

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Palladon 1,3 mg ja 2,6 mg kapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Hydromorfonihydrokloridi 1,3 mg ja 2,6 mg

Apuaine(et): Laktoosi, vedetön (ks. kohta 4.4)
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova

Valmisteen kuvaus:

Palladon 1,3 mg kapseli on oranssinvärinen kapseli, jossa kirkas läpinäkyvä hattu, kapselissa merkintä "HNR 1.3".

Palladon 2,6 mg kapseli on kirkas kapseli, jossa on punainen läpinäkyvä hattu, kapselissa merkintä "HNR 2.6".

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Voimakas, pitkäkestoinen kipu. Lyhytvaikutteinen Palladon on tarkoitettu hoidon aloitukseen ja myöhemmin pitkävaikutteisen Palladon depotkapselihoiton aikana läpilyöntikipujen hoitoon ja annoksen sovitukseen.

4.2 Annostus ja antotapa

Kapselit voidaan niellä kokonaisina tai kapselit voidaan tarvittaessa avata ja sekoittaa rakeet pehmeään ruuan joukkoon, esim. jogurttiin, ja nautitaan välittömästi.

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat nuoret:

Annostellaan 4 tunnin välein. Annos sovitetaan yksilöllisesti potilaan tilan mukaan ja ottaen huomioon mahdollinen aikaisempi kipuhoido.

1,3 mg hydromorfonta vastaa analgesiavaikutukseltaan 10 mg morfiinisulfaattia perorallisesti annosteltuna.

Tavallinen annos: Potilailla, jotka eivät ole aikaisemmin käyttäneet opioideja on aloitusannos yleensä 1,3 mg (4 tunnin välein). Jos potilas siirtyy Palladon kapseleihin toisesta opioidista, tulee alkuannos suhteuttaa sen mukaisesti. Kivun lisääntyessä lisätään annosta kunnes saavutetaan toivottu vaikutus.

Lapset:

Ei suositella alle 12-vuotiaille lapsille.

Vanhukset ja potilaat, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta:

Riittävä vaikutus saavutetaan usein aikuisten annosta pienemmällä annoksella. Annosta on pienennettävä asteittain pitkään jatkunutta hoitoa lopetettaessa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys hydromorfonille tai apuaineelle. Huomattava hengityslama ja hypoksia tai suurentunut veren hiilidioksidipitoisuus. Vaikea keuhkohtaumatauti. Tajuttomuus. Akuutti vatsakipu. Kohonnut kallonsisäinen paine. MAO-estäjähoito (monoamiinioksidaasin estäjä) samanaikaisesti tai viimeisten kahden viikon aikana. Paralyyttinen ileus.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Huomattavin opioidien liialliseen käyttöön liittyvä riski on hengityslama. Käytössä tulee noudattaa varovaisuutta dementoituneilla, iäkkäillä tai heikkokuntoisilla potilailla sekä potilailla, joiden keuhko-toiminta tai maksan tai munuaisten toiminta on vaikeasti heikentynyt tai joilla on cor pulmonale, kilpirauhasen vajaatoiminta, toksinen psykoosi, lisämunuaiskuoren vajaatoiminta (esim. Addisonin tauti), eturauhasen liikakasvu, jokin kouristuksia aiheuttava sairaus, alkoholismi, delirium tremens, haimatulehdus, matala verenpaine, johon liittyy hypovolemiaa, sokki tai pään vamma (aivopaineen suurenemisriskin vuoksi).

Palladon-kapselien käytössä tulee noudattaa varovaisuutta ennen leikkausta ja ensimmäisten 24 tunnin ajan leikkauksen jälkeen. Tämän jälkeenkin niiden käytössä on oltava erittäin varovainen etenkin, jos kyseessä on ollut vatsan alueen leikkaus.

Jos potilas on menossa kordotomialeikkaukseen tai johonkin muuhun kipua lievittävään leikkaus-toimenpiteeseen, ei Palladon-kapseleita tule antaa leikkausta edeltävien 4 tunnin aikana. Jos Palladon-kapselien käyttöä on leikkauksen jälkeen jatkettava, annostus tulee määrittää leikkauksen jälkeen uudelleen.

Palladon-kapseleita ei tule käyttää, jos potilaalla on paralyyttisen ileuksen riski. Jos paralyyttistä ileusta epäillään tai sellainen ilmenee hoidon aikana, hoito tulee lopettaa.

Hyvin harvinaisissa tapauksissa ja etenkin suuria annoksia käytettäessä voi esiintyä hyperalgesiaa, joka ei reagoi hydromorfoniannoksen suurentamiseen. Tällöin tulee ehkä pienentää hydromorfoniannosta tai siirtyä käyttämään jotakin toista opioidia.

Pitkäaikaisen käytön yhteydessä potilaalle saattaa kehittyä toleranssi, jolloin kivunlievityksessä tarvitaan jatkuvasti suurempia annoksia. 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.

Hydromorfonin väärinkäyttöprofiili on samanlainen kuin muidenkin voimakkaiden opioidiagonistien. Henkilöt, joilla on piileviä tai ilmeisiä riippuvuusongelmia, saattavat pyrkiä hankkimaan ja väärinkäyttämään hydromorfonia. Opioidikipulääkkeiden kuten hydromorfonin käytön yhteydessä voi kehittyä psyykkistä riippuvuutta (addiktio). Palladonin käytössä on noudatettava erityistä varovaisuutta potilailla, jotka ovat tai ovat aiemmin olleet alkoholin tai päihteiden väärinkäyttäjää.

Suun kautta otettavien lääkevalmisteiden parenteraalinen väärinkäyttö voi oletettavasti aiheuttaa vakavia haittatapahtumia, jotka voivat johtaa kuolemaan.

Palladon-kapselit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkevalmistetta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Vaikutus voimistuu keskushermostoon vaikuttavien aineiden kuten muiden opioidien, anesteettien (esim. barbituraatit), pahoinvointilääkkeiden, masennuslääkkeiden, rauhoittavien lääkkeiden, sedatiivien, hypnoottien, psykoosilääkkeiden ja alkoholin vaikutuksesta.

Hydromorfonia ei saa käyttää samanaikaisesti monoamiinioksidaasin estäjien (MAO-estäjien) kanssa eikä MAO-estäjähoidon päättymistä seuraavien kahden viikon aikana.

4.6 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. Palladon-kapseleita ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä.

Imetys

Ei ole tiedossa, erittykö hydromorfoni rintamaitoon ihmisellä. Hydromorfonin erittymistä maitoon ei ole tutkittu eläimillä. Päätettäessä imetyksen ja Palladon-kapselihoiton jatkamisesta tai lopettamisesta on otettava huomioon imetyksen edut lapselle ja Palladon-hoidon edut äidille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Palladon-hoito voi heikentää reaktiokykyä. Tämä on otettava huomioon silloin kun tarvitaan hyvää huomiokykyä esim. autoa ajettaessa.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimmät haittavaikutukset ovat ummetus, pahoinvointi ja oksentelu. Ummetusta voidaan hoitaa sopivilla laksatiiveilla. Jos ongelmana ovat pahoinvointi ja oksentelu, Palladon-kapselien kanssa voidaan käyttää antiemeettejä.

Kuten muidenkin opioidien kohdalla, vakavin haittavaikutus on hengityslama.

Hermosto	
Yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Heitehuimaus, unisuus.
Melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Päänsärky, vapina, dyskinesia.
Harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Sedaatio, kouristukset.
Hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$)	Hyperalgesia (ks. kohta 4.4).

Silmät	
Melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Pupillien supistuminen, näön hämärtyminen.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Hengityslama.

Ruoansulatuselimistö	
Yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Ummetus, suun kuivuminen, pahoinvointi, oksentelu.
Hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$)	Paralyyttinen ileus.

Munuaiset ja virtsatiet	
Yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Virtsauampi.

Iho ja ihonalainen kudos	
Yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Kutina, hikoilu.
Melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Ihottuma, urtikaria.

Verisuonisto	
Yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Hypotensio.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Asteniatilat.
Melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Vieroitusoireet, toleranssi.
Hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$)	Ääreisosien turvotus.

Immuunijärjestelmä	
Hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$)	Yliherkkyysoireet (kuten nenänielun turvotus).

Maksa ja sappi	
Harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Sappikivikohtaus.
Hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$)	Kohonneet maksaentsyymiarvot.

Psyykkiset häiriöt	
Yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Sekavuustila.
Melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Dysforia, euforinen mieliala, hallusinaatiot.
Harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Riippuvuus, agitaatio.

4.9 Yliannostus

Akuutin hydromorfoniyliannostuksen oireita voivat olla hengityslama, uneliaisuus, joka etenee horrokseksi tai koomaksi, pupillien mioosi, bradykardia, hypotensio ja kuolema.

Yliannostuksen hoito:

Ensisijaisesti tulee varmistaa hengitystiet, avustaa hengitystä tai järjestää mekaaninen ventilaatio. Verenkiertoa on tarvittaessa tuettava.

Massiivisessa yliannostuksessa potilaalle annetaan 0,4-2 mg naloksonia laskimoon. Tarvittaessa tämä voidaan toistaa 2-3 minuutin välein tai potilaalle voidaan antaa infuusiona 2 mg naloksonia 500 mg:ssa keittosuolaliuosta tai 5 % glukoosiliuosta (0,004 mg/ml).

Infuusionopeus tulee määrittää aiemman bolusannoksen antonopeuden perusteella ja potilaan vasteen mukaisesti. Koska naloksonin vaikutusaika on suhteellisen lyhyt, potilasta tulee seurata huolellisesti, kunnes hän varmasti hengittää spontaanisti. Palladon-kapseleista vapautuu hydromorfonia jopa 12 tunnin ajan antamisen jälkeen. Tämä tulee ottaa huomioon yliannostuksen hoidossa.

Lievemmissä yliannostustapauksissa annetaan 0,2 mg naloksonia laskimoon. Tämän jälkeen voidaan tarvittaessa antaa 0,1 mg suuruisia lisäannoksia 2 minuutin välein.

Naloksonia ei pidä käyttää, ellei hydromorfonin yliannostukseen liity kliinisesti merkitsevää hengitys- tai verenkierto lamaa.

Naloksoni voidaan antaa lihakseen tai ihon alle, jos sitä ei voida antaa laskimoon.

Naloksonia tulee antaa varoen potilaille, joilla tiedetään tai epäillään olevan fyysinen hydromorfoniriippuvuus. Näissä tapauksissa opioidivaikutuksen äkillinen tai täydellinen lakkaaminen voi aiheuttaa akuutteja vieroitusoireita.

Mahalaukun tyhjentäminen voi olla tarpeen imeytymättömän lääkeaineen poistamiseksi, erityisesti silloin, kun on käytetty depotkapseleita.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Opioidit, luonnolliset opiumalkaloidit, ATC-koodi: N02AA03

Hydromorfonin on morfiinin tavoin opioididiagonisti ilman antagonistivaikutusta. Farmakologinen vaikutus on lähinnä analgeettinen, anksiolyyttinen, antitussiiivinen ja sedatiivinen. Vaikutus kohdistuu endogeenisten opioidien tapaan vaikuttavien aineiden opioidireseptoreihin keskushermostossa.

Umpieritys

Opioidit saattavat vaikuttaa hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisakseliin tai hypotalamus-aivolisäke-sukurauhasakseliin. Mahdollisia muutoksia ovat esimerkiksi seerumin prolaktiinipitoisuuksien suureneminen ja plasman kortisoli- ja testosteronipitoisuuksien pieneneminen. Nämä hormoni-tasapainon muutokset saattavat aiheuttaa kliinisiä oireita.

Muut farmakologiset vaikutukset

In vitro ja eläintutkimusten tulokset viittaavat siihen, että luontaiset opioidit kuten morfiini vaikuttavat monin tavoin immuunijärjestelmän eri komponentteihin. Löydösten kliinistä merkitystä ei tunneta. Hydromorfonin on semisynteettinen opioidi, ja on epäselvää, onko sillä samankaltaista immunologista vaikutusta kuin morfiinilla.

5.2 Farmakokinetiikka

Hydromorfonin imeytyy hyvin mahasuolikanavasta, mutta inaktivoituu ensikierron metaboliassa, niin että keskimääräinen biologinen hyötyosuus oraaliosuudessa on 32 % (vaihteluväli 17 - 62 %). Lyhytvaikutteisten Palladon kapselien kerta-annoksen jälkeen, huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin tunnin kuluttua. Tämän jälkeen pitoisuudet plasmassa alenevat nopeasti puoliintumisaikana ollessa 4 tuntia. Loppuvaiheen eliminaation puoliintumisaika on 17 tuntia.

Hydromorfonin metaboloituu ja erittyy virtsaan lähinnä konjugoituneessa muodossa, mutta vähäisemmässä määrin myös muuttumattomana hydromorfonina, dihydroisomorfiinina ja dihydromorfiinina. Vaikka kahdella viimeksimainitulla aineella oletetaan olevan luontaista analgeettista vaikutusta, niitä erittyy virtsaan vain hyvin pieniä määriä (1 % tai vähemmän saadusta annoksesta) eikä tämän katsota vaikuttavan kokonaisfarmakologiseen vasteeseen.

Lyhyt- ja pitkävaikutteisella hydromorfonilla tehdyt steady state -tutkimukset ovat osoittaneet että annoksen ja AUC:n välillä on laajalla annosalueella tilastollisesti merkitsevä lineaarinen vastaavuus. Ei-lineaarista kumulointumista ei ole havaittu pitkäaikaishoidon aikana.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Hydromorfonin ei ollut mutageeninen Amesin testissä eikä hiiren mikrotumatestissä. Hydromorfonin ei myöskään ollut mutageeninen hiiren lymfoomatestissä, kun eksogeenista metaboliaa ei tapahtunut. Hiiren lymfoomatestissä saatiin kuitenkin positiivinen tulos suuremmilla pitoisuuksilla ($\geq 200 \mu\text{g/ml}$), kun eksogeenista metaboliaa (S-9) tapahtui.

Hydromorfonilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

Hoito ei vaikuttanut paritteluun, hedelmällisyyteen eikä jälkeläisiin (esim. eloonjääminen, paino, sukupuolijakauma) annoksen ollessa enintään 5 mg/kg/vrk. Hedelmällisyyden ja lisääntymisen suhteen hydromorfonihydrokloridin NOEL-taso eli taso, jolla ei havaittu mitään vaikutuksia, oli yli 5 mg/kg/vrk (suurin tutkittu annos).

Teratogeenisiä vaikutuksia ei havaittu rotilla annoksen ollessa enintään 10 mg/kg eikä kaniineilla annoksen ollessa enintään 50 mg/kg. Emoon kohdistuvaa toksisuutta havaittiin molemmissa

tutkimuksissa. Altistus oli rotalla kuitenkin 1,8-kertainen ja kaniinilla 8-kertainen verrattuna AUC-arvosta mitattavaan altistukseen ihmisillä, joiden hydromorfoniansos on 32 mg/vrk. Kirjallisuudessa on kuitenkin viitteitä siitä, että hydromorfonin olisi teratogeeninen hiirellä annostasolla 5 mg/kg (15 mg/m²) ja hamsterilla annostasolla 19 mg/kg (118 mg/m²), mutta nämä altistukset olivat kuitenkin rotan osalta 0,7-kertaisia ja hamsterilla 5,5-kertaisia verrattuna AUC-arvosta mitattuun 32 mg:n hydromorfoniansoksen aikaansaamaan altistukseen ihmisellä.

Perinataali/postnataalitutkimuksissa ruumiinpaino ja absoluuttinen ja suhteellinen ruoan kulutus vähenivät 2 mg ja 5 mg/kg/vrk hydromorfonin F₀-ryhmissä tiineyden ja imetyksen aikana. Kuolleena syntyneiden ja syntymän jälkeen kuolleiden poikasten (F₁) määrä lisääntyi annostasolla 2 ja 5 mg/kg/vrk ja ruumiinpaino aleni imetyskauden aikana. Hedelmällisyydessä, parittelussa, oppimiskyvyssä, lyhyt- tai pitkäaikaisessa retentiossa ja vasteen alkamisessa ei havaittu tilastollisesti tai biologisesti merkitseviä eroja F₁-ryhmän eläimillä edes 5 mg/kg/vrk annoksilla. NOEL-taso kehittyvälle poikaselle tutkimuksessa oli 0,5 mg/kg/vrk hydromorfonia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Mikrokiteinen selluloosa
Laktoosi, vedetön

Kapselin kuori

Liivate
Natriumlauryylisulfaatti
Titaanidioksidi (E171)
Erytrosiini (E127)
Rautaoksidi (E172)

Painomuste

Shellakka
Rautaoksidi (E172)
Propyleeniglykoli

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Läpipainopakkaus, 28 ja 56 kapselia

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.
Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Mundipharma Oy
Rajatorpantie 41 B
01640 Vantaa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

1,3 mg: 12924
2,6 mg: 12925

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.3.1998/21.2.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.1.2009