

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Palladon 2 mg/ml:

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

Apuaine, joiden vaikutus tunnetaan: Yksi millilitra sisältää 0,153 mmol natriumia (3,52 mg/ml natriumia)

Palladon 10 mg/ml:

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

Apuaine, joiden vaikutus tunnetaan: Yksi millilitra sisältää 0,128 mmol natriumia (2,94 mg/ml natriumia)

Palladon 20 mg/ml:

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

Apuaine, joiden vaikutus tunnetaan: Yksi millilitra sisältää 0,105 mmol natriumia (2,41 mg/ml natriumia)

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.

Annosta tulee titrata, kunnes optimaalinen analgeettinen teho saavutetaan.

Yleisesti ottaen potilaalle tulee antaa riittävän suuri annos, mutta kunkin potilaan kohdalla tulee toisaalta pyrkiä käyttämään pienintä analgeettista annosta.

Palladon 10 mg, 20 mg ja 50 mg eivät sovi opioidihoidon aloittamiseen. Tällaisia suurempia vahvuuksia tulee käyttää vain potilaskohtaisina annoksina, jos pienemmillä hydromorfonivalmisteannoksilla (Palladon 2 mg) tai vastaavan vahvuisilla voimakkailla kipulääkkeillä ei enää saavuteta riittävää vastetta kyseisen potilaan kroonisen kivun hoidossa. Kipupumpun säiliö voidaan myös täyttää potilaskohtaisilla 10 mg, 20 mg tai 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 injisoidaan hitaasti vähintään 2– 3 minuutin kuluessa	0,15–0,45 mg/h 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 oraaliseen 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.

#### Iäkkäät potilaat

Iäkkäiden 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).

#### Pediatriset 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

Yliherkkyys hydromorfonille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille. Merkittävä hengitysvajaus, johon liittyy hypoksiaa tai veren hiilidioksidipitoisuuksien suurenemista, vaikea keuhkohtaumatauti, cor pulmonale, tajuttomuus, akuutti vatsa, paralyttinen ileus, monoamiinioksidaasin estäjien samanaikainen käyttö tai niiden käytön lopettaminen edeltävien kahden viikon aikana.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Huomattavin opioidien liialliseen käyttöön liittyvä riski on hengityslama. Hydromorfonin käytössä tulee noudattaa varovaisuutta, jos potilas on riippuvainen opioideista tai saanut päävamman (aivopaineen suurenemisriskin vuoksi) tai hänellä on jokin kouristuksia aiheuttava sairaus, alkoholismi, delirium tremens, toksinen psykoosi, hypotensio, johon liittyy hypovolemiaa, jokin tajunnan tason häiriö, sappitesairaus, sappikivi- tai virtsakivikohtaus, haimatulehdus, obstruktiivinen tai tulehduksellinen suolistosairaus, eturauhasen liikakasvu, lisämunuaiskuoren vajaatoiminta (esim. Addisonin tauti), hypotyreoosi, keuhkohtaumatauti tai pienentynyt hengitysreservi tai jos potilas on alle 12-vuotias tai heikkokuntoinen ja iäkäs tai hänellä on vaikea munuaisten tai maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2). Näiden potilaiden kohdalla annostusta on ehkä aiheellista pienentää.

#### Hydromorfonin samanaikainen käyttö bentsodiatsepiinien (ja muiden keskushermostoon vaikuttavien aineiden) kanssa.

Opioidien, mukaan lukien Palladonin, samanaikainen käyttö bentsodiatsepiinien kanssa voi johtaa syvän sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman riskin suurenemiseen. Näiden riskien vuoksi opioidien ja bentsodiatsepiinien samanaikainen käyttö tulisi tapahtua ainoastaan potilaille, joille vaihtoehtoinen hoito ei ole mahdollinen.

Jos Palladonia käytetään samanaikaisesti bentsodiatsepiinien kanssa, tulee käyttää mahdollisimman alhaista annosta ja mahdollisimman lyhyttä ajanjaksoa. Potilaita tulee seurata tarkkaan mahdollisten hengityslaman ja sedaation oireiden varalta (ks. kohta 4.5).

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, vuorokausiannosta tulee ehkä pienentää vähitellen vieroitusoireiden välttämiseksi.

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

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

Opioidit, kuten hydromorfonin, saattavat vaikuttaa hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisakseliiniin tai hypotalamus-aivolisäke-sukurauhasakseliiniin. Ilmoitettuja muutoksia ovat mm. seerumin prolaktiiniarvojen

suureneminen ja plasman kortisoli- ja testosteroniarvojen pieneneminen. Nämä hormonitasapainon muutokset saattavat ilmetä kliinisinä oireina.

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

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

Hydromorfonin samanaikainen käyttö bentsodiatsepiinien tai muiden keskushermostoa lamaavien aineiden kanssa voi johtaa hengityslamaan, syvän sedaation ja kuoleman riskin suurenemiseen. Keskushermostoa lamaavia aineita ovat esimerkiksi muut opioidit, anksiolyytit, unilääkkeet, rauhoittavat lääkkeet (mukaan lukien bentsodiatsepiinit), psykoosilääkkeet, anestesit (esim. barbituraatit), pahoinvointilääkkeet, antihistamiinit, masennuslääkkeet, 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 erittyminen pieninä määrinä rintamaitoon. Palladon-valmistetta ei pidä käyttää imetyksen aikana.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Hydromorfonit 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 tulee 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 Yliherkkyysreaktiot (mm. suun ja nielun turvotus)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Ruokahalun heikkeneminen				
Psyykkiset häiriöt		Ahdistuneisuus Sekavuustilat Unettomuus	Kiihtyneisyys Masennus Euforinen mieliala Aistiharhat Painajaisunet			Lääkeriippuvuus, Dysforia
Hermosto	Huimaus Uneliaisuus	Päänsärky	Lihassupistuksen aiheuttamat lihasnykäykset Parestesiat Vapina	Letargia Sedaatio		Kouristukset Dyskinesia Hyperalgesia (ks. kohta 4.4)
Silmät			Näköhäiriöt			Mioosi
Sydän				Bradykardia Sydämentykytys Takykardia		
Verisuonisto			Hypotensio			Kuumat aallot
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Hengenahdistus	Hengitysvajaus Bronkospasmi		
Ruoansulatuselimistö	Ummetus Pahoinvointi	Vatsakipu Suun kuivuminen Oksentelu	Ripuli Makuuain häiriöt Dyspepsia			Paralyttinen ileus
Maksa ja sappi			Maksaentsyymi-arvojen suureneminen	Haimaentsyymi-arvojen suureneminen		
Iho ja		Liiallinen	Ihottuma	Kasvojen		Nokkosihottuma

ihonalainen kudosis		hikoilu Kutina		punastuminen		
Munuaiset ja virtsatiet		Virtsapakko	Virtsaumpi			
Sukupuolielimet ja rinnat			Sukupuolivietin heikkeneminen Erektiohäiriöt			
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Astenia Pistoskohdan reaktiot	Vieroitusoireyhtymä* Uupumus Huonovointisuus Ääreisosien turvotus		Pistoskohdan kovettuminen (etenkin, jos valmistetta annetaan toistuvasti ihon alle)	Toleranssi Vastasyntyneen vieroitusoireyhtymää

\*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  $\mu$ -selektiivinen puhdas opioididiagonisti. Hydromorfonin ja muut samankaltaiset opioidit vaikuttavat lähinnä keskushermostossa ja suolistossa.

Vaikutus on lähinnä analgeettinen, anksiolyyttinen, antitussiiivinen 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 sappiteiden 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<sub>50</sub> > 50 nM) 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 tavanomaisten 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 mg/kg/vrk annoksina (30 mg/m<sup>2</sup>/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 mg/kg annoksilla. (Annostason, jolla mitään kehitykseen kohdistuvia vaikutuksia ei esiintynyt, määritettiin olevan 25 mg/kg tai 380 mg/m<sup>2</sup>. Tällöin hydromorfonialtistus (AUC) on lähes neljä kertaa suurempi kuin ihmisellä todennäköisesti saavutettava altistus.) Sikiötoksisuuteen viittaavaa näyttöä ei havaittu, kun rotille annettiin suun kautta enintään 10 mg/kg hydromorfonian annoksia (308 mg/m<sup>2</sup>, AUC-arvo noin 1,8 kertaa ihmisellä todennäköisesti saavutettavaa AUC-arvoa 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 mg/kg/vrk hydromorfonihydrokloridiannoksia, 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**

3 vuotta.



Kestoaika 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**

Pidä ampullit ulkopakkauksessa. 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 polykarbonaattiruiskuihin yli 24 tunnin ajan 25 °C lämpötilassa. Sitä vastoin yhteensopimattomuuteen viittaavaa näyttöä ei havaittu säilyttäessä samoin valmistettuja liuksia 4 °C:ssa 7 päivän ajan.

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

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

Hyoskiinibutyylibromidi  
Hyoskiinihydrobromidi  
Deksametasoninatriumfosfaatti  
Haloperidoli  
Midatsolaamihydrokloridi  
Metoklopramidihydrokloridi  
Levomepromatsiinihydrokloridi  
Glykopyrroniumbromidi  
Ketamiinihydrokloridi

Valmisteen steriiliys voi vaarantua, jos laimentamatonta liuosta käsitellään epäasianmukaisesti alkuperäisen ampullin avaamisen jälkeen tai laimennettuja liuksia 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)**

2 mg/ml:	24917
10 mg/ml:	24918
20 mg/ml:	24919
50 mg/ml:	24920

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25.9.2009  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

07.6.2018