

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Palladon 50 mg/ml, injektio-/infuusioneste, liuos

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Palladon 50 mg/ml:

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

Apuaine, joiden vaikutus tunnetaan: Yksi millilitra sisältää 0,040 mmol natriumia (0,92 mg/ml natriumia)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, liuos

Kirkas, väritön tai vaaleankeltainen liuos, jonka pH on 4,0.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Voimakkaan kivun hoito.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

Palladon-valmisteen annostelu tulee sovittaa potilaan kivun vaikeusasteen ja yksilöllisen hoitovasteen mukaan.

On suositeltavaa aloittaa pienemmillä annoksilla ja lisätä annosta, kunnes optimaalinen kipua lievittävä vaikutus saavutetaan pienimmällä mahdollisella annoksella.

Palladon 50 mg sovi opioidihoidon aloittamiseen. Suurempia vahvuuksia tulee käyttää vain potilaskohtaisina annoksina, jos pienemmillä hydromorfonivalmisteannoksilla tai vastaavan vahvuisilla voimakkailta kipulääkkeillä ei enää saavuteta riittävää vastetta kyseisen potilaan kroonisen kivun hoidossa. Kipupumpun säiliö voidaan myös täyttää potilaskohtaisilla 50 mg annoksilla, sillä pumpun kalibrointi varmistaa annoskontrollin.

Palladon-hoitoa ei tule jatkaa pidempään kuin on ehdottoman välttämätöntä. Jos pitkäaikaishoito on tarpeen, potilaan tilaa on seurattava huolellisesti ja säännöllisesti jatkohoidon tarpeen ja laajuuden määrittämiseksi. Kun hydromorfonihoido ei enää ole tarpeen, vuorokausiannosta tulee ehkä pienentää vähitellen vieroitusoireiden välttämiseksi.

Ikä	Bolus	Infuusio
Aikuiset ja nuoret (> 12 vuotta)		
ihon alle (s.c.)	1–2 mg s.c. 3–4 tunnin välein	0,15–0,45 mg/h 0,004 mg/kg/h
laskimoon (i.v.)	1–1,5 mg i.v. 3–4 tunnin välein	0,15–0,45 mg/h

	injisoidaan hitaasti vähintään 2–3 minuutin kuluessa	0,004 mg/kg/h
PCA-kipupumppu (s.c. ja i.v.)	0,2 mg bolus, sulkuaika 5–10 min	
Lapset < 12 vuotta	Ei suositella	

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

#### Läkkäät potilaat

lökkäiden potilaiden (tyypillisesti yli 75-vuotiaiden) kohdalla tulee ehkä käyttää muita aikuisia pienempää annostusta tyydyttävän analgesian saavuttamiseksi.

#### Maksan ja/tai munuaisten vajaatoimintapotilaat

Näiden potilaiden kohdalla tulee ehkä käyttää tavanomaista pienempiä annoksia tyydyttävän analgesian saavuttamiseksi. Annos tulee titrata huolellisesti, kunnes kliininen teho saavutetaan (ks. kohta 5.2).

#### Pediatriiset potilaat

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

#### Antotapa

Injektiona tai infuusiona laskimoon  
Injektiona tai infuusiona ihon alle

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

Valmiste on käytettävä välittömästi avaamisen jälkeen (ks. kohta 6.3).

Vain kertakäyttöön.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Hydromorfonivalmisteet ovat vasta-aiheisia potilailla, joilla on:

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Vaikea hengityslama, johon liittyy hypoksiaa ja/tai hyperkapniaa
- Vaikea keuhkohtaumatauti
- Vaikea astma
- Paralyyttinen ileus
- Akuutti vatsa
- Cor pulmonale
- Tajuttomuus
- Monoamiinioksidaasin estäjien samanaikainen käyttö tai niiden käytön lopettaminen edeltävien kahden viikon aikana.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet**

Hydromorfonin käytössä tulee noudattaa varovaisuutta, jos potilas on tai hänellä on:

- Vakavasti heikentynyt hengitystoiminta
- Uniapnea
- Keskushermostoa lamaavien lääkkeiden samanaikainen käyttö (katso alla ja kohta 4.5)

- Toleranssia, fyysinen riippuvuus ja vieroitusoireita (katso alla)
- Keuhkohtaumatauti
- Pienentynyt hengityskapasiteetti
- Psykologinen riippuvuus [addiktio], väärinkäytön profiili ja päihteiden ja / tai alkoholin väärinkäyttö (katso alla)
- Heikkokuntoinen ja iäkäs
- Jos potilas on alle 12-vuotias
- Pään vamma, kallonsisäiset vauriot tai lisääntynyt kallonsisäinen paine, alentunut tajunnan taso, jonka alkuperä on epävarma
- Hypotensio, johon liittyy hypovolemiaa
- Haimatulehdus
- Hypotyreoosi
- Toksinen psykoosi
- Eturauhasen liikakasvua
- Sappitautisairaus
- Sappikivi- tai virtsakivikohtaus
- Lisämunuaiskuoren vajaatoiminta (esim. Addisonin tauti)
- Vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta
- Vaikea maksan vajaatoiminta
- Alkoholismi
- Delirium tremens
- Kouristuksia aiheuttava sairaus
- Ummetus
- Obstruktiivinen tai tulehduksellinen suolistosairaus

Näiden potilaiden kohdalla annostusta on ehkä aiheellista pienentää.

### Hengityslama

Huomattavin opioidien liialliseen käyttöön liittyvä riski on hengityslama.

### Uneen liittyvät hengityshäiriöt

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

### Sedatiivisten lääkkeiden kuten bentsodiatsepiinien tai bentsodiatsepiinien kaltaisten lääkkeiden samanaikaiseen käyttöön liittyvät riskit

Hydromorfonin ja sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja niiden kaltaisten lääkkeiden, samanaikainen käyttö voi aiheuttaa sedaatiota, hengityslamaa, koomaa ja kuoleman. Näiden riskien vuoksi näitä sedatiivisia lääkkeitä voidaan määrätä samanaikaisesti hydromorfonin kanssa vain sellaisille potilaille, joille muut hoitovaihtoehdot eivät sovi. Jos potilaalle päätetään määrätä hydromorfonia samanaikaisesti sedatiivisten lääkkeiden kanssa, on määrättävä pienin tehoava annos ja hoidon on oltava mahdollisimman lyhytkestoinen.

Potilasta on seurattava tarkkaan hengityslaman ja sedaation merkkien ja oireiden varalta. On erittäin suositeltavaa neuvoa potilasta ja hänen läheisiään tarkkailemaan näitä oireita (ks. kohta 4.5).

### Toleranssi, fyysinen riippuvuus ja vieroitusoireet

Pitkäaikaisen käytön yhteydessä potilaalle voi kehittyä toleranssia Palladon-hoidolle, ja yhä suurempien annosten käyttö voi olla tarpeen halutun analgeettisen vaikutuksen saavuttamiseksi. Myös ristitoleranssi muiden opioidien kanssa voi esiintyä. Palladon-valmisteen pitkäaikainen käyttö voi aiheuttaa fyysistä riippuvuutta, ja hoidon äkillinen keskeyttäminen voi johtaa vieroitusoireisiin. Kun hydromorfonihoido ei enää ole tarpeen, annosta tulee ehkä pienentää vähitellen vieroitusoireiden välttämiseksi.

Psykologinen riippuvuus [addiktio], väärinkäytön profiili ja päihteiden ja/tai alkoholin väärinkäyttö  
Opioidikipulääkkeiden kuten Palladon-valmisteen käytön yhteydessä voi kehittyä psyykkistä riippuvuutta (addiktio). Hydromorfonilla on samanlainen väärinkäyttöpotentiaali kuin muillakin voimakkailla opioididiagonisteilla. Henkilöt, joilla on piileviä tai ilmeisiä riippuvuusongelmia, saattavat pyrkiä hankkimaan ja väärinkäyttämään hydromorfonia sisältäviä lääkevalmisteita. Palladon-valmisteen käytössä onkin noudatettava erityistä varovaisuutta potilailla, jotka ovat tai ovat aiemmin olleet alkoholin tai päihteiden väärinkäyttäjää.

Palladon-valmistetta ei pidä käyttää, jos potilaalle saattaa kehittyä paralyyttinen ileus. Jos hoidon aikana kehittyy tai epäillään kehittyneen paralyyttinen ileus, hydromorfonihoido tulee lopettaa välittömästi.

Palladon-valmisteen käytössä tulee noudattaa varovaisuutta ennen leikkausta, leikkauksen aikana ja ensimmäisten 24 tunnin aikana leikkauksen jälkeen.

Jos potilaalle suunnitellaan muita kipua lievittäviä toimenpiteitä (esim. leikkaus, pleksuspuudutus), heille ei pidä antaa hydromorfonia toimenpidettä edeltävien 4 tunnin aikana. Jos Palladon-hoidon jatkaminen on aiheellista, annostus tulee muuttaa potilaan postoperatiivisten tarpeiden mukaiseksi.

Tulee korostaa, että kun potilaalle on löydetty (titraamalla) tehokas annos tiettyä opioidia, hänen kipulääkityksessään ei pidä siirtyä muihin opioidikipulääkkeisiin ilman kliinistä arviointia ja annoksen huolellista uudelleentitrausta tarvittaessa. Muutoin analgesian jatkuvuutta ei voida taata.

Hydromorfonin käyttö voi aiheuttaa positiivisen tuloksen dopingtesteissä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per millilitra eli se on olennaisesti natriumvapaa.

Opioidit, kuten hydromorfoni, saattavat vaikuttaa hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisakseliin tai hypotalamus-aivolisäke-sukurauhasakseliin. Ilmoitettuja muutoksia ovat mm. seerumin prolaktiiniarvojen suureneminen ja plasman kortisoli- ja testosteroniarvojen pieneneminen. Nämä hormonasapainon muutokset saattavat ilmetä kliinisinä oireina.

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

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

Opioidien samanaikainen käyttö lääkkeiden kuten bentsodiatsepiinien ja muiden bentsodiatsepiinien kaltaisten lääkkeiden kanssa voi johtaa sedaation, hengityslamaan, kooman ja kuoleman riskin suurenemiseen johtuen keskushermostoa lamaavien aineiden vaikutuksesta. Tämän vuoksi samanaikaisen hoidon aikana tulee annosta ja hoidonkestoa rajoittaa (ks. kohta 4.4). Keskushermostoa lamaavia aineita ovat esimerkiksi: muut opioidit, anxiolyytit, unilääkkeet, rauhoittavat lääkkeet (mukaan lukien bentsodiatsepiinit), psykoosilääkkeet, anesteetit (esim. barbituraatit), pahoinvointilääkkeet, masennuslääkkeet, antihistamiinit, fentiatsiinit ja alkoholi.

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 monoamiinioksidaasin estäjien kanssa tai kahden viikon kuluessa niiden käytön lopettamisesta on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### Raskaus

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja hydromorfonin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Hydromorfonia ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä.

Palladon-valmisteen käyttö raskauden ja synnytyksen aikana ei ole suositeltavaa kohdun supistuvuuden huononemisen ja vastasyntyneen hengityslaman riskien vuoksi. Pitkäaikainen hydromorfonin käyttö raskauden aikana voi aiheuttaa vastasyntyneellä lapsella vieroitusoireita.

##### Imetys

Hydromorfonin erittyy pieninä määrinä rintamaitoon. Palladon-valmistetta ei pidä käyttää imetyksen aikana.

##### Hedelmällisyys

Hydromorfonin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoja. Hydromorfonihoidolla ei ollut vaikutusta rottien hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Hydromorfonin saattaa heikentää ajokykyä ja koneiden käyttökykyä. Tämä on erityisen todennäköistä hydromorfonihoidon alussa, annoksen suurentamisen tai lääkerotaation yhteydessä ja siinä tapauksessa, että hydromorfonia käytetään yhdessä alkoholin tai muiden keskushermoston toimintaa lamaavien aineiden kanssa. Kun potilas käyttää tiettyä vakaata annostusta, hoito ei välttämättä aiheuta rajoituksia. Potilaiden tuleekin neuvotella lääkärisä 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

	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Tuntematon
Immuunijärjestelmä						Anafylaktiset reaktiot Yliherkkyys (mm. suun ja nielun turvotus)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Ruokahalun heikkeneminen				
Psyykkiset häiriöt		Ahdistuneisuus Sekavuustilat Unettomuus	Kiihtyneisyys Masennus Euforinen mieliala Aistiharhat Painajaisunet			Lääkeriippuvuus (ks. kohta 4.4), Dysforia
Hermosto	Huimaus Uneliai-	Päänsärky	Lihassupistuksen aiheuttamat	Letargia Sedaatio		Kouristukset Dyskinesia

	suus		lihasnykäykset Parestesiat Vapina			Hyperalgesia Uniapneaoireyhtymä (ks. kohta 4.4)
Silmät			Näköhäiriöt			Mioosi
Sydän				Bradykardia Sydämentykytys Takykardia		
Verisuonisto			Hypotensio			Kuumat aallot
Hengitys- elimet, rintakehä ja välirikarsina			Hengenahdistus	Hengitysvajaus Bronkospasmi		
Ruoansulatus- elimistö	Ummetus Pahoin- vointi	Vatsakipu Suun kuivuminen Oksentelu	Ripuli Makuaistin häiriöt Dyspepsia			Paralyyttinen ileus
Maksa ja sappi			Maksaentsyymi- arvojen suureneminen	Haimaentsyymi- arvojen suureneminen		
Iho ja ihonalainen kudos		Liiallinen hikoilu Kutina	Ihottuma	Kasvojen punastuminen		Nokkosihottuma
Munuaiset ja virtsatiet		Virtsapakko	Virtsaumpi			
Sukupuoli- elimet ja rinnat			Sukupuolivietin heikkeneminen Erektiohäiriöt			
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Astenia Pistoskohdan reaktiot	Vieroitus- oireyhtymä* Uupumus Huonovointisuus Ääreisosien turvotus		Pistoskohdan kovettuminen (etenkin, jos valmistetta annetaan toistuvasti ihon alle)	Toleranssi Vastasyntyneen vieroitusoireyhtymä

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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista.

Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

## 4.9 Yliannostus

Hydromorfonimyrkytyksen ja yliannostuksen oireita ovat mioosi, bradykardia, hengityslama, hypotensio ja uneliaisuus, joka etenee horrokseksi ja tajuttomuudeksi. Mahalaukun sisällön tai muun kiinteän aineen henkeen vetämistä saattaa tapahtua tajunnanhäiriön ja oksentamisen yhteydessä, tämä saattaa johtaa aspiraatiokeuhkokuumeeseen. Vaikeammassa tapauksissa saattaa esiintyä verenkiertovajasta ja syvenevää tajuttomuutta, ja tilanne voi johtaa kuolemaan.

Jos tajuttoman potilaan hengitys on pysähtynyt, intubointi ja ventilaatiotuki voi olla tarpeen. Potilaalle tulee antaa opioidiantagonistia (esim. naloksoni 0,4 mg, lapsilla naloksoni 0,01 mg/kg) laskimoon. Antagonistia tulee antaa potilaskohtaisesti 2–3 minuutin välein tarpeen mukaan.

Tiivis seuranta (vähintään 24 tunnin ajan) on tarpeen, sillä opioidiantagonistin vaikutusaika on hydromorfonin vaikutusaikaa lyhyempi. Näin ollen on todennäköistä, että yliannoksen merkit kuten hengitysvajaus tulevat toistumaan.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: analgeetit, opioidit, luonnolliset opiumalkaloidit  
ATC-koodi: N02AA03.

Hydromorfonin on opioidiantagonisti ilman antagonistista vaikutusta. Hydromorfonin ja muut samankaltaiset opioidit vaikuttavat lähinnä keskushermostossa ja suolistossa.

Terapeuttinen vaikutus on pääasiassa analgeettinen, anksiolyyttinen, antitussivinen ja sedatiivinen. Myös mielialan vaihtelua, hengityslamaa, ruoansulatuskanavan motiliteetin heikkenemistä, pahoinvointia, oksentelua sekä umpierityksen ja vegetatiivisen hermoston toiminnan muutoksia saattaa esiintyä.

#### Umpieritys

Katso kohta 4.4.

#### Maksa ja sappi

Opioidit voivat aiheuttaa sappeiden spasmin.

#### Muut farmakologiset vaikutukset

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

### 5.2 Farmakokinetiikka

#### Imeytyminen

Laskimoon annetun injektion jälkeen vaikutus alkaa yleensä 5 minuutissa ja ihon alle annetun injektion jälkeen 5–10 minuutissa. Vaikutus kestää 3–4 tunnin ajan laskimoon tai ihon alle annetun injektion jälkeen. Kun 1 mg hydromorfonihydrokloridia annettiin epiduraalisesti, todettiin, että täysimääräinen analgesia saavutettiin  $22,5 \pm 6$  minuutin kuluttua. Vaikutus säilyi  $9,8 \pm 5,5$  tunnin ajan ( $n = 84$ , potilaiden ikä 22–84 vuotta).

Hydromorfonihydrokloridi läpäisee istukan. Sen erittymisestä rintamaitoon ei ole tietoja.

#### Jakautuminen

Hydromorfonin sitoutuminen plasman proteiineihin on vähäistä ( $< 10\%$ ). Tämä osuus ( $2,46$  ng/ml) säilyy vakiona aina hyvin suuriin plasman lääkepitoisuuksiin asti ( $81,99$  ng/ml). Näin suuret pitoisuudet saavutetaan vain hyvin harvoin ja hyvin suuria hydromorfoniannoksia käytettäessä.

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

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

#### Biotransformaatio

Hydromorfonin metaboloituu suoraan konjugoitumalla tai ketoryhmän pelkistymisen ja tämän jälkeen tapahtuvan konjugaation kautta. Imeytymisen jälkeen hydromorfonin metaboloituu ensisijaisesti hydromorfonin-3-glukuronidiksi, hydromorfonin-3-glukosidiksi ja dihydroisomorfiini-6-glukuronidiksi. Pienempinä määrinä on havaittu myös dihydroisomorfiini-6-glukosidia, dihydromorfiinia ja dihydroisomorfiinia. Hydromorfonin metaboloituu maksassa. Pienehkö osuus eliminoituu kanta-aineen muodossa munuaisten kautta.

#### Eliminaatio

Hydromorfonin metaboliitteja todettiin plasmassa, virtsassa ja ihmisen maksasolutesijärjestelmissä. Mikään ei viittaa siihen, että hydromorfonin metaboloituisi *in vivo* sytokromi P450-entsyymijärjestelmän kautta. *In vitro* hydromorfonin estää vain vähäisessä määrin ( $IC_{50} > 50 \mu M$ ) rekombinanttien CYP-isoentsyymien (mm. CYP1A2, 2A6, 2C8, 2D6 ja 3A4) toimintaa. Näin ollen hydromorfonin ei todennäköisesti estä näiden CYP-isoentsyymien välityksellä metaboloituvien lääkeaineiden metaboliaa.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Farmakologista turvallisuutta, toistuvaisannosten toksisuutta ja geenitoksisuutta koskevien tavannaisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

#### Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

Mitään urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen tai siittiöparametreihin kohdistuvia vaikutuksia ei havaittu, kun rotille annettiin hydromorfonia suun kautta  $5 \text{ mg/kg/vrk}$  annoksina ( $30 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$ , mikä on 1,4 kertaa suurempi kuin ihmisen oletettava annos kehon pinta-alan mukaan laskettuna).

Hydromorfonin ei ollut teratogeeninen tiineillä rotilla eikä kaneilla, joille annettiin peroraalisia annoksia elinten tärkeimmän kehityskauden aikana. Kanilla havaittiin sikiönkehityksen heikkenemistä  $50 \text{ mg/kg}$  annoksilla. (Annostason, jolla mitään kehitykseen kohdistuvia vaikutuksia ei esiintynyt, määritettiin olevan  $25 \text{ mg/kg}$  tai  $380 \text{ mg/m}^2$ . Tällöin hydromorfoniaaltistus (AUC) on lähes neljä kertaa suurempi kuin ihmisellä todennäköisesti saavutettava altistus.) Sikiötoksisuuteen viittaavaa näyttöä ei havaittu, kun rotille annettiin suun kautta enintään  $10 \text{ mg/kg}$  hydromorfoniaannoksia ( $308 \text{ mg/m}^2$ , AUC-arvo noin 1,8 kertaa ihmisellä todennäköisesti saavutettava AUC-arvo suurempi). Kirjallisuudessa on ilmoitettu näyttöä teratogeenisuudesta hiirillä ja hamstereilla.

Rotilla toteutetussa pre- ja postnataalitutkimuksessa havaittiin suurentunutta poikaskuolleisuutta ja poikasten pienipainoisuutta varhaisella postnataalikaudella käytettäessä  $2$  ja  $5 \text{ mg/kg/vrk}$  hydromorfonihydrokloridiannoksia (mikä vastaa noin  $0,6$  ja  $1,4$  kertaisia annoksia verrattuna oletettuun ihmisen kehon pinta-alan perustuvaan annokseen), minkä katsottiin liittyvän emoon kohdistuvaan toksisuuteen. Vaikutuksia poikasten myöhempään kehitykseen tai lisääntymiseen ei havaittu.

#### Karsinogeenisuus

Pitkäaikaisia karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Vedetön sitruunahappo



Natriumsitraatti  
Natriumkloridi  
Natriumhydroksidiliuos (4 %) (pH:n säätelyyn)  
Suolahappo (3,6 %) (pH:n säätelyyn)  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

## 6.2 Yhteensopimattomuudet

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

## 6.3 Kesto aika

Ampullit: 3 vuotta.

Kesto aika avaamisen jälkeen: Käytetään välittömästi.

Käytönaikaisen kemikaalisen ja fysikaalisen stabiiliuden on osoitettu pysyvän 7 päivää 4 °C:ssa, 25 °C:ssa ja 37°C:ssa poikkeuksena polykarbonaattiruiskuihin laimennettu liuos, jota ei tule säilyttää yli 24 tuntia pidempään.

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

## 6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Avatun/laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

Lisätietoja valmisteen käytöstä avaamisen jälkeen, ks. kohta 6.6.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Tyyppin 1 kirkkaasta, neutraalista lasista valmistetut ampullit, pakkauksessa 5 kpl 1 ml ampulleja

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Yhteensopimattomuudet on havaittu 50 mg/ml laimennetuissa liuksissa kun niitä on säilytetty polykarbonaattiruiskuissa yli 24 tunnin ajan 25 °C lämpötilassa. Sitä vastoin yhteensopimattomuuteen viittaavaa näyttöä ei havaittu säilyttäessä samoin valmistettuja liuoksia 4 °C:ssa 7 päivän ajan.

Yhteensopimattomuuteen viittaavaa näyttöä ei havaittu, kun hydromorfonihydrokloridia (laimentamattomana tai laimennettuna 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-infuusionesteellä, 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infuusionesteellä tai injektionesteisiin käytettävällä vedellä) käytettiin tavanomaisissa polypropeeni- ja polykarbonaattiruiskuissa ja PVC- ja EVA-infuusiopusseissa.

Yhteensopimattomuuteen viittaavaa näyttöä ei havaittu, kun hydromorfonihydrokloridia (laimentamattomana tai laimennettuna 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-infuusionesteellä tai injektionesteisiin käytettävällä vedellä) käytettiin seuraavien lääkevalmisteiden kanssa (tavanomaiset injisoitavat valmistemuodot) kanssa ja valmisteita säilytettiin suurina ja pieninä annosyhdistelminä polypropeeniruiskuissa 24 tunnin ajan 25 °C:ssa.

Hyoskiinibutyylibromidi

Hyoskiinihydrobromidi  
Deksametasoninatriumfosfaatti  
Haloperidoli  
Midatsolaamihydrokloridi  
Metoklopramidihydrokloridi  
Levomepromatsiinihydrokloridi  
Glykopyrrooniumbromidi  
Ketamiinihydrokloridi

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**

Mundipharma Oy  
Rajatorpantie 41 B  
01640 Vantaa

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

50 mg/ml: 24920

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25.9.2009  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

29.3.2021