

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, jonka vaikutus tunnetaan: Laktoosi, vedetön (ks. kohta 4.4)

Yksi Palladon 1,3 mg kapseli sisältää 39,35 mg laktoosia.

Yksi Palladon 2,6 mg kapseli sisältää 78,70 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova

Valmisteen kuvaus:

Liivatekapseli, joka sisältää valkoisia tai luonnonvalkoisia pallomaisia rakeita, joiden halkaisija on 0,85–1,40 mm. Kapseli on merkitty mustalla.

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

Palladon 2,6 mg kapseli on kirkas läpinäkyvä kapseli, jossa on punainen 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-depotkapselihoitoon 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 hydromorfonia 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 vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- 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.
- Paralyttinen ileus.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Huomattavin opioidien liialliseen käyttöön liittyvä riski on hengityslama. Käytössä tulee noudattaa varovaisuutta heikkokuntoisilla ja iäkkäillä potilailla sekä potilailla, joiden keuhkotoiminta 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).

Potilaat, jotka käyttävät tai ovat viimeisten kahden viikon aikana käyttäneet monoamiinioksidaasin estäjiä (MAO:n estäjiä), eivät saa käyttää Palladonia (ks. kohdat 4.3 ja 4.5). Palladonia tulee annostella varoen potilaille, jotka käyttävät bentsodiatsepiineja tai muita keskushermostoa lamaavia aineita (ks. kohta 4.5.).

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

Opioidien, mukaan lukien Palladonin, samanaikainen käyttö sedatiivisten lääkkeiden kuten bentsodiatsepiinien tai bentsodiatsepiinien kaltaisten lääkkeiden kanssa, saattaa johtaa sedaatioon, hengityslamaan, koomaan ja kuolemaan. Näiden riskien vuoksi opioidien ja sedatiivisten lääkkeiden samanaikainen käyttö tulisi tapahtua ainoastaan potilaille, joille vaihtoehtoinen hoito ei ole mahdollinen. Jos Palladon-valmistetta käytetään samanaikaisesti sedatiivisten lääkkeiden kanssa, tulee käyttää mahdollisimman alhaista annosta ja mahdollisimman lyhyttä ajanjaksoa.

Potilaita tulee seurata tarkkaan mahdollisten hengityslaman ja sedaation oireiden varalta. Tämän vuoksi on erittäin suositeltavaa kertoa näistä oireista potilaille ja heidän hoitajille jotta he voivat olla tietoisia näistä oireista (ks. kohta 4.5).

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 leikkaustoimenpiteeseen, 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.

Opioidit, kuten hydromorfonit, voivat vaikuttaa hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisakseliin tai hypotalamus-aivolisäke-sukupuolirauhasakseliin. Joitakin muutoksia, joita voidaan havaita, ovat seerumin prolaktiinipitoisuuden suureneminen ja plasman kortisoli- ja testosteronipitoisuuden pieneneminen. Kliiniset oireet voivat ilmetä hormonaalisina muutoksina.

Etenkin suuria annoksia käytettäessä voi esiintyä hyperalgesiaa, joka ei reagoi hydromorfonianoksen suurentamiseen. Tällöin tulee ehkä pienentää hydromorfonianosta tai siirtää 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 opioididiagonistien. Henkilöt, joilla on piileviä tai ilmeisiä riippuvuusongelmia, saattavat pyrkiä hankkimaan ja väärinkäyttämään hydromorfonia. Opioidikipuläläkkeiden 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 väärinkäyttäjiä.

Suun kautta otettavien lääkemuotojen 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 lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Hydromorfonin käyttö samanaikaisesti monoamiinioksidaasin estäjien (MAO:n estäjien) kanssa ja MAO-estäjähoitoon päättymistä seuraavien kahden viikon aikana on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Opioidien samanaikainen käyttö sedatiivisten lääkkeiden kuten bentsodiatsepiinien ja muiden bentsodiatsepiinien kaltaisten lääkkeiden kanssa voi johtaa sedaation, hengityslaman, 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, anksiolyytit, unilääkkeet, rauhoittavat lääkkeet, psykoosilääkkeet, anestesit (esim. barbituraatit), pahoinvointilääkkeet, masennuslääkkeet, fentiatsiinit ja alkoholi.

Alkoholi voi tehostaa Palladonin farmakodynaamisia vaikutuksia; samanaikaista käyttöä tulee välttää.

4.6 He delmällisyys, 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. Pitkäaikainen hydromorfonin käyttö raskauden aikana voi aiheuttaa vastasyntyneellä lapsella vieroitusoireita.

Imetys

Ei ole tiedossa, erittyykö hydromorfonit rintamaitoon ihmisellä. Hydromorfonin erittymistä maitoon ei

ole tutkittu eläimillä. Päätettäessä imetyksen ja Palladon-kapselihoidon jatkamisesta tai lopettamisesta on otettava huomioon imetyksen edut lapselle ja Palladon-hoidon edut äidille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Palladon-hoito voi heikentää ajokykyä ja koneidenkäyttökykyä.

4.8 Haittavaikutukset

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

Kuten muidenkin opioidien kohdalla, vakavin haittavaikutus on hengityslama.

Haittavaikutusten arviointi perustuu seuraaviin esiintymistiheyksiin:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Immuunijärjestelmä	
Tuntematon	Yliherkkyysoireet (mm. suun ja nielun turvotus), anafylaktiset reaktiot.

Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Yleinen	Ruokahaluttomuus.

Psyykkiset häiriöt	
Yleinen	Ahdistuneisuus, sekavuus, unettomuus.
Melko harvinainen	Kiihtyneisyys, masennus, euforinen mieliala, aistiharhat, painajaiset.
Tuntematon	Lääkeriippuvuus, dysforia.

Hermosto	
Hyvin yleinen	Huimaus, uneliaisuus.
Yleinen	Päänsärky.
Melko harvinainen	Myoklonus, vapina, parestesiat.
Harvinainen	Sedaatio, letargia.
Tuntematon	Kouristukset, dyskinesia, hyperalgesia (ks. kohta 4.4).

Silmät	
Melko harvinainen	Näköhäiriöt.
Tuntematon	Mioosi.

Sydän	
Harvinainen	Takykardia.

Verisuonisto	
Melko harvinainen	Hypotensio
Tuntematon	Ihon punoitus.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Melko harvinainen	Hengenahdistus.
Harvinainen	Hengityslama.

Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen	Ummetus, pahoinvointi.
Yleinen	Vatsakipu, suun kuivuus, oksentelu.
Melko harvinainen	Ripuli, makuaistin häiriöt.
Tuntematon	Paralyyttinen ileus.

Maksa ja sappi	
Melko harvinainen	Maksaentsyymiarvojen suureneminen.

Iho ja ihonalainen kudος	
Yleinen	Kutina, voimakas hikoilu.
Melko harvinainen	Ihottuma.
Tuntematon	Nokkosihottuma.

Munuaiset ja virtsatiet	
Melko harvinainen	Virtsaumpi.

Sukupuolielimet ja rinnat	
Melko harvinainen	Erektiohäiriöt.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Yleinen	Astenia.
Melko harvinainen	Vieroitusoireet, väsymys, huonovointisuus, ääreisosien turvotus.
Tuntematon	Lääketoleranssi, vastasyntyneen lapsen vieroitusoireet.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyötyhaittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Akuutin hydromorfoniyliannostuksen seurauksia voivat olla hengityslama, uneliaisuus, joka etenee horroksiseksi koomaksi tai aspiraatiokeuhkokuumeeksi, 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 ml: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 hengityslamaa.

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, antitussiivinen ja sedatiivinen. Vaikutus kohdistuu endogeenisten opioidien tapaan vaikuttavien aineiden opioidireseptoreihin keskushermostossa.

Umpieritys

Katso kohta 4.4.

Maksa ja sappi

Opioidit saattavat aiheuttaa sappispasmeja.

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 Farmakokineetiikka

Hydromorfonin imeytyy hyvin mahasuolikanavasta, mutta inaktivoituu ensikierron metaboliassa, niin että keskimääräinen biologinen hyötyosuus oraalisisä annostelussa on 32 % (vaihteluväli 17–62 %). Lyhytvaikutteisten Palladon-kapselien kerta-annoksen jälkeen, huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin tunnin kuluttua. Tämän jälkeen pitoisuudet plasmassa alenevat nopeasti puoliintumisaika 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 viimeksi mainitulla 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 kumuloitumista ei ole havaittu pitkäaikaishoidon aikana.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Karsinogeenisuus

Hydromorfonin ei ollut geenitoksinen bakteerien mutaatiokokeessa, ihmisen lymfosyyttien kromosomipoikkeavuuskokeessa *in vitro* eikä hiiren mikrotumatestissä *in vivo*. Hiiren lymfomatestissä saatiin kuitenkin positiivinen tulos, kun metaboliaa aktivoitiin. Samankaltaisia löydöksiä on ilmoitettu muiden opioidialgeettien käytön yhteydessä. Pitkäaikaisia karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty.

Lisääntymistoksisuus

Mitään urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen tai siittiöparametreihin kohdistuvia vaikutuksia ei ole havaittu rotilla.

Hydromorfonin ei ollut teratogeeninen tiineillä rotilla eikä kaneilla suun kautta annettuina annoksina elinten tärkeimmän kehityskauden aikana. Kirjallisuudessa on näyttöä teratogeenisuudesta hiirillä ja hamstereilla.

Pre- ja postnataalisissa tutkimuksissa rotilla havaittiin postnataalikauden varhaisvaiheessa poikaskuolleisuuden suurenemista ja painonnousun hidastumista. Samalla esiintyi emoon kohdistuvaa toksisuutta. Mitään vaikutuksia poikasten myöhempään kehitykseen tai lisääntymiseen ei havaittu.

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 Kesto aika

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 lääkevalmiste 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

3.3.2020