		

Patiënten laten switchen tussen oraal en parenteraal hydromorfon:

De dagelijkse dosis moet gebaseerd zijn op de volgende verhouding: 3 mg oraal hydromorfon komt overeen met 1 mg parenteraal 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.

Ouderen

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

Switchen 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 geswitcht, 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.

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).

Pediatrische patiënten

Hydagelan 2 mg/ml [10 mg/ml, 20 mg/ml, 50 mg/ml] wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen onder de 12 jaar, vanwege onvoldoende gegevens over de veiligheid en werkzaamheid.

Wijze van toediening:

Intraveneuze injectie of infusie.

Subcutane injectie of infusie.

Hydagelan is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik.

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

Na opening moet dit geneesmiddel onmiddellijk worden gebruikt (zie rubriek 6.3).

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 (hypercapnie)
- ernstige chronische obstructieve longziekte (COPD)
- cor pulmonale
- coma
- acuut abdomen
- 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 ademhalingsdepressie 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 (COPD), verminderde respiratoire reserve, bij kinderen onder de 12 jaar, bij verzwakte of oudere patiënten en bij patiënten met een ernstige nier- of leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.2). Bij al deze patiënten kan verlaging van de dosering raadzaam zijn.

Het risico van gelijktijdig gebruik van sedativa zoals benzodiazepines (en andere stoffen die het centrale zenuwstelsel remmen)

Gelijktijdig gebruik van Hydagelan en 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 worden voorgeschreven aan patiënten voor wie alternatieve behandelingsopties niet mogelijk zijn. Als besloten wordt om dit middel 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 ademhalingsdepressie 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 centrale 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.

Tolerantie en opiaatgebruiksstoornis (misbruik en afhankelijkheid)

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

Het kan zijn dat de patiënt steeds hogere doses nodig heeft om het gewenste analgetische effect te bereiken. Er kan ook kruistolerantie met andere opioïden optreden. Chronisch gebruik van Hydagelan kan leiden tot lichamelijke afhankelijkheid en er kan een onthoudingssyndroom optreden bij abrupte stopzetting van de behandeling. Als een patiënt behandeling met hydromorfon niet langer nodig heeft, kan het raadzaam zijn om de dosering geleidelijk af te bouwen om ontweningsverschijnselen te voorkomen.

Misbruik of opzettelijk misbruik van Hydagelan 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.

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

Hydagelan 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.

Hydagelan 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 Hydagelan 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.

Opioïden, zoals hydromorfon, 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.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23mg) per 1 ml oplossing, d.w.z. dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Centraal zenuwstelsel (CZS)

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).

Geneesmiddelen die het CZS onderdrukken omvatten, maar zijn niet beperkt tot:

anesthetica (bijv. barbituraten), hypnotica en sedativa (incl. benzodiazepinen), antipsychotica, antidepressiva, anti-emetica, antihistaminica, andere opioïden, anxiolytica, fenothiazines en alcohol. Alcohol kan ook de farmacodynamische effecten van hydromorfon versterken; gelijktijdig gebruik moet worden vermeden.

Het gelijktijdig gebruik van opioïden en gabapentinoïden (gabapentine en pregebaline) vergroot het risico op een overdosis van opioïden, onderdrukte ademhalings 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 van monoamineoxidaseremmers, is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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. Langdurig gebruik van hydromorfon tijdens de zwangerschap kan tot het neonataal onthoudingssyndroom leiden. Hydromorfon mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap tenzij dit duidelijk noodzakelijk is.

Hydagelan wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de bevalling, vanwege verzwakte samentrekking van de uterus en het risico op neonatale respiratoire depressie.

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

Niet-klinische toxicologische studies in ratten lieten geen effect zien op mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid of sperma-parameters.

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 frequentiecategorieën vormen de basis voor de indeling van de bijwerkingen:

Zeer vaak	$\geq 1/10$
Vaak	$\geq 1/100, < 1/10$
Soms	$\geq 1/1.000, < 1/100$
Zelden	$\geq 1/10.000, < 1/1.000$

Zeer zelden	< 1/10.000
Niet bekend	Kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

Bijwerkingen gerangschikt naar systeem/orgaanklasse en frequentie						
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
<u>Immuunsysteemaandoeningen</u>						anafylactische reacties, overgevoelighedsreacties (waaronder orofaryngeale zwelling)
<u>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</u>		verminderde eetlust				
<u>Psychische stoornissen</u>		angst, verwarde toestand, insomnia	agitatie, depressie, euforische stemming, hallucinaties, nachtmerries			genesmiddelenafhankelijkheid, dysforie
<u>Zenuwstelselaandoeningen</u>	duizeligheid, slaperigheid	Hoofdpijn	tremor, myoclonus, paresthesie	sedatie, lethargie		convulsies, dyskinesie, hyperalgesie (zie rubriek 4.4), centraal slaapapneusyndroom
<u>Oogaandoeningen</u>			verminderd zicht			miose
<u>Hartaandoeningen</u>				tachycardie, bradycardie, hartkloppingen		
<u>Bloedvataandoeningen</u>			hypotensie			blozen
<u>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinaandoeningen</u>			dyspneu	respiratoire depressie, bronchospasme		

<u>Gastro-intestinal disorders</u>	constipatie, nausea	droge mond, braken, buikpijn	dyspepsie, diarree, dysgeusie			paralytische ileus
<u>Lever- en galaandoeningen</u>			Leverenzymen verhoogd	verhoging van pancreasenzymen		
<u>Huid- en onderhuidsaandoeningen</u>		pruritus, hyperhidrose	huiduitslag	plotselinge roodheid van het gelaat		urticaria
<u>Nier- en urinewegaandoeningen</u>		urineringsaandrang	urineretentie			
<u>Voortplantingsstelselen borstaandoeningen</u>			verminderd libido, erectiele disfunctie			
<u>Algemene aandoening en en toedienings plaatsstoringen</u>		asthenie, reacties op de injectieplaats	geneesmiddel ontwenningssyndroom*, vermoeidheid, malaise, perifeer oedeem		injectieplaatsverharding (met name na herhaalde s.c. toediening)	tolerantie voor het geneesmiddel, neonataal onthoudingssyndroom

*Ontwenningssymptomen kunnen optreden en bestaan uit de volgende symptomen: agitatie, angst, nervositeit, insomnie, 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 worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen van intoxicatie en overdosering met hydromorfon zijn: miose, bradycardie, respiratoire depressie, hypotensie, slaperigheid die evolueert naar bewusteloosheid en coma. Circulatorisch falen en diepe 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 LG) moet intraveneus worden toegediend. Individuele toediening van de antagonist moet, indien nodig, om de 2 tot 3 minuten worden herhaald.

Nauwlettend toezicht (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

Werkingsmechanisme

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

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

Lever- en galsysteem

Opioïden kunnen convulsies van de galbuizen induceren.

Andere farmacologische effecten

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 injectie begint de werking gewoonlijk binnen 5 minuten en na subcutane injectie binnen 5-10 minuten. De werkingsduur bedraagt 3-4 uur na intraveneuze of subcutane injectie. Na epidurale toediening van 1 mg hydromorfonhydrochloride heeft men 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 22 en 84 jaar oud).

Distributie

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).

Hydromorfon passeert de placentabarrière. Hydromorfon wordt in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk.

Biotransformatie

Hydromorfon wordt gemetaboliseerd door rechtstreekse conjugatie of door reductie op 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 kleine hoeveelheid wordt onveranderd via de nieren uitgescheiden.

Eliminatie

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 een geringe remmende werking ($IC_{50} > 50 \mu M$) op recombinante isovormen van CYP, met inbegrip van CYP1A2, 2A6, 2C8, 2D6 en 3A4. Hydromorfon zal daarom waarschijnlijk 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.

Reproductie- en ontwikkelingstoxicologie

Er werden geen effecten op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid of spermparameters gezien bij ratten bij orale doses hydromorfon van 5 mg/kg/dag (30 mg/m²/dag, wat 1,4 maal hoger is dan de verwachte dosis bij mensen op basis van de oppervlakte).

Hydromorfon, dat oraal werd toegediend tijdens de belangrijkste periode van orgaanontwikkeling, was niet teratogeen bij drachtige ratten of konijnen. Verminderde foetale ontwikkeling werd geconstateerd bij konijnen bij doseringen van 50 mg/kg (een niveau waarbij er geen effect op de ontwikkeling was vastgesteld bij een dosis van 25 mg/kg of 380 mg/m² bij een blootstelling aan de werkzame stof van bijna vier keer zo hoog als die bij mensen wordt verwacht). Er werd geen foetale toxiciteit waargenomen bij ratten die werden behandeld met orale hydromorfondoseringen met doses van 10 mg/kg (308 mg/m² met een blootstelling aan de werkzame stof van ongeveer 1,8 keer zo hoog als die bij mensen wordt verwacht).

Er zijn aanwijzingen in de literatuur van de teratogene effecten van hydromorfon in muizen en hamsters.

In een pre- en postnatale studie bij ratten was er een toename in sterfte van jonge ratten (F1) bij doseringen van 2 en 5 mg/kg/dag en een verminderde toename van lichaamsgewicht in de vroege postnatale periode, als gevolg van maternale toxiciteit.

Er werden geen effecten op de verdere ontwikkeling of reproductie waargenomen.

Carcinogeniciteit

Er is geen langetermijnonderzoek met betrekking tot carcinogeniciteit uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Natriumcitraat
Citroenzuurmonohydraat
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet worden vermengd met andere geneesmiddelen dan de geneesmiddelen die worden vermeld in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Houdbaarheid van ongeopende ampullen:

3 jaar

Houdbaarheid na eerste opening:

Voor onmiddellijk gebruik.

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond voor 7 dagen bij 5°C, en voor 48 uur bij 25°C en 37°C, behalve voor verdunde oplossingen in polycarbonaat injectiespuiten die niet langer dan 24 uur moeten worden bewaard.

Uit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden tijdens het gebruik en de voorwaarden 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

Niet in de vriezer bewaren.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na eerste opening/verdunding, zie rubriek 6.3.

Voor meer informatie over gebruik na opening, zie rubriek 6.6.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

1 ml doorzichtige glazen ampullen (type I) in verpakkingen van 5 Hydagelan 2 [10, 20 of 50] mg/ml ampullen.

10 ml doorzichtige glazen ampullen (type I) in verpakkingen van 5 Hydagelan 10 mg/ml ampullen.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Onverenigbaarheden werden waargenomen met verdunde oplossingen van 50 mg/ml wanneer deze langer dan 24 uur werden bewaard in polycarbonaat injectiespuiten bij 25°C. Er werden echter geen aanwijzingen van onverenigbaarheid gevonden wanneer dezelfde preparaten maximaal 7 dagen werden bewaard bij 4°C.

Er werden geen aanwijzingen waargenomen van onverenigbaarheid tussen Hydagelan onverdund en verdund met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor infusie, glucose 50 mg/ml (5%) oplossing voor infusie of water voor injecties en representatieve merken van polypropyleen injectiespuiten, polyethyleen en PVC-slangen en PVC- of EVA-infuuszakken.

Er werden geen aanwijzingen waargenomen van onverenigbaarheid tussen Hydagelan onverdund en verdund met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor infusie of water voor injecties en representatieve merken van injecteerbare vormen van de volgende geneesmiddelen, wanneer deze werden bewaard in hoge en lage doseringscombinaties in polypropyleen injectiespuiten gedurende een periode van 24 uur bij omgevingstemperatuur (25°C):

Hyoscine butylbromide

Hyoscine hydrobromide

Dexamethasonnatriumfosfaat

Haloperidol

Midazolam-hydrochloride

Metoclopramide-hydrochloride

Levomepromazine-hydrochloride

Glycopyrroniumbromide

Ketamine-hydrochloride

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

G.L. Pharma GmbH, Schlossplatz 1, 8502 Lannach, Oostenrijk

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

2 mg/ml: RVG 125457

10 mg/ml: RVG 125458

20 mg/ml: RVG 125459

50 mg/ml: RVG 125460

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30 oktober 2019

Datum van laatste verlenging: 12 maart 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 31 augustus 2023
