

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 pehmeän 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.

Potilaan siirtäminen parenteraalisesta hydromorfonista oraaliseen hydromorfooniin:

Potilaan siirtäminen parenteraalisesti annosteltavasta hydromorfonista oraalisesti annosteltavaan hydromorfooniin on tehtävä kunkin potilaan herkkyyden mukaan. Suun kautta annettavan hydromorfonin aloitusannosta ei pidä arvioida liian suureksi (katso tiedot biologisesta hyötyosuudesta oraaliosuudessa kohdasta 5.2).

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset

Käytössä tulee noudattaa varovaisuutta heikkokuntoisilla ja iäkkäillä potilailla sekä potilailla, joilla on

- keuhkotoiminta tai maksan tai munuaisten toiminta vaikeasti heikentynyt
- cor pulmonale
- uniapnea
- 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
- päähän vamma tai kallonsisäiset vauriot (aivopaineen suurenemisriskin vuoksi)
- ummetus.

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 potilailla, jotka käyttävät bentsodiatsepiineja tai muita keskushermostoa lamaavia aineita (ks. kohta 4.5.).

Hengityslama

Huomattavin opioidien liialliseen käyttöön liittyvä riski on hengityslama.

Unenaikaiset hengityshäiriöt

Opioidit voivat aiheuttaa unenaikaisia hengityshäiriöitä, kuten sentraalista uniapneaa (central sleep

apnoea, CSA) ja unenaikaista hypoksemiaa. Opioidien käyttö suurentaa sentraalisen uniapnean riskiä annoksesta riippuvalla tavalla (ks. kohta 4.8). Jos potilaalla esiintyy sentraalista uniapneaa, on harkittava opioidien kokonaisannoksen pienentämistä.

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 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 paralyttisen ileuksen riski. Jos paralyttistä ileusta epäillään tai sellainen ilmenee hoidon aikana, hoito tulee lopettaa.

Opioidit, kuten hydromorfonin, 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 hydromorfoninannoksen suurentamiseen. Tällöin tulee ehkä pienentää hydromorfoninannosta tai siirtyä käyttämään jotakin toista opioidia.

Toleranssi ja opioidien käyttöhäiriö (väärinkäyttö ja riippuvuus)

Opioidien toistuva käyttö voi aiheuttaa toleranssin kehittymistä ja fyysistä ja/tai psyykkistä riippuvuutta sekä opioidien käyttöhäiriötä (opioid use disorder, OUD).

Palladon-valmisteen väärinkäyttö tai tahallinen virheellinen käyttö voi johtaa yliannostukseen ja/tai kuolemaan. Opioidien käyttöhäiriön (OUD) kehittymisen riski on suurempi, jos potilaalla tai hänen perheessään (vanhemmilla tai sisaruksilla) on aiemmin esiintynyt pähteiden väärinkäyttöä (mukaan lukien alkoholin väärinkäyttöä), jos potilas tupakoi tai jos potilaalla on aiemmin esiintynyt muita mielenterveysongelmia (esim. vakavaa masennusta, ahdistuneisuutta tai persoonallisuushäiriötä).

Potilaita on seurattava päihdehävityksen käyttäytymisen havaitsemiseksi (esim. ennenaikaiset reseptin uusimispyynnöt). Tähän sisältyy myös samanaikaisesti käytettyjen opioidien ja psykoaktiivisten lääkkeiden (kuten bentsodiatsepiinien) tarkistus. Jos potilaalla esiintyy opioidien käyttöhäiriön merkkejä ja oireita, on harkittava riippuvuuden hoitoon erikoistuneen lääkärin konsultointia.

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 hydromorfonihoidon ei enää ole tarpeen, annosta tulee ehkä pienentää vähitellen vieroitusoireiden välttämiseksi.

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-estäjähoiton päättymistä seuraavien kahden viikon aikana on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Keskushermosto:

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.

Opioidien ja gabapentinioidien (gabapentiini ja pregabaliini) samanaikainen käyttö lisää opioidiyliannostuksen, hengityslaman ja kuoleman riskiä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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, erittykö hydromorfoni 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.

Hedelmällisyys

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja hydromorfonin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3).

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-kapselien 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 (ks. kohta 4.4), dysforia.

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

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	Paralyttinen ileus.

Maksa ja sappi	
Melko harvinainen	Maksaentsyymiarvojen suureneminen.

Iho ja ihonalainen kudos	
Yleinen	Kutina, voimakas hikoilu.

Melko harvinainen	Ihottuma.
Tuntematon	Nokkosihottuma.

Munuaiset ja virtsatiet	
Melko harvinainen	Virtsaumppi.

Sukupuolielimet ja rinnat	
Melko harvinainen	Erektiohäiriöt.

Yleisoreet 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 hyötyhaittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden 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 hydromorfonyliannostuksen 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 opioidiagonisti ilman antagonistivaikutusta. Farmakologinen vaikutus on lähinnä analgeettinen, anksiolyyttinen, antitussivälinen 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 oraaliosuudessa 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 kumulointia ei ole havaittu pitkäaikaishoidon aikana.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Karsinogeenisuus

Hydromorfonin ei ollut geenitoksinen bakteerien mutaatiokokeissa, ihmisen lymfosyyttien kromosomipoikkeavuuskokeissa *in vitro* eikä hiiren mikrotumatestissä *in vivo*. Hiiren lymfomatestissä saatiin kuitenkin positiivinen tulos, kun metaboliaa aktivoitiin. Samankaltaisia löydöksiä on ilmoitettu muiden opioidilääkkeiden 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 postnataalisessa tutkimuksessa 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 pakkaus koko

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

13.03.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Palladon 1,3 mg och 2,6 mg kapsel, hård

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Hydromorfonhydroklorid 1,3 mg och 2,6 mg

Hjälpämne med känd effekt: Laktos, vattenfri (se avsnitt 4.4)

1 Palladon 1,3 mg kapsel innehåller 39,35 mg laktos.

1 Palladon 2,6 mg kapsel innehåller 78,70 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, hård

Beskrivning av läkemedlet:

Gelatinkapslar som innehåller vita till benvita sfäriska pellets 0,85–1,40 mm i diameter. Kapslarna är märkta med svart.

Palladon 1,3 mg kapsel är en orangefärgad kapsel med klar genomskinlig överdel, kapseln märkt ”HNR 1.3”.

Palladon 2,6 mg kapsel är en orangefärgad kapsel med klar genomskinlig överdel, kapseln märkt ”HNR 2.6”.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Svår, långvarig smärta. Kortverkande Palladon är avsett för initiering av behandlingen och senare under behandling med långverkande Palladon-depotkapslar för behandling av genombrottssmärta och anpassning av dosen.

4.2 Dosering och administreringsätt

Kapslarna kan sväljas hela, eller vid behov kan kapslarna öppnas och granulaten blandas med mjuk föda, såsom yoghurt, och intas omedelbart därefter.

Vuxna och unga över 12 år:

Doseras med 4 timmars mellanrum. Dosen anpassas individuellt efter patientens tillstånd och med hänsyn till eventuell tidigare smärtbehandling.

1,3 mg hydromorfon har en analgetisk effekt motsvarande 10 mg morfinsulfat som ges peroralt.

Vanlig dos: Vanlig begynnedsdos till patienter som inte tidigare fått opioider är 1,3 mg var 4:e timme. Om patienten övergår till Palladon-kapslar från en annan opioid ska begynnedsdosen anpassas därefter. Vid ökande smärta ska dosen ökas tills önskad effekt uppnås.

Överföring av patienter från parenteralt till oralt administrerat hydromorfon:
Överföring av patienter från parenteralt administrerat hydromorfon till oralt administrerat hydromorfon ska styras av den individuella patientens känslighet. Den orala startdosen ska inte överskattas (för oral biotillgänglighet se avsnitt 5.2).

Barn:

Rekommenderas inte för barn under 12 år.

Äldre och patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion:

Tillräcklig effekt uppnås ofta med lägre dos än den normala dosen för vuxna är.. Dosen ska minskas gradvis vid avslutning av behandling som pågått länge.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Svår andningsdepression och hypoxi eller förhöjd koldioxidhalt i blodet.
- Svår kronisk obstruktiv lungsjukdom.
- Svår astma.
- Medvetslöshet.
- Akut magsmärta.
- Förhöjt inre tryck i skallen.
- Behandling med MAO-hämmare (monoaminoxidashämmare) samtidigt eller under de två senaste veckorna.
- Paralytiskt ileus.

4.4 Varningar och försiktighet

Försiktighet ska iakttas vid användning hos svaga eller äldre patienter samt patienter som har

- svårt nedsatt lungfunktion eller lever- eller njurfunktion
- cor pulmonale
- sömnapné
- nedsatt sköldkörtelfunktion
- toxisk psykos
- nedsatt binjurebarkfunktion (t.ex. Addisons sjukdom)
- förstora prostata
- någon sjukdom som orsakar kramper
- alkoholism
- delirium tremens
- bukspottkörtelinflammation
- lågt blodtryck förknippat med hypovolemi
- chock
- skallskada eller intrakraniella skador (risk för förhöjt hjärntryck)
- förstoppning.

Patienter som använder eller under de två senaste veckorna har använt monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) får inte använda Palladon (se avsnitt 4.3 och 4.5). Palladon ska doseras med försiktighet till patienter som behandlas med bensodiazepiner eller andra CNS-depressiva medel (se avsnitt 4.5).

Andningsdepression

Den allvarligaste risken vid opioidbehandling är andningsdepression.

Sömnrelaterade andningsstörningar

Opioider kan orsaka sömnrelaterade andningsstörningar såsom central sömnapné och sömnrelaterad hypoxemi. Risken för central sömnapné ökar med dosen (se avsnitt 4.8). Överväg att minska den totala

opioiddosen till patienter med central sömnapné.

Risker som förknippas med samtidig användning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller läkemedel liknande bensodiazepiner:

Samtidig användning av opioider, inklusive Palladon, med sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller läkemedel liknande bensodiazepiner kan leda till sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker ska samtidig användning av opioider och sedativa läkemedel endast ske hos patienter för vilka en alternativ behandling inte är möjlig. Om Palladon används samtidigt med sedativa läkemedel, ska möjligast låg dos användas och under möjligast kort tid.

Patienterna ska övervakas noga för eventuell andningsdepression och symptom på sedering. Det rekommenderas därför starkt att patienterna och deras vårdare informeras om dessa symptom, så att de är medvetna om dessa symptom (se avsnitt 4.5).

Försiktighet ska iakttas vid användning av Palladon-kapslar före en operation och under de första 24 timmarna efter operationen. Även efter detta ska stor försiktighet iakttas vid användningen av dem, särskilt om det är fråga om en operation i bukområdet.

Om patienten ska genomgå en kordotomioperation eller något annat smärtlindrande operativt ingrepp, ska Palladon-kapslar inte ges inom 4 timmar före operationen. Om användningen av Palladon-kapslar ska fortgå efter operationen, ska doseringen bestämmas på nytt efter operationen.

Palladon-kapslar ska inte användas om patienten löper risk för paralytisk ileus. Om paralytisk ileus misstänks eller den uppträder under behandlingen, ska behandlingen avslutas.

Opioider, såsom hydromorfon, kan påverka den hypotalamus-hypofys-binjureaxeln eller hypotalamus-hypofys-gonadalaxeln. Vissa förändringar som kan observeras är förhöjd serumprolaktinkoncentration och minskningar av kortisol- och testosteronkoncentrationerna i plasma. Kliniska symptom kan manifesteras sig som hormonella förändringar.

Framför allt vid användning av stora doser kan hyperalgesi uppträda, som inte reagerar på en ökning av hydromorfondosen. Dosminskning av hydromorfon eller byte av opioid kan härvid eventuellt behövas.

Tolerans och opioidbrukssyndrom (missbruk och beroende)

Tolerans, fysiskt och psykologiskt beroende och opioidbrukssyndrom kan utvecklas vid upprepad administrering av opioider.

Missbruk eller avsiktlig felanvändning av Palladon kan resultera i överdos och/eller dödsfall. Risken för att utveckla opioidbrukssyndrom är förhöjd hos patienter med en personlig anamnes eller familjeanamnes (föräldrar eller syskon) på drogberoende (inklusive alkoholberoende), hos patienter som använder tobak eller hos patienter med andra psykiska sjukdomar i anamnesen (t.ex. egentlig depression, ångest och personlighetsstörningar).

Patienterna ska övervakas för tecken på drogsökande beteende (t.ex. för tidiga önskemål om påfyllning). Detta inkluderar en genomgång av opioider och psykoaktiva läkemedel (såsom bensodiazepiner) som används samtidigt. Hos patienter med tecken och symptom på opioidbrukssyndrom ska konsultation med en beroendespecialist övervägas.

Patienten kan utveckla tolerans mot läkemedlet vid långvarig användning, vilket leder till att allt större doser krävs för att upprätthålla smärtkontroll. Långtidsanvändning av läkemedlet kan leda till fysiskt beroende och abstinenssymtom kan förekomma om behandlingen avbryts abrupt. Då behandling med hydromorfon inte mera behövs ska dosen eventuellt gradvis trappas ned för att undvika abstinenssymtom.

Missbruk av orala beredningsformer genom parenteral administration kan antagligen leda till allvarliga biverkningar, som kan vara dödliga.

Palladon-kapslarna innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig användning av hydromorfon med monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) och under två veckor efter att behandling med MAO-hämmare avslutats är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Centrala nervsystemet (CNS):

Samtidig användning av opioider med sedativa läkemedel, såsom bensodiazepiner eller läkemedel liknande bensodiazepiner, kan leda till ökad risk för sederig, andningsdepression, koma och död på grund av effekten av CNS-depressiva medel. På grund av detta ska dosen och behandlingstiden begränsas under den samtidiga behandlingen (se avsnitt 4.4). CNS-depressiva medel är till exempel andra opioider, anxiolytika, sömnmedel, lugnande medel, psykosläkemedel, anestetika (t.ex. barbiturater), antiemetika, antidepressiva, fentiaziner och alkohol.

Alkohol kan förstärka de farmakodynamiska effekterna hos Palladon; samtidig användning ska undvikas.

Samtidig användning av opioider och gabapentinoider (gabapentin och pregabalin) ökar risken för opioidöverdosering, andningsdepression och död.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Risken för människa är okänd. Palladon-kapslar ska inte användas under graviditet om inte användningen är absolut nödvändig. Långvarig användning av hydromorfon under graviditet kan leda till abstinenssymtom hos den nyfödda.

Amning

Uppgift saknas om hydromorfon passerar över i modersmjölk. Passage av hydromorfon över i mjölk har inte studerats i djur. Vid beslut att fortsätta eller avbryta amningen eller fortsätta eller avbryta behandlingen med Palladon-kapslar bör hänsyn tas till fördelarna med amningen för barnet och nyttan med Palladon-behandlingen för modern.

Fertilitet

Noga uppgifter saknas om användning av hydromorfon hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Palladon-behandlingen kan försvaga förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

De vanligaste biverkningarna är förstoppning, illamående och kräkningar. Förstoppning kan behandlas med lämpliga laxativa. Om illamående och kräkningar utgör ett problem kan Palladon-kapslar kombineras med antiemetika.

Såsom med andra opioider är andningsdepression den allvarligaste biverkningen.

Följande frekvenser utgör grunden för bedömningen av biverkningar:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

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

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

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

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Immunsystemet	
Ingen känd frekvens	Överkänslighet (bl.a. svalgsvullnad), anafylaktisk reaktion.
Metabolism och nutrition	
Vanliga	Minskad aptit.
Psykiska störningar	
Vanliga	Ångest, förvirring, sömnlöshet.
Mindre vanliga	Agitation, depression, euforisk sinnestämning, hallucinationer, mardrömmar.
Ingen känd frekvens	Läkemedelsberoende (se avsnitt 4.4), dysfori.
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga	Yrsel, somnolens.
Vanliga	Huvudvärk.
Mindre vanliga	Myoklonus, tremor, parestesi.
Sällsynta	Sedering, letargi.
Ingen känd frekvens	Konvulsioner, dyskinesi, hyperalgesi (se avsnitt 4.4), centralt sömnapné syndrom.
Ögon	
Mindre vanliga	Synstörning.
Ingen känd frekvens	Mios.
Hjärtat	
Sällsynta	Takykardi.
Blodkärl	
Mindre vanliga	Hypotension.
Ingen känd frekvens	Rodnad.
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Mindre vanliga	Andnöd.
Sällsynta	Andningsdepression.
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga	Förstoppning, illamående.
Vanliga	Buksmärtor, muntorrhet, kräkningar.
Mindre vanliga	Diarré; dysgeusi.
Ingen känd frekvens	Paralytisk ileus.
Lever och gallvägar	
Mindre vanliga	Förhöjda värden av leverenzymmer.
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga	Klåda, hyperhidros.
Mindre vanliga	Utslag.
Ingen känd frekvens	Urtikaria.
Njurar och urinvägar	
Mindre vanliga	Urinretention.

Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Mindre vanliga	Erektill dysfunktion.

Allmänna symptom och symptom vid administreringsstället	
Vanliga	Asteni.
Mindre vanliga	Abstinenssymptom, trötthet, sjukdomskänsla, perifert ödem.
Ingen känd frekvens	Läkemedelstolerans, neonatal abstinenssyndrom.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Följder av akut hydromorfonöverdosering kan vara andningsdepression, sömnhet som övergår till letargisk koma eller aspirationspneumoni, pupillförträngning, bradykardi, hypotension och död.

Behandling av överdosering:

Primärt ska luftvägarna hållas fria, andningen stödas eller mekanisk ventilation ordnas.

Blodcirkulationen ska vid behov stödas.

Vid massiv överdosering ska patienten ges 0,4–2 mg naloxon intravenöst. Vid behov kan detta upprepas med 2–3 minuters intervall eller kan patienten ges 2 mg naloxon i 500 ml koksaltlösning eller 5 % glukoslösning (0,004 mg/ml) som infusion.

Infusionshastigheten ska bestämmas på grundval av tidigare infusionshastighet för bolusdos och enligt patientens svar. Då naloxons verkningsstid är relativt kort ska patienten övervakas noga tills han/hon andas spontant. Palladon-kapslarna avger hydromorfon i upp till 12 timmar efter administrering. Detta ska beaktas vid behandling av överdosering.

I lindrigare överdoseringsfall ges 0,2 mg naloxon intravenöst. Efter detta kan vid behov tilläggsdoser på 0,1 mg ges med 2 minuters mellanrum.

Naloxon ska inte användas om inte en kliniskt betydande andningsdepression är förknippad med överdoseringen av hydromorfon.

Naloxon kan ges i muskeln eller subkutant om det inte kan administreras intravenöst.

Naloxon ska ges med försiktighet till patienter med känt eller misstänkt fysiskt beroende av hydromorfon. I dessa fall kan plötslig eller fullständig utsättning av opioideffekten orsaka akuta abstinenssymptom.

Magtömning kan vara nödvändig för att avlägsna icke absorberat läkemedel, särskilt då depotkapslar har använts.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Opioider, naturliga opiumalkaloider, ATC-kod: N02AA03

Hydromorfon är liksom morfin en opioidagonist utan antagonistaktivitet. Den farmakologiska verkan är närmast analgetisk, anxiolytisk, antitussiv och sedativ. Verkningsmekanismen involverar CNS-opioidreceptorer för endogena föreningar med opioidliknande aktivitet.

Endokrina systemet

Se avsnitt 4.4.

Lever och gallvägar

Opioiderna kan orsaka gallspasmer.

Andra farmakologiska verkningar

Resultat från *in vitro*- och djurförsök tyder på att naturliga opioider som morfin verkar på många sätt på olika komponenter i immunsystemet. Fyndens kliniska betydelse är okänd. Hydromorfon är en semisyntetisk opioid och det är inte klart om den har liknande immunologisk verkan som morfin.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Hydromorfon absorberas väl från mag-tarmkanalen men inaktiveras i första-passage-metabolism så att biotillgängligheten vid oral dosering i medeltal är 32 % (intervall 17–62 %). Efter en engångsdos av de snabbverkande Palladon-kapslarna uppnås maximal plasmakoncentration efter cirka en timme. Efter detta sjunker plasmakoncentrationerna snabbt med en halveringstid på 4 timmar. Elimineringens halveringstid i terminalskelet är 17 timmar.

Hydromorfon metaboliseras och utsöndras i urinen närmast i konjugerad form, men i mindre mängd även som oförändrat hydromorfin, dihydroisomorfin och dihydromorfin. Fastän de två sistnämnda substanserna antas ha naturlig analgetisk verkan, utsöndras de i urinen i endast mycket små mängder (1 % eller mindre av den administrerade dosen) och detta anses inte inverka på det totala farmakologiska svaret.

Steady state-undersökningar som gjorts med kort- och långverkande hydromorfon har visat att det inom ett brett dosintervall finns en statistiskt betydande lineär likvärdighet mellan dos och AUC. Icke-lineär ackumulering har inte observerats under långvarig behandling.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Karcinogenicitet

Hydromorfon var inte genotoxiskt i bakteriellt mutationstest, i kromosomaberrationstest *in vitro* hos humana lymfocyter och inte i mikronukleustest på mus *in vivo*. I muslymfomtest erhöles dock ett positivt resultat då metabolismen aktiverades. Liknande fynd har rapporterats i samband med användning av andra opioidanalgeter. Långvariga karcinogenicitetsstudier har inte utförts.

Reproduktionstoxicitet

Ingen påverkan på fertilitet eller spermaparametrar i han- och honråttor har iakttagits.

Hydromorfon var inte teratogent i dräktig råtta eller kanin vid doser som getts genom munnen under organens viktigaste utvecklingsperiod. Det finns belägg i litteraturen för teratogenicitet i mus och hamster.

I en pre- och postnatal studie på råttor iaktogs i ett tidigt skede av den postnatala perioden ökad dödlighet och fördröjning av viktökningen hos ungar. Samtidigt förekom toxicitet hos modern. Ingen inverkan på ungarnas senare utveckling eller reproduktion observerades.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapsels innehåll

Mikrokristallin cellulosa
Laktos, vattenfri

Kapsels skal

Gelatin
Natriumlaurilsulfat
Titandioxid (E171)
Erytrocin (E127)
Järnoxid (E172)

Trycksvärta

Shellack
Järnoxid (E172)
Propylenglykol

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackning 28 och 56 kapslar

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.
Ej använt läkemedel eller avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Mundipharma Oy
Råtorpsvägen 41 B
01640 Vanda

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

1,3 mg 12924
2,6 mg 12925

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

23.3.1998/21.2.2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

13.03.2023