

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

JURNISTA 32 mg uzatılmış salımlı tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her bir JURNISTA uzatılmış salımlı tablet 32,00 mg hidromorfon hidroklorür içermekte ve 28,48 mg hidromorfon'a eşdeğer 32 mg hidromorfon hidroklorür salmaktadır.

#### Yardımcı maddeler:

Laktoz (inek sütü)	10,02 mg
Sodyum klorür	36,00 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Uzatılmış salımlı tablet.

Beyaz, yuvarlak, iki yüzü dışbükey, bir tarafında siyah basılmış "HM 32" yazısı bulunan tablet.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

JURNISTA 18 yaşın üzerindeki yetişkinlerde şiddetli ağrının tedavisinde endikedir.

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Diğer opioid analjeziklerde olduğu gibi, JURNISTA'nın ağrısı olan hastalara güvenli ve etkili biçimde verilmesi, hastanın kapsamlı olarak değerlendirilmesine bağlıdır. Ağrının tipi kadar hastanın eşzamanlı tıbbi durumu da doz seçimini etkileyecektir. Bireyler arasında opioidlere karşı değişken yanıtlar gözlenmesi nedeniyle, tüm hastalarda opioid tedavisine konservatif dozda başlanması ve kabul edilebilir advers etki(ler) düzeyi ile dengelenerek, yeterli analjezi düzeyine kadar titre edilmesi önerilmektedir.

Herhangi bir güçlü opioid ile olduğu gibi, tedaviye başlanmasıyla birlikte, bilinen advers olaylar (örneğin konstipasyon) için uygun profilaksiye de başlanmalıdır.

JURNISTA 24 saatte bir, bir tablettten fazla alınmamalıdır.

Hali hazırda düzenli olarak opioid kullanmayan ve opioid kullanmamış hastalar:

*Tedaviye başlangıç:*

Opioid kullanmayan hastaların çoğunda başlangıç dozu her 24 saatte bir 8 mg olmalı ve bu doz 8 mg'ı geçmemelidir. Bazı hastalar, ilacı daha iyi tolere edebilmeleri için başlangıç dozu olarak kullanılan 24 saatte bir 4 mg'lık dozlardan da faydalanabilir.

*Titirasyon ve idame:*

Tedaviye başlandıktan sonra ağrının tedavisi ve istenmeyen etkiler arasındaki en iyi dengeyi sağlamak için doz ayarlamaları gerekebilir. Gerektiğinde doz, yanıtta ve ek analjezik gereksinimine bağlı olarak, 4 veya 8 mg'lık artışlarla yukarı titre edilebilir. Doz, her 4 dozdan daha sık titre edilmemelidir; (örneğin ilk doz Pazartesi verilmişse, 4. doz verilmeden yani Perşembe gününden önce doz arttırılmamalıdır) (bkz. *Dozajın bireyselleştirilmesi ve idame tedavisi*).

Bir hastanın kontrollü salımlı opioid preparat kullanarak yeterli analjeziye titre edilmesi daha fazla zaman alabileceğinden, tedaviye konvansiyonel çabuk salımlı ürünlerle (örn. çabuk salımlı hidromorfon veya çabuk salımlı morfin) başlanması ve daha sonra bu tedavinin uygun günlük JURNISTA dozuna dönüştürülmesi tavsiye edilebilir. Dönüşüm için lütfen dönüşüm tablosunu kullanınız.

Halen düzenli olarak opioid kullanmakta olan hastalar:

Halen opioid analjezik kullanmakta olan hastalarda JURNISTA'nın başlangıç dozu, standart eşdeğer analjezik oranları kullanarak, önceki günlük opioid dozu temel alınarak belirlenmelidir. Morfin dışındaki opioidler için ilk olarak, morfinin eşdeğer toplam günlük dozu hesaplanır ve ardından aşağıdaki tablonun yardımıyla JURNISTA'nın eşdeğer toplam günlük dozu belirlenir.

**Dönüşüm tablosu: Önceki Opioidlerin Günlük Dozunun JURNISTA'nın Günlük Dozuna Çevrilmesi için Çarpım Faktörleri**  
**(Önceki Opioid mg/gün x Faktör = JURNISTA mg/gün)**

Önceki Opioid	Önceki Oral Opioid (faktör)	Önceki Parenteral Opioid (faktör)
Morfin	0,2	0,6
Hidromorfon	1	4

Bireysel hasta ve formülasyon farklılıklarından dolayı, tüm hastalarda geçerli olması beklenen sabit dönüşüm oranları yoktur. Bu nedenle, JURNISTA'nın önerilen başlangıç dozunda yapılan dönüşümü takiben, dikkatli hasta takibi ve titrasyon yapılmalıdır.

Dozajlar, klinik olarak belirtildiği gibi, 4 mg'lık artışlarla mevcut en yakın JURNISTA dozuna (4, 8, 16, 32, 64 mg tabletler) yuvarlanarak alt düzeye indirilmelidir.

JURNISTA tedavisine başlandığında, günlük uygulanan diğer tüm opioid analjezik ilaçlar bırakılmalıdır.

JURNISTA, opioid olmayan analjezikler ve adjuvan analjeziklerin olağan dozları ile birlikte aynı zamanda güvenle kullanılabilir.

**Ek analjezi:**

Kronik ağrısı olan tüm hastalarda, günde tek doz JURNISTA tedavisine ek olarak, ani ağrı alevlenmelerinin tedavisi için çabuk salımlı preparatlar (örn. çabuk salımlı hidromorfon veya çabuk salımlı morfin) kullanıma hazır bulundurulabilir. Dönüşüm için dönüşüm tablosu kullanılmalıdır. Ek analjezik tedavi olarak kullanılan çabuk salımlı hidromorfon veya çabuk salımlı morfin dozları genel olarak 24 saatlik JURNISTA dozunun %10 ila %25'ini geçmemelidir (aşağıdaki tabloya bakınız).

### İlave destekleyici ilaç tedavisi için önerilen başlangıç dozu

Günlük JURNISTA Dozajı (mg)	Doz başına Çabuk Salımlı Hidromorfon Tablet Birim Dozu (mg)	Çabuk Salımlı Morfin (mg)
4	-	5
8	2	10
16	2	10-15
32	4	20-30
64	8	40-60

Dozajın bireyselleştirilmesi ve idame tedavisi:

JURNISTA tedavisine başlandıktan sonra, hastanın ağrısının hafifletilmesi ile opioide bağlı yan etkiler arasındaki en iyi dengenin sağlanabilmesi için doz ayarlamaları gerekli olabilir.

Ağrı şiddetinin artması veya analjezinin yetersiz olması durumunda, dozajda kademeli bir artış gerekli olabilir. Doz değişikliği etkilerinin dengelenmesi için dozaj her 4 dozdan daha sık aralıklarla arttırılmamalıdır (örneğin ilk doz Pazartesi verilmişse, 4. doz verilmeden yani Perşembe gününden önce doz arttırılmamalıdır). Kılavuz olarak, her bir titrasyon basamağı için mevcut günlük JURNISTA dozunun %25 ila %100'ü arasında doz artışı düşünülmelidir.

Hastalar günde tek doz JURNISTA tedavisinde stabil hale geldiğinde, ağrının hafifletilmesi gerektiği sürece bu doza devam edilebilir. Günlük opioid tedavisine devam edilmesi ve tedavide düzenleme yapılmasının gerekliliği, uygun olduğunda periyodik olarak yeniden değerlendirilmelidir.

Unutulan dozlar

Hastalara, düzenli olarak almaları gereken JURNISTA dozunu almadıklarında, almamış olduklarını hatırlar hatırlamaz unuttukları dozu alarak 24 saatlik yeni bir tedavi şemasına başlamaları gerektiği anlatılmalıdır.

Tedavinin bırakılması

Opioidlere fiziksel bağımlılığı olan ve her gün hidromorfon kullanan hastalarda JURNISTA tedavisinin aniden kesilmesi, yoksunluk sendromuna yol açacaktır. Bu nedenle, JURNISTA tedavisinin kesilmesi endike ise, hastaların JURNISTA dozları tedavinin güvenle bırakılabileceği olası en düşük doza ulaşıncaya kadar 2 günde bir %50 oranında azaltılmalıdır. Yoksunluk belirtileri görülürse, azaltma işlemi durdurulmalıdır. Opioid yoksunluğunun

belirtileri kayboluncaya kadar doz hafifçe arttırılmalıdır. Bundan sonra doz azaltma işlemi tekrar başlatılmalı, ancak her hidromorfon doz azaltımı arasında daha uzun süreler bırakılmalı veya azaltmaya devam etmek için başka bir opioidin eşdeğer analjezik dozuna geçilmelidir.

### **Uygulama şekli:**

Hastalara JURNISTA tabletlerini bütün olarak, bir bardak su ile her gün yaklaşık olarak aynı saatte yutmaları ve tableti kesinlikle çiğnememeleri, kırmamaları veya ezmemeleri anlatılmalıdır. JURNISTA yemeklerle birlikte ya da tek başına alınabilir (bkz. Bölüm 5.2).

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

#### **Böbrek yetmezliği:**

Klinik çalışmalarda, hidromorfon çabuk salımlı tabletlerin tek doz uygulanmasını takiben aşağıdaki bulgular gözlenmiştir:

- Orta dereceli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi 40-60 ml/dak) olan hastalarda, hidromorfonun plazma eğri altında kalan alanı (EAA) böbrek fonksiyonu normal olan bireylere kıyasla yaklaşık 2 kat daha fazladır ve eliminasyon yarılanma ömrü değişmemiştir.
- Ağır böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi <30 ml/dak) olan hastalarda, hidromorfonun EAA'sı böbrek fonksiyonu normal olan bireylere kıyasla yaklaşık 4 kat daha fazladır ve eliminasyon yarılanma ömrü 3 kat daha uzundur.

Bu nedenle, orta dereceli böbrek yetmezliği olan hastalar tedaviye düşük dozda başlatılmalı ve doz titrasyonu sırasında yakından izlenmelidir. Ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda doz aralığının artırılması da düşünülmeli ve bu hastalar ek olarak idame tedavisi boyunca da izlenmelidir.

#### **Karaciğer yetmezliği:**

Klinik çalışmalarda, hidromorfon çabuk salımlı tabletlerin tek doz uygulanmasını takiben aşağıdaki bulgular gözlenmiştir:

- Orta dereceli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh derecelendirme ölçeğinde 7-9 puan) olan hastalarda, hidromorfonun hem plazma EAA'sı hem de pik plazma konsantrasyonu, sağlıklı kontrollere kıyasla yaklaşık 4 kat daha fazladır ve eliminasyon yarılanma ömrü değişmemiştir.

Bu nedenle, orta dereceli karaciğer yetmezliği olan hastalar tedaviye düşük dozda başlatılmalı ve doz titrasyonu sırasında yakından izlenmelidir.

### **Pediatric popülasyon:**

JURNISTA'nın çocuklarda ve 18 yaşından küçük adolesanlarda güvenli ve etkili olduğu gösterilmemiştir. Bu konuda herhangi bir veri bulunmamaktadır. JURNISTA'nın bu popülasyonda kullanımı önerilmez.

### **Geriatric popülasyon:**

Yaşlı bireylerin tıbbi durumu çoğunlukla karmaşıktır. Bu nedenle, hidromorfon tedavisi dikkatli biçimde başlatılmalı ve başlangıç dozu azaltılmalıdır (bkz. Bölüm 5.2).

## **4.3 Kontrendikasyonlar**

JURNISTA aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Hidromorfona veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda (bkz. Bölüm 6.1)
- Cerrahi girişim geçirmiş ve/veya gastrointestinal kanal daralması veya gastrointestinal kanalda “kör lup” veya gastrointestinal obstrüksiyona sebep olabilecek altta yatan bir rahatsızlığı olan hastalarda
- Akut veya post-operatif ağrı tedavisinde
- Karaciğer fonksiyonu ciddi ölçüde azalmış olan hastalarda
- Solunum yetmezliği olan hastalarda
- Nedeni bilinmeyen akut karın ağrısı olan hastalarda
- Status astmatikus (şiddetli astım nöbeti) hastalarında
- Monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI) ile eşzamanlı uygulama veya bu tedaviyi 14 günden daha kısa bir süre önce bırakmış olan hastalarda (Bkz. Bölüm 4.5)
- Buprenorfin, nalbupin veya pentazosin ile eşzamanlı tedavide (Bkz. Bölüm 4.5)
- Koma halindeki hastalarda
- Doğum sırasında

## **4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Hipotansiyon:

Hidromorfon da dahil olmak üzere opioid analjezikler, azalmış kan hacmi veya fenotiyazin ya da genel anestezi gibi eşzamanlı uygulanan ilaçlar nedeniyle kan basıncı stabilitesi bozulmuş olan bir bireyde ciddi hipotansiyona neden olabilir.

Paralitik ileus:

JURNISTA paralitik ileus riski bulunan durumlarda kullanılmamalıdır. Tedavi sırasında paralitik ileustan şüphelenilirse tedavi bırakılmalıdır.

Cerrahi öncesi kullanım:

Planlanmış kordotomi veya diğer bir ağrı giderici ameliyat durumunda, hastalara ameliyat sonrası ilk 24 saat içinde JURNISTA tedavisi uygulanmamalıdır. Bundan sonra, gerekli görüldüğünde, değişen ağrı giderme gereksinimine uygun olarak yeni bir doz kullanılmalıdır.

Solunum depresyonu:

Solunum depresyonu opioid preparatlarının en önemli tehlikesidir; ancak en sık olarak doz aşımı durumlarında, yaşlılarda, zayıf bünyeli hastalarda ve orta düzeydeki dozların bile solunumu tehlikeli biçimde azaltabileceği hipoksi veya hiperkapninin eşlik ettiği durumlardan yakınan bireylerde görülür. JURNISTA, diğer tüm opioidler gibi, solunum rezervi dikkate değer ölçüde azalmış olan veya önceden solunum depresyonu olan hastalarda ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda son derece dikkatle kullanılmalıdır. Şiddetli ağrı, opioidlerin solunumu deprese edici etkilerini antagonize eder. Ancak, ağrı aniden azalırsa, bu etkiler hızla açığa çıkabilir.

Bölgesel anestezi prosedürler veya diğer ağrı iletim yollarına müdahale planlanmış olan hastalara prosedürden sonraki 24 saat içinde JURNISTA uygulanmamalıdır.

Merkezi Sinir Sistemi (MSS) depresanları (alkol ve bazı narkotik ilaçlar dahil):

Alkol ve JURNISTA'nın birlikte kullanımı, JURNISTA'nın istenmeyen etkilerini artırabilir, birlikte kullanımdan kaçınılmalıdır. JURNISTA'nın benzodiazepinler, alkol ve bazı narkotik ilaçlar dahil olmak üzere MSS depresanları ile birlikte kullanımı, derin sedasyon, solunum depresyonu, koma ve ölüm gibi MSS depresan etkileri orantısız olarak artırabilir. JURNISTA'nın bir MSS depresanı ile birlikte kullanımı klinik olarak gerekli ise, her iki ilaç da etkili en düşük dozda ve en düşük kullanım süresince reçete edilmelidir ve hastalar solunum depresyonu ve sedasyon semptomları için yakından izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.5).

Kafa yaralanması ve intrakraniyal basınç artışı :

Karbondioksit retansiyonu ve beyin omurilik sıvısı basıncının ikincil artışı ile opioidlerin solunumu deprese edici etkileri, kafa yaralanması veya intrakraniyal basınç artışı varlığında belirgin biçimde artabilir. Opioidler, kafa yaralanmaları bulunan hastalarda intrakraniyal

basıncındaki artışların nörolojik belirtilerini gizleyen etkiler oluşturabilir. JURNISTA bu tür koşullarda sadece gerekli görüldüğünde ve büyük bir dikkatle uygulanmalıdır.

Gastrointestinal kanal ve diğer düz kaslar :

Diğer opioidler gibi hidromorfon da gastrointestinal motilitede düz kas tonusundaki artışla ilişkili bir düşüşe neden olur. Opioid tedavisinde konstipasyon sık bildirilen istenmeyen bir etkidir. Hastalara konstipasyonu önleyici önlemler hakkında tavsiyelerde bulunulmalı ve profilaktik laksatif kullanımı düşünülmelidir. Kronik konstipasyonu olan hastalarda özellikle dikkatli olunmalıdır.

Gastrointestinal geçiş zamanında ani ve belirgin kısılmalara neden olabilen klinik durumlar ve tıbbi ürünler, JURNISTA ile hidromorfon emiliminin azalmasına neden olabilir ve opioidlere fiziksel bağımlılığı olan hastalarda yoksunluk belirtilerinin görülmesine sebep olabilir.

Opioidlerin uygulanması akut batın hastalıklarının tanısını veya klinik seyrini belirsiz hale getirebilir. Bu nedenle, tedaviye başlamadan önce hastada intestinal oklüzyon, özellikle de ileus olmadığından emin olunmalıdır. Hidromorfon aynı zamanda Oddi sfinkterindeki spazmın bir sonucu olarak safra yolu basıncında artışa yol açabilir. Bu nedenle, inflamatuvar veya obstrüktif barsak hastalıkları olan hastalara, safra yolu hastalığına bağlı sekonder akut pankreatiti olan hastalara ve safra yolu ameliyatı olacak olan hastalara JURNISTA uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

JURNISTA tabletler deforme olmaz ve GI kanalda şekillerinde önemli bir değişiklik olmaz. Deforme olmayan kontrollü salımlı formülasyonlardaki tıbbi ürünlerin alımına bağlı bilinen striktürleri olan hastalarda çok seyrek olarak tıkanma belirtileri bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.3).

Hastalara, dışkılarında JURNISTA tabletine benzer bir şey görürlerse paniğe kapılmamaları söylenmelidir, çünkü bu yalnızca çözünmeyen kabuktur.

Özel risk taşıyan hastalar:

Tüm opioid analjezikler gibi JURNISTA da böbrek yetmezliği, hafif ve orta derecede karaciğer yetmezliği, adrenokortikal yetmezlik, miksödem, hipotiroidizm, prostat hipertrofisi veya üretra darlığı bulunan hastalarda dikkatle ve azaltılmış dozlarda uygulanmalıdır. Ayrıca merkezi sinir sistemi (MSS) depresyonu, kifoskolyoz, toksik psikoz, akut alkolizm, deliryum tremens veya konvülfif bozuklukları olan hastalara JURNISTA uygulanırken de dikkatli olunmalıdır.



Yaşlılarda kullanım:

Yaşlı bireyler MSS advers reaksiyonlarına (konfüzyon) ve gastrointestinal bozukluklara ve fizyolojik böbrek fonksiyonu azalmasına daha yatkındırlar. Bu nedenle, bu hastalara özel dikkat gösterilmeli ve başlangıç dozu azaltılmalıdır. Diğer ilaçların, özellikle trisiklik antidepresanların eşzamanlı kullanımı, konfüzyon ve konstipasyon riskini artırır. Prostat bezi ve üriner sistemdeki hastalıklar yaşlı bireylerde sık görülür. Bu durum, idrar retansiyonu riskinin artışına katkıda bulunur. Yukarıda belirtilen dikkate alınması gereken noktalar, yaşlı bireylerde opioid kullanımının sınırlandırılmasından çok, dikkatli davranmanın önemini vurgulamaktadır.

İlaç bağımlılığı ve madde suistimali:

Fiziksel bağımlılık bir adaptasyon durumudur ve klinikte tedavinin aniden kesilmesi, dozun hızla düşürülmesi, ilacın kan değerlerinin azalması ve/veya bir antagonistin uygulanması sonucunda opioidlere özgü bir çekilme sendromuyla ortaya çıkar. Genel olarak opioid tedavisi aniden kesilmemelidir (bkz. Bölüm 4.2).

Alkolizm ve diğer ilaç bağımlılıklarının bulunduğu hastalarda, bu hasta popülasyonlarında gözlenen yüksek opioid toleransı ve psikolojik bağımlılık sıklığındaki artış nedeniyle, JURNISTA dikkatli biçimde kullanılmalıdır. Parenteral yoldan suistimal ile tablette bulunan yardımcı maddeler öldürücü komplikasyonlara sebep olabilir. JURNISTA dahil olmak üzere, opioidlerin sürekli kullanımı sonucunda tolerans ve fiziksel bağımlılık gelişimi beklenebilir.

Diğer opioidlerde olduğu gibi, JURNISTA da kasıtlı olarak suistimal edilebilir ve bu durum ağrıları JURNISTA ile uygun biçimde tedavi edilen hastalarda normalde görülmeyen davranış değişiklikleri ile karakterizedir. Psikolojik bağımlılık veya bağımlılık yapıcı etki gelişiminin yalnızca bir şekilde eğilimli olan kişilerde meydana geldiğine ve ağrı tedavisinde uygun biçimde opioid kullanımının normal veya beklenen bir reaksiyonu olmadığına inanılmaktadır. Bununla birlikte, bir hastada geçmişte opioid kötüye kullanım öyküsü olsa dahi, hidromorfon veya diğer opioidler yine de hastanın şiddetli ağrısının tedavisinde endike olabilir. Doz artışı gereksinimi altta yatan patolojiye bağlı olabilir ve yeniden değerlendirilmelidir. Olguların çoğunda bu istek ağrının giderilmesi için gerçek bir gereksinimi yansıtır ve tıbbi ürünün uygun olmayan kullanımı ile karıştırılmamalıdır.

Dozajda yapılan artış, uygulanan JURNISTA dozu yüksek olsa dahi tolerans gelişimini yansıtmaz.

Hidromorfonun spor yaparken kullanılması sporcunun diskalifiye edilmesine neden olacaktır. Çünkü hidromorfon doping testinde pozitif sonuç vermesine neden olabilir.

JURNISTA'nın bileşimindeki bazı yardımcı maddeler hakkında önemli bilgi:

Laktoz içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastalar bu ilacı kullanmamalıdır.

#### **4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI):

MAOI, opioidlerle eşzamanlı olarak birlikte kullanılmaları durumunda, MSS eksitasyonuna veya depresyona, hipotansiyona veya hipertansiyona neden olabilir. JURNISTA, MAOI kullanmakta olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Morfin agonist/antagonistleri:

Hidromorfonun morfin agonist/antagonistleri (buprenorfin, nalbufin, pentazosin) ile eşzamanlı kullanımı, reseptörlerin kompetitif blokajı ile analjezik etkinin azalmasına ve dolayısıyla yoksunluk belirtileri riskine yol açabileceğinden, bu kombinasyonlar kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

MSS depresanları (alkol ve bazı narkotik ilaçlar dahil):

Alkol, JURNISTA'nın farmakodinamik etkilerini artırabilir; birlikte kullanımdan kaçınılmalıdır. Benzodiazepinler ve diğer hipnotikler/sedatifler, genel anestezipler, antipsikotikler ve alkol ve bazı narkotik ilaçlar gibi MSS depresanlarının JURNISTA ile eş zamanlı kullanımı, MSS depresan etkiyi ve solunum depresyonunu orantısız olarak artırabilir. Buna ek olarak, hipotansiyon ve derin sedasyon, koma ya da ölüm meydana gelebilir. Bu kombinasyon endike olduğunda, ajanlardan birinin veya her ikisinin dozu azaltılmalıdır.

Kas gevşeticiler:

JURNISTA, diğer opioidler gibi kas gevşeticilerin nöromüsküler bloke edici etkisini artırabilir ve solunum depresyonunun derecesinin artmasına neden olabilir.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

Özel popülasyonlarda etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

JURNISTA'nın 18 yaşın altında olan çocuk ve adolesanlarda kullanılması tavsiye edilmemektedir. Pediatrik popülasyonda etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

#### **4.6 Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: C

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Oral kontraseptif kullanan, çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda JURNISTA kullanımını hakkında yeterli bilgi yoktur.

##### **Gebelik dönemi**

JURNISTA'nın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Hidromorfon için gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar teratojenik etki göstermezken, üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). Deney hayvanlarında hidromorfonun plasenta bariyerini geçtiği gösterilmiştir. İnsanlara yönelik gebelikte opioid kullanımına ilişkin potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebelikte ve doğum sırasında, bozulmuş uterus kontraktilesi ve yenidoğanda solunum depresyonu riski nedeniyle hidromorfon kullanılmamalıdır. Hidromorfonun gebelikte uzun süre kullanımını yenidoğanda yoksunluk sendromu ile sonuçlanabilir.

##### **Laktasyon dönemi**

Klinik çalışmalarda insan sütünde düşük konsantrasyonlarda hidromorfon ve diğer opioid analjezikleri saptanmıştır. Klinik öncesi çalışmalar hidromorfonun emziren sıçanların sütünde saptanabildiğini göstermiştir. JURNISTA emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

##### **Üreme yeteneği / Fertilité**

JURNISTA'nın insanların üreme yeteneği üzerine etkisi değerlendirilmemiştir.

#### **4.7 Araç ve makine kullanımını üzerindeki etkiler**

JURNISTA araç ve makine kullanımı üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Bu durum daha çok tedavinin başlangıcında, doz artışlarında veya preparat değişikliklerinde görülür.

#### **4.8 İstenmeyen etkiler**

Güvenlilik profilinin özeti

JURNISTA ile klinik çalışmalarda (n=2340) en yaygın olarak bildirilen advers olaylar konstipasyon (%32), bulantı (%29) ve kusmadır (%14). Bunlar genellikle, doz azaltılması, laksatifler (bkz. Bölüm 4.2) veya antiemetikler ile uygun bir şekilde tedavi edilebilir.

Hastaların %11-16'sı arasında somnolans (uykuya meyil), baş dönmesi/sersemlik hali, baş ağrısı ve asteni bildirilmiştir.

Hastaların yaklaşık %0,1 kadarında ise solunum depresyonu bildirilmiştir.

#### Advers reaksiyonlar

Klinik araştırmalarda ve pazarlama sonrası deneyimde aşağıdaki advers ilaç reaksiyonları bildirilmiştir. Sıklık kategorileri řu şekilde tanımlanmıştır: Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1,000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10,000$  ila  $< 1/1,000$ ); çok seyrek ( $< 1/10,000$ ); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her bir görölme sıklığı grubunda istenmeyen etkiler reaksiyonun ciddiyetine göre sıralanmıştır.

#### Advers reaksiyonların tablolaştırılmış listesi

Aşağıdaki tablo, JURNISTA ile klinik araştırmalarda ve pazarlama sonrası deneyimde tanımlanmış advers ilaç reaksiyonlarını göstermektedir.

Sistem Organ Sınıfı	Advers İlaç Reaksiyonları				
	Sıklık				
	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın Olmayan	Seyrek	Çok seyrek
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar		Gastroenterit	Divertikülit		
Bağışıklık sistemi hastalıkları			Hipersensitivite		
Endokrin hastalıkları				Hipogonadizm	
Metabolizma ve beslenme hastalıkları		Dehidrasyon İştah azalması	Sıvı retansiyonu İştahta artış	Hiperürisemi	
Psikiyatrik hastalıklar		Halüsinasyonlar Konfüzyonel durum Depresyon Anksiyete Duygu durum değişiklikleri Sinirlilik Huzursuzluk Uykusuzluk Anormal rüyalar	Panik atak Paranoya Kayıtsızlık Disfori Öforik duygu durum Libidoda düşüş Uyku bozuklukları	Saldırganlık	

Sinir sistemi hastalıkları	Somnolans Baş dönmesi/ Sersemlik hali Baş ağrısı	Sedasyon Hafıza bozukluğu Tremor Parestezi Hipoestezi	Ensefalopati Bilinç düzeyinde azalma Senkop Denge bozuklukları Dikkat bozukluğu Diskinezi Dizartri Hiperestezi Anormal koordinasyon Miyoklonus Ağlama Disguzi	Konvülsiyon Psikomotor hiperaktivite Kognitif bozukluk Hiperrefleksi	
Göz hastalıkları		Bulanık görme	Diplopi Göz kuruluğu	Miyozis	
Kulak ve iç kulak hastalıkları		Vertigo	Kulak çınlaması		
Kardiyak hastalıkları			Taşikardi Ekstrasistoller Palpitasyonlar	Bradikardi	
Vasküler hastalıklar		Hipertansiyon Al basması (flushing)	Hipotansiyon		
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar		Dispne	Solunum depresyonu Solunum sıkıntısı Bronkospazm Hipoksi Rinore	Hiperventilasyon Hapşırma	
Gastrointestinal hastalıklar	Konstipasyon Bulantı Kusma	Diyare Karın ağrısı Dispepsi	Divertikül Bağırsak tıkanması Gastrointestinal	Kalın barsak perforasyonu İleus	

		Özofagial reflüde alevlenme Ağız kuruluğu	motilite bozukluğu Karında şişme Disfaji Hemoroidler Hematokezi Feçeste anormallik Gaz Geğirme	Anal fissür Gastrik boşalmada bozulma Duodenit Ağrılı defakasyon Bezoar	
Deri ve deri altı dokusu hastalıkları		Hiperhidrozis Kaşıntı Döküntü	Anjiyoödem Ürtiker Eritem	Deride yanma hissi	
Kas-iskelet bozukluklar, bağ dokusu ve kemik hastalıkları		Artralji, Miyalji Sırt ağrısı Ekstremitelerde ağrı Kas spazmları			
Böbrek ve idrar hastalıkları		Disüri	Üriner retansiyon Kesik kesik idrara çıkma Pollakiüri Miksiyon bozuklukları		
Üreme sistemi ve meme hastalıkları			Eretil disfonksiyon Cinsel disfonksiyon		
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Asteni	İlaç yoksunluk belirtileri Ödem Pireksi Üşüme/titreme	Grip benzeri hastalık Yürüme güçlüğü Kendini gergin hissetme Kendini anormal hissetme	Sarhoş gibi hissetme Akşamdan kalmış gibi hissetme	

		Göğüste rahatsızlık hissi Ağrı	Kırgınlık/keyifsizlik Vücut sıcaklığında değişiklik hissetme		
Araştırmalar		Kilo azalması	Kan potasyumunda azalma Karaciğer enziminde yükselme	Kan amilaz düzeyinde yükselme Vücut sıcaklığında azalma Kan testosteron düzeyinde azalma	
Yaralanma ve zehirlenme		Düşme Kontüzyon	Aşırı doz		

Diğer hidromorfon hidroklorür formülasyonlarıyla bildirilen ek advers reaksiyonlar şunlardır: bağımlılık, ilaca tolerans gelişimi ve biliyer kolik. Literatürde hangi sıklıkta görüldüğü bilinmeyen olarak bildirilmiş advers etkiler şunlardır: solunum yetmezliği, delirium ve amenore.

#### Solunum depresyonu

Solunum depresyonu daha çok hastaların belirli bir alt grubunda görülmektedir (bkz. Bölüm 4.4).

#### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr, e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

#### **4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

JURNISTA doz aşımı solunum depresyonu, stupor ve komaya ilerleyen sersemlik, kas-iskelet sisteminde gevşeklik, cilt soğukluğu, pupil kontraksiyonu, bazen taşikardi ve hipotansiyonla



karakterizedir. Ağır doz aşımı olgularında, apne, dolaşım kollapsı, kardiyak arrest ve ölüm meydana gelebilir.

Doz aşımı tedavisinde ilk olarak, hava yolunu açık tutarak ve destekli veya kontrollü ventilasyon sağlayarak yeterli solunumun yeniden sağlanmasına dikkat edilmelidir. Potansiyel olarak doz aşımına eşlik eden şok ve pulmoner ödemin tedavisinde destekleyici önlemler (oksijen ve vazopressörleri içeren) kullanılmalıdır. Kardiyak arrest ve aritmi, kardiyak masaj veya defibrilasyon gerektirebilir.

Ciddi doz aşımı olgularında, nalokson ve nalmefen gibi spesifik antidotlar solunum depresyonunu kontrol altında tutmak için kullanılmalıdır (Spesifik antagonistlerin uygun kullanım detayları için bu ürünlerin KÜB'üne bakınız). Naloksonun etkisi göreceli olarak kısa sürelidir. Bu nedenle solunum stabilize oluncaya kadar hasta dikkatle izlenmelidir. JURNISTA yaklaşık 24 saat boyunca hidromorfon salımı sağlar. Tedavinin belirlenmesinde bu durum göz önünde bulundurulmalıdır. Klinik olarak anlamlı solunum depresyonu veya opioidlere bağlı dolaşım depresyonu olmadığı durumlarda opioid antagonistleri verilmemelidir. Opioid antagonistleri, hidromorfona fiziksel olarak bağımlı olduğundan kuşku duyulan hastalara dikkatle uygulanmalıdır; çünkü hidromorfon gibi bir opioid etkisinin hızla ortadan kalkması yoksunluk belirtilerini ortaya çıkarabilir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1 Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Analjezikler; doğal opium alkaloidleri

ATC kodu: N02AA03

Hidromorfon semisentetik bir morfin türevidir.

Tüm opioid analjeziklerde olduğu gibi, hidromorfon da temel farmakolojik etkilerini MSS ve düz kaslar üzerinde gösterir. Bu etkiler belirli opioid reseptörlere bağlanma yoluyla gerçekleştirilir ve modüle edilir. Hidromorfon primer olarak,  $\kappa$ -reseptörlerine karşı zayıf afinite gösteren, bir  $\mu$ -reseptörü agonistidir.

Hidromorfonun, MSS'nin  $\mu$ -reseptörlerine bağlanması sonucunda analjezi meydana gelir. Hesaplamalar değişken (2 ila 10 kat arası) olsa da, oral hidromorfonun, morfine oranla yaklaşık 5 kat daha potent (ağırlık olarak) olduğu görülmektedir ve daha kısa bir etki süresine sahiptir. Solunum depresyonu temel olarak serebral solunum kontrol merkezleri üzerindeki direkt etki

yoluyla ortaya çıkar. Opioidler, medullanın posterior bölgesinde emesis için kemoreseptörlerin doğrudan stimülasyonuna bağlı olarak bulantı ve kusmaya yol açabilir.

## 5.2 Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

JURNISTA (hidromorfon hidroklorür); semisentetik bir morfin türevi ve analjezik bir ajandır. Hidromorfon hidroklorür; beyaz-beyazımsı kristal tozudur. Suda çözünür, etanolde az çözünür, metilen klorürde çözünmez.

### Emilim:

JURNISTA uzatılmış salımlı tabletlerin tek doz oral uygulamasını takiben, dozdan sonraki 6 ila 8 saat içinde plazma konsantrasyonları giderek artmış ve yaklaşık olarak dozdan sonraki 18-24 saat boyunca bu şekilde kalmıştır; ortalama  $T_{maks}$  değeri yaklaşık 13-16 saattir. Bu, amaçlandığı gibi, hidromorfonun dozaj formundan sabit bir biçimde salınarak, ilaç emiliminin, günde tek doz uygulama ile tutarlı olarak, yaklaşık 24 saat boyunca bağırsaklardan devam ettiğini göstermektedir. 8, 16 veya 32 mg tek doz JURNISTA'nın ardından hidromorfonun ortalama mutlak biyoyararlanımı %22 ila %26 arasında değişmektedir. JURNISTA'nın yüksek yağ içeriğine sahip yemeklerle birlikte alınmasının hidromorfon emilimi üzerine bir etkisi yoktur.

Kararlı durum plazma konsantrasyonları ilk dozu takiben ölçülenin yaklaşık 2 katıdır ve kararlı duruma JURNISTA'nın dördüncü dozunda ulaşılır. Çoklu dozlama ile farmakokinetikte zamana bağlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Kararlı durumda, günde bir kez verilen JURNISTA, aynı toplam günlük dozda günde 4 kez verilen çabuk salımlı tablet ile aynı konsantrasyon aralığında hidromorfon plazma konsantrasyonları sağlamıştır ve çabuk-salımlı tablet ile plazma seviyelerinde gözlenen periyodik dalgalanmaları azaltmıştır. 24 saatlik bir süre boyunca kararlı durumda plazma konsantrasyonlarındaki dalgalanmanın derecesi  $[(C_{maks(ss)} - C_{min(ss)}) / C_{ort(ss)} \times \%100]$  formülüyle hesaplanır], çabuk salımlı tabletin toplam dalgalanmaları (%147) ile karşılaştırıldığında, JURNISTA ile daha düşüktür (%83). Kararlı durumda JURNISTA için hidromorfonun EAA'sı, çabuk salımlı tablet ile gözlenene eşdeğerdir.

### Dağılım:

Plazma proteinlerine bağlanma oranı düşüktür (<%30).

### Biyotransformasyon:

Başlıca, karaciğerde glukuronidasyon ile metabolize edilir ve ana metabolit, plazmada hidromorfona benzer bir zaman eğrisi izleyen hidromorfon 3-glukuronattır. Morfinin aksine, hidromorfon 6-glukuronat meydana gelmez.

### Eliminasyon:

Hidromorfon büyük oranda karaciğerde metabolize edilir ve idrarla atılır.

### Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum :

Plazma konsantrasyonlarında ( $C_{maks}$ ) ve genel maruziyette (EAA) dozla orantılı artış ile 4 ila 64 mg doz aralığında, uzatılmış salımlı tablet için lineer farmakokinetik gösterilmiştir.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### Yaşlılar:

Çabuk salımlı hidromorfonun tek dozu, yaşlı bireylerde gençlere kıyasla  $C_{maks}$ 'ta %14 oranında düşüş ve EAA'da mütevazı bir artış (%11) ile sonuçlanmıştır.  $T_{maks}$ 'ta hiçbir farklılık gözlenmemiştir. Yaşlı hastaların hassasiyetinin daha fazla olduğu göz ardı edilmemelidir. Genel olarak, yaşlı hastalar için doz seçilirken dikkatli olunmalıdır. Bu popülasyondaki hepatik, renal veya kardiyak fonksiyonlardaki azalma sıklığının fazlalığını ve eşlik eden hastalık veya diğer ilaç tedavilerini yansıtacak şekilde genellikle dozlama aralığının en düşüğünden başlanmalıdır.

#### Cinsiyet:

JURNISTA uygulamasını takiben, hidromorfon plazma konsantrasyonları ve farmakokinetik parametreleri erkek ve kadınlarda karşılaştırılabilir düzeydedir.

#### Böbrek yetmezliği:

Konvansiyonel (çabuk salımlı) tabletler ile tek oral doz uygulaması kullanılarak yapılan araştırmalarda, böbrek yetmezliği, hidromorfon ve metabolitleri 3-glukuronat ve 3-sülfatın farmakokinetik özelliklerini etkilemiştir. Orta dereceli ve şiddetli böbrek yetmezliği hastalarında hidromorfon biyoyararlanımında sırasıyla iki kat ve dört kat artış olmuştur. Aynı zamanda, hemodiyaliz hem hidromorfon, hem de metabolitlerinin plazma düzeylerini düşürmede etkili olmasına karşın, ciddi yetmezlik grubu için hidromorfon 3-glukuronatın eliminasyon kinetiğinde önemli değişiklikler meydana gelmiştir. Dozaj önerileri için bölüm 4.2'ye bakınız.

Karaciğer yetmezliği:

Konvansiyonel (çabuk salımlı) tabletler ile tek oral doz uygulaması kullanılarak yapılan araştırmalarda, karaciğer yetmezliği, hidromorfonun ilk-geçiş metabolizmasını, hidromorfonun plazma düzeyleri orta dereceli hepatik disfonksiyonu olanlardaki düzeylerin dört katı olacak şekilde azaltmıştır. Dozaj önerileri için bölüm 4.2'ye bakınız.

Alkol:

Bir çalışmada, 240 ml %4, %20 ve %40 alkol ile alındığında JURNISTA'dan hidromorfon emilimi karşılaştırılmıştır. Açlık koşullarında  $C_{maks}$  sırasıyla ortalama %17, %31 ve %28 artmış; tokluk koşullarında ise daha az etkilenmiş ve sırasıyla %14, %14 ve %10 artmıştır. Ortanca  $T_{maks}$  (tokluk ve açlık) değeri %4, %20 ve %40 alkol ile alındığında 12-16 saat; %0 alkol ile alındığında 16 saattir. Tokluk ve açlık durumlarında EAA değerlerinde herhangi bir değişim gözlenmemiştir. JURNISTA'daki OROS® teknolojisi nedeniyle, JURNISTA'nın uzatılmış salımlı özellikleri alkol ile alındığında da korunmaktadır. Farmakodinamik etkileşimler için Bölüm 4.4'e bakınız.

### **5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite ve üreme toksisitesi gibi konvansiyonel çalışmalara dayalı olarak, oral hidromorfon uygulamasından elde edilen klinik öncesi veriler insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamaktadır. Üreme toksikolojisi ile ilgili sıçanlarda, çiftleşme döneminde maternal toksisite oluşturan bir doz seviyesi olan 6,25 mg/kg/gün dozunda, implantasyonlarda hafif fakat istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gözlenmiştir. Bu dozda hidromorfona maruziyet oranı (EAA), ortalama günlük doza dayanarak insan maruziyet oranının (EAA) yaklaşık 1,5 katı bir güvenlilik faktörü sağlayarak, 135 nanogram.saat/ml olmuştur. 6,25 mg/kg maternal günlük oral dozlarda, süttten kesilme öncesi neonatal yaşayabilirlik ve hayatta kalma oranında düşüş olmuştur. Bu son etki opioid analjeziklerin bir sınıf etkisi gibi görünmektedir.

Fare ve sıçanlarda 2 yıl süreyle günlük oral dozlar verilerek gerçekleştirilen uzun süreli hidromorfon çalışmalarında karsinojenik etkilere rastlanmamıştır.

Farelerdeki hidromorfonun kararlı durum plazma konsantrasyonları (EAA, nanogram.saat/ml), insanlarda tek bir 64 mg dozunda alınan JURNISTA sonrası elde edilen maruziyetin %46 katı; sıçanlarda ise bu değer 3 katıydı.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Kaplanmış tabletin çekirdeği:

- Polietilen oksit 200K
- Povidon K29-32
- Magnezyum stearat
- Sarı ferrik oksit E172
- Butil hidroksitoluen E321
- Polietilen oksit 2000K
- Sodyum klorür
- Hipromelloz
- Siyah demir oksit E172
- Laktoz anhidroz (inek sütü)
- Selüloz asetat
- Makrogol 3350

Renkli dış kaplama:

- Laktoz monohidrat (inek sütü)
- Hipromelloz
- Titanyum dioksit E171
- Gliserol triasetat

Şeffaf dış kaplama:

- Hipromelloz
- Makrogol 400

Baskı mürekkebi:

- Siyah demir oksit E172
- Propilen glikol
- Hipromelloz

### **6.2 Geçimsizlikler**

Yeterli veri mevcut değildir.

### **6.3 Raf ömrü**

24 ay

### **6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

### **6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

PVC/Aclar alüminyum blisterler

28 tabletlik ambalajlarda.

### **6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği’’ ve ‘‘Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik’’lerine uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Johnson and Johnson Sıhhi Mal. San. ve Tic. Ltd. Şti.

Ertürk Sokak Keçeli Plaza No:13 34810 Kavacık/Beykoz/İstanbul

Tel: 0216 538 20 00

Faks: 0216 538 23 69

## **8. RUHSAT NUMARASI**

124/35

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 10.03.2008

Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**