

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Hydromorphone Kalceks **2 mg/ml**:

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

Hydromorphone Kalceks **10 mg/ml**:

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

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

Hydromorphone Kalceks **20 mg/ml**:

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

Hydromorphone Kalceks **50 mg/ml**:

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, liuos.

Kirkas väritön tai kellertävä liuos, ei sisällä näkyviä hiukkasia.

Liuoksen pH on 3,5-4,5.

Liuoksen osmolaalisuus on noin 280 mOsm/kg.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Voimakkaan kivun hoito aikuisilla ja yli 12-vuotiailla nuorilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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

Annosta pitää sovittaa, kunnes optimaalinen analgeettinen teho saavutetaan.

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

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

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

Hydromorfonia ei pidä antaa pidempään kuin on ehdottoman välttämätöntä Jos pitkäaikaishoito on tarpeen, potilaan tilaa on seurattava huolellisesti ja säännöllisesti jatkohoidon tarpeen ja laajuuden määrittämiseksi. Kun hydromorfonihoito ei enää ole tarpeen, vuorokausiannoksen vähentäminen asteittainen voi olla suotavaa vieroitusoireiden välttämiseksi.

Ikä	Bolus	Infuusio
Aikuiset ja nuoret (> 12 vuotta)		
Ihon alle (s.c.)	1-2 mg s.c. 3-4 tunnin välein	0,15-0,45 mg/h 0,004 mg/kg/h
laskimoon (i.v.)	1-1,5 mg i.v. 3-4 tunnin välein injisoidaan hitaasti vähintään 2-3 minuutin kuluessa	0,15-0,45 mg/h 0,004 mg/kg/h
PCA* (sc. ja i.v.)	0,2 mg bolus, sulkuaika 5-10 min.	
Lapset (< 12 vuotta)	Ei suositella	

*- potilaan säätelämä kivunlievitys

Potilaan siirtäminen oraalisesta parenteraaliseen hydromorfoniin:

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

Vaihtaminen muista opioideista hydromorfoniin:

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

Pediatriset potilaat

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

Iäkkäät potilaat

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

Maksan ja/tai munuaisten vajaatoimintapotilaat

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

Antotapa

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

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

Ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen käyttöä, ks. kohta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

Hydromorfonilla on samanlainen väärinkäyttöpotentiaali kuin muillakin voimakkailla opioididiagonisteilla. Henkilöt, joilla on piileviä tai ilmeisiä riippuvuusongelmia, saattavat pyrkiä hankkimaan ja väärinkäyttämään hydromorfonia sisältäviä lääkevalmisteita. Opioidikipulääkkeisiin kuten Hydromorphoni Kalceksiin voi kehittyä psyykkistä riippuvuutta (addiktio). Tämän vuoksi hydromorfonia pitäisi käyttää erittäin varoen potilaille, jotka ovat aiemmin olleet alkoholin tai päihteiden väärinkäyttäjää.

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

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

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

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

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

Hydromorfonin käyttö voi aiheuttaa positiivisen tuloksen dopingtesteissä.

Samanaikaiseen rauhoittavien lääkkeiden kuten bentsodiatsepiinien tai niiden kaltaisten lääkkeiden

käyttöön liittyvä riski:

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

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kun hydromorfonia käytetään yhtä aikaa keskushermostoon vaikuttavien lääkkeiden kanssa (kuten rauhoittavat lääkkeet, anesteetit (esim. barbituraatit), unilääkkeet ja rauhoittavat lääkkeet, psykoosilääkkeet, masennuslääkkeet, pahoinvointilääkkeet, antihistamiinit ja muut opioidit tai alkoholi), ne voivat voimistaa toistensa keskushermostoa lamaavaa vaikutusta. Opioidien samanaikainen käyttö rauhoittavien lääkkeiden kuten bentsodiatsepiinien tai niiden kaltaisten lääkkeiden kanssa lisää sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman riskiä additiivisen keskushermostoa lamaavan vaikutuksen takia. Annosta ja samanaikaisen käytön kestoja pitää rajoittaa (ks. kohta 4.4.).

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

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

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

Hydromorfonia ei suositella raskauden ja synnytyksen aikana, koska se häiritsee kohdun supistuksia ja aiheuttaa vastasyntyneelle hengityslaman riskin. Hydromorfonin pitkäaikainen käyttö raskauden aikana voi aiheuttaa vastasyntyneelle vieroitusoireyhtymän.

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Hydromorfonin voi heikentää ajokykyä ja koneiden käyttökykyä. Tämä on erityisen todennäköistä hydromorfonihoidon alussa, annoksen suurentamisen tai lääkerotaation yhteydessä tai jos

hydromorfonia käytetään yhdessä alkoholin tai muiden keskushermostoa lamaavien aineiden kanssa. Tiettyä vakaata annosta käyttävien potilaiden ajamista ei välttämättä tarvitse rajoittaa. Potilaiden pitää sen vuoksi neuvotella lääkäriinsä kanssa siitä, onko ajaminen tai koneiden käyttö sallittua..

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on luokiteltu seuraavien yleisyysluokkien mukaan:

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

Immuunijärjestelmä:

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

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Yleiset: anoreksia

Psyykkiset häiriöt:

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

Hermosto:

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

Silmät:

Melko harvinaiset: mioosi, näköhäiriöt

Sydän:

Melko harvinaiset: takykardia
Harvinaiset: bradykardia, sydämentykytykset

Verisuonisto:

Yleiset: hypotensio

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:

Melko harvinaiset: hengenahdistus
Harvinaiset: hengityslama, bronkospasmi

Ruoansulatuselimistö:

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

Maksa ja sappi:

Melko harvinaiset: maksaentsyymiarvojen suureneminen
Harvinaiset: sappikoliikki, haimaentsyymiarvojen suureneminen

Iho ja ihonalainen kudokset:

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

Munuaiset ja virtsatiet:

Yleiset: virtsaumpi, virtsapakko

Sukupuolielimet ja rinnat:

Melko harvinaiset: sukupuoli-vietin heikkeneminen, erektiohäiriöt

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:

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

* Vieroitusoireyhtymää saattaa esiintyä. Sen oireita ovat esimerkiksi agitaatio, ahdistuneisuus, hermostuneisuus, unettomuus, hyperkinesia, vapina ja ruoansulatuskanavan oireet.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

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

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

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

Prekliinisten tietojen perusteella opioidit vaikuttavat monin tavoin immuunijärjestelmän komponentteihin. Muutosten kliinistä merkitystä ei tunneta..

5.2 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. Epiduraalisesti annetun 1 mg hydromorfonihydrokloridiannoksen jälkeen täysimääräinen analgesia saavutettiin $22,5 \pm 6$ minuutin kuluttua. Vaikutus säilyi $9,8 \pm 5,5$ tunnin ajan ($n = 84$, potilaiden ikä 22–84 vuotta).

Jakautuminen

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

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

Hydromorfonihydrokloridin jakautumistilavuus on suhteellisen suuri, $1,22 \pm 0,23$ l/kg (90% luottamusväli: $0,97$ – $1,60$ l/kg) ($n = 6$ miespuolista tutkimushenkilöä). Tämä viittaa siihen, että lääke jakautuu voimakkaasti kudoksiin.

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

Biotransformaatio

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; pienempi osuus eliminoituu muuttumattomana munuaisten kautta.

Hydromorfonin metaboliitteja todettiin plasmassa, virtsassa ja ihmisen maksasolu-testijärjestelmissä. Mikään ei viittaa siihen, että hydromorfoni metaboloituu *in vivo* sytokromi P450-entsyymijärjestelmän kautta. *In vitro* hydromorfoni estää vain hyvin vähän ($IC_{50} > 50$ μ 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

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

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

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kestoaika

Avaamaton ampulli: 30 kuukautta.

Kestoaika avaamisen jälkeen: Lääkevalmiste käytetään välittömästi ampullin avaamisen jälkeen.

Kestoaika laimentamisen jälkeen:

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

Mikrobiologisesti kannalta valmiste tulee käyttää välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, mutta ne ovat yleensä kuitenkin enintään 24 tuntia 2-8 °C:ssa, ellei avaaminen/käyttöönvalmistus ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

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

Avatun/laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko

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

Pakkauskoot:

5 tai 10 kpl 1 ml ampullia

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole kaupan.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

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

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

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

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

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

AS KALCEKS

Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057, Latvia

Tel.: +371 67083320

e-mail: kalceks@kalceks.lv

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

2 mg/ml: 35691

10 mg/ml: 35692

20 mg/ml: 35693

50 mg/ml: 35694

9. DMYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.06.2020