

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Palladon® 1,3 mg Hartkapseln
Palladon® 2,6 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Palladon 1,3 mg Hartkapseln:
1 Hartkapsel enthält 1,3 mg Hydromorphonhydrochlorid
(entsprechend 1,16 mg Hydromorphon).

Palladon 2,6 mg Hartkapseln:
1 Hartkapsel enthält 2,6 mg Hydromorphonhydrochlorid
(entsprechend 2,32 mg Hydromorphon).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Palladon 1,3 mg Hartkapsel enthält 39,35 mg Lactose.

Jede Palladon 2,6 mg Hartkapsel enthält 78,70 mg Lactose.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Palladon 1,3 mg Hartkapseln

Hartgelatinekapseln mit klarem, ungefärbten Oberteil und opaque, orangem Unterteil, die weiße bis cremefarbene, kugelförmige Pellets enthalten. Die Kapseln sind mit „HNR 1.3“ beschriftet.

Palladon 2,6 mg Hartkapseln

Hartgelatinekapseln mit opaque, rotem Oberteil und klarem, ungefärbten Unterteil, die weiße bis cremefarbene, kugelförmige Pellets enthalten. Die Kapseln sind mit „HNR 2.6“ beschriftet.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Linderung starker Schmerzen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Art der Anwendung
Zum Einnehmen.

Die Kapseln können im Ganzen geschluckt oder sie können geöffnet und ihr Inhalt auf kalte, weiche Nahrung gestreut werden.

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahre

Die Dosierung hängt ab von der Stärke der Schmerzen und dem vorangegangenen Analgetikabedarf des Patienten.

1,3 mg Hydromorphonhydrochlorid haben eine vergleichbare Wirksamkeit wie 10 mg oral gegebenes Morphinsulfat. 2,6 mg Hydromorphonhydrochlorid haben eine vergleichbare Wirksamkeit wie 20 mg oral gegebenes Morphinsulfat.

1,3 mg und 2,6 mg Kapseln sind erhältlich.

Die Behandlung sollte normalerweise mit einer Dosierung von 1,3 mg oder 2,6 mg Hydromorphonhydrochlorid alle 4 Stunden begonnen werden.

Zunehmende Schmerzen machen höhere Hydromorphon-Dosierungen erforderlich. Der gewünschte Effekt wird erzielt, indem 1,3 mg oder 2,6 mg Kapseln allein oder in Kombination mit retardiert freisetzen Hydromorphon-Produkten angewendet werden.

Ältere Patienten

Wie bei Erwachsenen sollte bei älteren Patienten die Dosis von Palladon Kapseln schrittweise gesteigert werden, bis eine angemessene Analgesie erreicht ist. Eventuell können bei älteren Menschen bereits niedrigere Dosen zur Schmerzlinderung ausreichend sein.

Kinder und Jugendliche

Palladon Kapseln werden für Kinder unter 12 Jahren nicht empfohlen.

Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen

Diese Patienten benötigen möglicherweise niedrigere Dosen als andere Patientengruppen, um eine ausreichende Schmerzlinderung zu erreichen. Sie sollen vorsichtig entsprechend der Wirkung eingestellt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Hydromorphon oder einen der im Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Schwere Atemdepression mit Hypoxie und/oder Hyperkapnie, schwere chronisch obstruktive Atemwegserkrankung, Koma, akutes Abdomen, paralytischer Ileus, gleichzeitige Gabe von Monoaminoxidasehemmern oder wenn diese innerhalb der letzten 14 Tage abgesetzt wurden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine Atemdepression ist die bedeutsamste Gefährdung einer Opioidüberdosierung. Vorsicht bei der Anwendung ist geboten bei opioidabhängigen Patienten, bei Patienten mit Kopfverletzungen (wegen des Risikos eines erhöhten Hirndrucks), Krampfleiden, Alkoholismus, Delirium tremens, toxischer Psychose, Hypotonie bei Hypovolämie, Bewusstseinsstörungen, Gallenwegserkrankungen, Gallen- oder Nierenkolik, Pankreatitis, obstruktive und entzündliche Darmerkrankungen, Prostatahypertrophie, Nebennierenrindeninsuffizienz (z.B. Morbus Addison), Hypothyreose, chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung, verminderter Atemreserve, bei geschwächten älteren Patienten und bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nieren- oder Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.2). Bei allen vorgenannten Patienten kann eine niedrigere Dosierung ratsam sein.

Bei längerfristiger Anwendung von Palladon Kapseln kann es zur Entwicklung einer Toleranz mit der Erfordernis höherer Dosen zum Erzielen des erwünschten analgetischen Effektes kommen. Eine Kreuztoleranz zu anderen Opioiden kann bestehen. Die chronische Anwendung von Palladon Kapseln kann zu physischer Abhängigkeit führen, und bei abrupter Beendigung der Therapie kann ein Entzugssyndrom auftreten.

Wenn die Therapie mit Hydromorphon nicht mehr länger erforderlich ist, kann es ratsam sein, die Tagesdosis allmählich zu reduzieren, um das Auftreten der Symptome eines Entzugssyndroms zu vermeiden.

Hydromorphon besitzt ähnlich wie andere starke Opiode ein Missbrauchspotenzial. Hydromorphon kann daher von Personen mit latenten oder manifesten Suchterkrankungen bewusst missbraucht werden. Eine psychische Abhängigkeit (Arzneimittelsucht) kann sich nach Gabe opioidhaltiger Analgetika wie Palladon Kapseln entwickeln. Daher sind Palladon Kapseln bei anamnestischem Alkohol- oder Arzneimittelmissbrauch nur mit besonderer Vorsicht zu verordnen.

Palladon Kapseln sind für die orale Einnahme bestimmt. Eine missbräuchliche parenterale Verabreichung von Palladon Kapseln kann zu schwerwiegenden, potentiell letalen unerwünschten Ereignissen führen.

Hyperalgesie, die nicht auf eine weitere Dosiserhöhung von Hydromorphon anspricht, kann insbesondere bei hoher Dosierung auftreten. Eine Dosisreduktion oder der Wechsel zu einem anderen Opioid kann erforderlich sein.

Palladon Kapseln sollten nicht eingesetzt werden, wenn die Möglichkeit besteht, dass ein paralytischer Ileus auftritt. Sollte ein paralytischer Ileus vermutet werden oder während der Behandlung auftreten, so muss die Behandlung mit Hydromorphon sofort abgebrochen werden.

Palladon Kapseln sollten präoperativ und in den ersten 24 Stunden nach einer Operation nur vorsichtig verwendet werden. Danach sollten Palladon Kapseln insbesondere nach abdominalen Eingriffen mit Vorsicht angewendet werden.

Patienten, die einer anderen zusätzlichen Schmerztherapie (z.B. Operation, Plexusblockade) unterzogen werden, sollten vier Stunden vor dem Eingriff kein Hydromorphon mehr erhalten. Falls eine Weiterbehandlung mit Palladon indiziert ist, sollte die Dosierung postoperativ den neuen Erfordernissen entsprechend eingestellt werden.

Es ist zu beachten, dass Patienten nach erfolgter Einstellung (Titration) auf wirksame Dosen eines bestimmten Opioids nicht ohne ärztliche Beurteilung und sorgfältige bedarfsorientierte Neueinstellung auf ein anderes Opioid umgestellt werden sollten. Andernfalls ist eine kontinuierliche, analgetische Wirkung nicht gewährleistet.

Patienten mit der seltenen, erbten Galaktoseintoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption sollten Palladon Kapseln nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Zentralwirksame Arzneimittel wie Tranquillizer, Anästhetika wie z.B. Barbiturate, Hypnotika und Sedativa, Neuroleptika, Antidepressiva, Antiemetika, Antihistaminika und andere Opiode oder Alkohol können die

ZNS dämpfenden Effekte beider Arzneimittel, beispielsweise Sedierung, Atemdepression etc. verstärken.

Die gleichzeitige Anwendung von Hydromorphon und Monoaminoxidasehemmern oder die Gabe von Hydromorphon innerhalb von 14 Tagen nach Absetzen von Monoaminoxidasehemmern ist zu vermeiden.

Gezielte Studien zu Wechselwirkungen von Palladon Kapseln mit anderen Arzneistoffen sind nicht durchgeführt worden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Die Anwendung von Palladon Kapseln während der Schwangerschaft und Stillzeit wird nicht empfohlen.

Schwangerschaft

Es sind keine klinischen Daten zur Anwendung beim Menschen während der Schwangerschaft verfügbar.

Tierstudien wiesen nach Dosierungen, die zu einer höheren Exposition führten als beim Menschen zu erwarten ist, keine teratogenen Wirkungen auf (siehe Abschnitt 5.3). Bei oraler Gabe von 5 mg/kg/Tag haben Tierstudien keine Auswirkungen auf die Fertilität und Reproduktionsfähigkeit gezeigt. Perinatale Toxizität war bei Ratten, die mit 2 und 5 mg/kg/Tag behandelt wurden, zu beobachten.

Palladon Kapseln sollten während der Schwangerschaft und während der Geburt wegen verminderter Uteruskontraktilität und der Gefahr einer Atemdepression beim Neugeborenen nicht eingenommen werden. Eine chronische Einnahme während der Schwangerschaft kann zu Entzugerscheinungen beim Neugeborenen führen.

Stillzeit

Es sind keine Daten zur Anwendung von Hydromorphon während der Stillzeit verfügbar. Palladon Kapseln sollten deshalb von stillenden Müttern nicht eingenommen werden; wenn die Einnahme erforderlich ist, sollte abgestillt werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Hydromorphon kann die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, beeinträchtigen. Dies ist insbesondere zu Beginn einer Hydromorphon-Therapie, nach Dosiserhöhung oder Präparatewechsel sowie beim Zusammenwirken von Hydromorphon mit Alkohol oder anderen ZNS dämpfenden Substanzen zu erwarten. Bei einer stabilen Therapie sind Beschränkungen nicht zwangsläufig erforderlich. Deshalb sollten Patienten mit ihrem behandelnden Arzt besprechen, ob sie Auto fahren oder Maschinen bedienen dürfen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig	≥ 1/10
Häufig	≥ 1/100 bis < 1/10
Gelegentlich	≥ 1/1.000 bis < 1/100

Selten	≥ 1/10.000 bis < 1/1.000
Sehr selten	< 1/10.000
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Erkrankungen des Immunsystems

Nicht bekannt: Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Schwellungen im Bereich des Oropharynx), anaphylaktische Reaktionen

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Appetitabnahme

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Angstzustände, Verwirrtheit, Schlaflosigkeit

Gelegentlich: Agitiertheit, Depression, Euphorie, Halluzinationen, Alpträume

Selten: Aggression

Nicht bekannt: Abhängigkeit, Dysphorie

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Schwindel, Somnolenz

Häufig: Kopfschmerzen

Gelegentlich: Tremor, Myoklonus, Parästhesie

Selten: Sedierung, Lethargie

Nicht bekannt: Krampfanfälle, Dyskinesie, Hyperalgesie (siehe Abschnitt 4.4)

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Sehstörung

Nicht bekannt: Miosis

Herzerkrankungen

Selten: Tachykardie, Bradykardie, Palpitationen

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Hypotonie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Dyspnoe

Selten: Atemdepression, Bronchospasmus

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Sehr häufig: Obstipation, Übelkeit

Häufig: Bauchschmerzen, Mundtrockenheit, Erbrechen

Gelegentlich: Dyspepsie, Diarrhoe, Geschmacksstörungen

Nicht bekannt: paralytischer Ileus

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Erhöhung leberspezifischer Enzyme

Selten: Erhöhung von Pankreasenzymen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Pruritus, Schwitzen

Gelegentlich: Hautausschlag

Selten: Rötung des Gesichts

Nicht bekannt: Urtikaria

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: verstärkter Harndrang

Gelegentlich: Harnverhalten

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: verminderte Libido, Erektionsstörungen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Asthenie

Gelegentlich: Entzugerscheinungen*, Fatigue, Malaise, periphere Ödeme

Nicht bekannt: Toleranz

* Entzugerscheinungen können auftreten und sich in Symptomen wie gesteigerter Erregbarkeit, Angstzuständen, Nervosität, Schlaflosigkeit, Hyperkinesie, Tremor und gastrointestinalen Symptomen äußern.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Hydromorphonvergiftung und Überdosierung sind Miosis, Bradykardie, Atemdepression, Hypotonie, fortschreitende Somnolenz bis hin zu Stupor und Koma. In schwereren Fällen können Kreislaufversagen und vertieftes Koma unter Umständen mit letalem Ausgang auftreten.

Bei bewussten Patienten mit Atemstillstand sind Intubation und künstliche Beatmung erforderlich.

Es sollten 0,8 mg Naloxon intravenös verabreicht werden. Gegebenenfalls ist die Gabe in Abständen von 2–3 Minuten zu wiederholen oder mittels einer Infusion von 2 mg in 500 ml isotonischer Natriumchloridlösung oder 5%iger Glukoselösung (0,004 mg/ml) zu verabreichen. Die Geschwindigkeit der Infusion sollte auf die zuvor verabreichte Bolus-Dosierung und die Reaktion des Patienten abgestimmt sein. Die Atmung ist gegebenenfalls mittels künstlicher Beatmung zu unterstützen. Der Flüssigkeitshaushalt und die Elektrolytspiegel sind aufrecht zu erhalten.

Strenge Überwachung (mindestens 24 Stunden) ist notwendig, da die Wirkung des Opiatantagonisten kürzer ist als die des Hydromorphons, so dass mit einem erneuten Auftreten der Überdosierungssymptome wie z.B. Ateminsuffizienz gerechnet werden muss.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Opioid-Analgetikum; natürliches Opium-Alkaloid

ATC-Code: N02A A03.

Wie Morphin ist Hydromorphon ein μ 1-selektiver, reiner Opioid-Agonist. Die pharmazeutischen Wirkungen von Hydromorphon und Morphin unterscheiden sich nicht signifikant. Hydromorphon und verwandte Opiode wirken hauptsächlich auf das zen-

trale Nervensystem und den Darm. Die Wirkungen sind vornehmlich analgetisch, anxiolytisch, antitussiv und sedativ. Darüber hinaus können Stimmungsveränderungen, Atemdepression, verminderte gastrointestinale Motilität, Übelkeit, Erbrechen und Veränderungen des endokrinen und autonomen Nervensystems auftreten.

Opiode können Gallenkoliken induzieren.

Klinische Langzeituntersuchungen mit Palladon Kapseln liegen nicht vor.

Opiode können die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren- oder -Gonaden-Achsen beeinflussen. Zu den Veränderungen, die beobachtet werden können, zählen ein Anstieg des Prolaktin im Serum und eine Abnahme von Kortisol und Testosteron im Plasma. Eine Manifestation klinischer Symptome aufgrund dieser Hormonveränderungen kann möglich sein.

Präklinische Studien zeigen unterschiedliche Effekte von Opioiden auf Komponenten des Immunsystems. Die klinische Bedeutung dieser Befunde ist nicht bekannt. Ob Hydromorphon als semisynthetisches Opioid immunologische Effekte ähnlich wie natürliche Opium-Alkaloide besitzt, ist ebenfalls nicht bekannt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Hydromorphon wird im Gastrointestinaltrakt resorbiert und unterliegt einer präsystemischen Elimination, was zu einer mittleren, oralen Bioverfügbarkeit von 32 % (Streubreite 17–62 %) führt. Es wird metabolisiert und über den Urin hauptsächlich als konjugiertes Hydromorphon, Dihydrosomorphin und Dihydromorphon ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Reproduktions- und Entwicklungstoxikologie

An Ratten, die oral 5 mg/kg/Tag erhielten (30 mg/m²/Tag, was 1,4-fach höher ist, als die für den Menschen nach Körperoberfläche errechnete, zu erwartende Dosis), wurden keine Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität oder die Eigenschaften der Spermien beobachtet.

Hydromorphon, welches oral während der Hauptentwicklungszeit der Organe gegeben wurde, war weder in schwangeren Ratten noch in Kaninchen teratogen. Eine Beeinträchtigung der fetalen Entwicklung ergab sich in Kaninchen bei einer Dosis von 50 mg/kg (der No-Effect-Level für Entwicklungsparameter lag bei einer Dosis von 25 mg/kg oder 380 mg/m² mit einer Exposition (AUC), die ungefähr dem 4fachen der beim Menschen zu erwartenden entspricht). Ratten, die oral mit Hydromorphon 10 mg/kg (308 mg/m² mit einer AUC, die ungefähr dem 1,8-fachen der für Menschen erwarteten entspricht) behandelt wurden, zeigten keine fetale Schädigung.

In der Literatur gibt es Belege für die teratogene Wirkung von Hydromorphon bei Mäusen und Hamstern.

Eine prä- und eine postnatale Studie an Ratten zeigte eine erhöhte Mortalität von Rattenbabys (F1) bei einer Dosis von 2 und

5 mg/kg/Tag an und eine reduzierte Zunahme des Körpergewichts in der früheren postnatalen Phase, was mit der mütterlichen Intoxikation in Verbindung steht.

Es wurden keine Auswirkungen auf die weitere Entwicklung oder Reproduktionsfähigkeit beobachtet.

Karzinogenität

Hydromorphon war in einem bakteriellen Mutationstest, im *in-vitro* Human-Lymphocyte-Chromosome-Abberation-Assay und im *in-vivo* Maus-Mikronukleus-Assay nicht genotoxisch. Positive Ergebnisse wurden jedoch im Maus-Lymphoma-Assay unter den Bedingungen metabolischer Aktivierung beobachtet. Ähnliche Befunde wurden für andere Opioidanalgetika berichtet.

Langzeitstudien zur Kanzerogenität wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:

Mikrokristalline Cellulose, Lactose

Kapselhülle:

Gelatine, Erythrosin (E 127), Eisen (III)-hydroxid-oxid × H₂O (E 172), Titandioxid (E 171), Natriumdodecylsulfat

Schwarze Drucktinte:

Schellack, Eisen(II,III)-oxid (E 172), Propylenglycol.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PvDC-Blisterverpackungen mit Aluminium-Rückfolie mit 20, 30, 50, 60 oder 100 Hartkapseln.

Klinikpackungen mit 100 (10 × 10) Hartkapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine speziellen Hinweise.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Mundipharma GmbH
Mundipharmastraße 2
65549 Limburg
Telefon: (0 64 31) 701-0
Telefax: (0 64 31) 7 42 72

8. ZULASSUNGNUMMERN

Palladon 1,3 mg Hartkapseln: 59112.00.00
Palladon 2.6 mg Hartkapseln: 59112.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
05 April 2004

Datum der Verlängerung der Zulassung:
05 April 2009

10. STAND DER INFORMATION

September 2014

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS

Verschreibungspflichtig

Betäubungsmittel

Weitere Angaben:

Mundipharma Service für Fragen zum Präparat und zur Therapie:

- Gebührenfreie Info-Line: (0800) 855 11 11
- E-Mail: medinfo@mundipharma.de
- Internet: <http://www.mundipharma.de>

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt