1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Palladon 1,3 mg Hartkapseln

Gelatine-Hartkapseln mit durchsichtigem, ungefärbten Oberteil und opaque-orangefarbenem Unterteil, die weiße bis cremefarbene, kugelförmige Pellets enthalten. Die Kapseln sind mit „HNR 1.3“ beschriftet.

Palladon 2,6 mg Hartkapseln

Gelatine-Hartkapseln mit durchsichtigem, ungefärbten Unterteil und opaque-rotem Oberteil, 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

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren
Die Dosierung hängt ab von der Stärke der Schmerzen und dem vorangegangenen Analgetikabedarf des Patienten.

Die Wirksamkeit von 1,3 mg Hydromorphonhydrochlorid entspricht der von 10 mg oral gegebenem Morphinsulfat. Die Wirksamkeit von 2,6 mg Hydromorphonhydrochlorid entspricht der von 20 mg oral gegebenem Morphinsulfat.

Es sind Kapseln in den Stärken 1,3 mg und 2,6 mg 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. Um die gewünschte Schmerzlinderung zu erzielen, werden 1,3 mg oder 2,6 mg Kapseln allein oder in Kombination mit retardiert freisetzenden Hydromorphon-haltigen Arzneimitteln angewendet.

Umstellung von Patienten von parenteraler Anwendung zu einer oralen Einnahme von Hydromorphon
Werden Patienten von einer parenteralen auf eine orale Hydromorphontherapie umgestellt, sollte sich nach der individuell unterschiedlichen Empfindlichkeit der Patienten gerichtet werden. Die orale Anfangsdosis darf nicht überschätzt werden (zur oralen Bioverfügbarkeit siehe Abschnitt 5.2).

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 Schmerzstillung ausreichend sein.

Kinder und Jugendliche
Palladon Kapseln werden für Kinder unter 12 Jahren nicht empfohlen.

Patienten mit Nieren- und/oder Leberfunktionsstörungen
Diese Patienten benötigen möglicherweise niedrigere Dosen als andere Patientengruppen, um eine ausreichende Schmerzstillung zu erreichen. Sie sollen vorsichtig entsprechend der Wirkung eingestellt werden.

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

Behandlungsziele und Abbruch
Vor Einleitung der Behandlung mit Palladon Kapseln sollten eine Behandlungsstrategie, einschließlich Behandlungsdauer und Behandlungszielen, sowie ein Plan für das Behandlungsende gemeinsam mit dem Patienten und in Übereinstimmung mit den Leitlinien zur Schmerzbehandlung vereinbart werden. Während der Behandlung sollte ein häufiger Kontakt zwischen Arzt und Patient stattfinden, um die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Behandlung zu beurteilen, die Beendigung der Behandlung in Erwägung zu ziehen und die Dosis bei Bedarf anzupassen. Wenn ein Patient die Hydromorphon-Therapie nicht mehr benötigt, kann es ratsam sein, die Dosis schrittweise zu reduzieren, um Entzugserscheinungen zu vermeiden. Bei fehlender adäquater Schmerzkontrolle sollte die Möglichkeit einer Hyperalgesie, einer Gewöhnung (Toleranz) und einer Progression der zugrundeliegenden Erkrankung in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Behandlungsdauer:
Hydromorphon sollte nicht länger als notwendig angewendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- schwere Atemdepression mit Hypoxie und/oder Hyperkapnie
- schwere chronisch obstruktive Atemwegserkrankung
- schweres Bronchialasthma
- 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 das Hauptrisiko einer Opioidüberdosierung.

Vorsicht bei der Anwendung ist geboten bei:
- schwer beeinträchtigter Atemfunktion
- Schlaf-Apnoe
- gleichzeitiger Anwendung von anderen zentraldämpfend wirkenden Arzneimitteln (siehe unten und Abschnitt 4.5)
- Opioid-Toleranz, physischer Abhängigkeit oder Entzugserscheinungen (siehe unten)
- chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung
- verminderter Atemreserve
- psychischer Abhängigkeit (Arzneimittelsucht), Missbrauchsprofil und Vorgeschichte von Drogen- und/oder Alkoholmissbrauch (siehe unten)
- älteren und geschwächten Patienten
- Kopfverletzungen, Hirnverletzungen (intrakranielle Läsionen) oder erhöhtem Hirndruck, Bewusstseinsstörungen unklaren Ursprungs (wegen des Risikos eines erhöhten Hirndrucks durch Opioide)
- Hypotonie bei Hypovolämie
- Pankreatitis
- Hypothyreose
- toxischer Psychose
- Prostatahypertrophie
- Gallenwegserkrankungen
- Gallen- oder Nierenkolik
- Nebennierenrindeninsuffizienz (z. B. Morbus Addison)
- schwerer Beeinträchtigung der Nieren- oder Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.2)
- Alkoholismus
- Delirium tremens
- Krampfleiden
- bestehende Obstipation
- obstruktiven oder entzündlichen Darmerkrankungen

Bei Patienten, bei denen Vorsicht geboten ist, kann eine niedrigere Dosierung ratsam sein.

Schlafbezogene Atemstörungen
Opioide können schlafbezogene Atemstörungen, einschließlich zentraler Schlafapnoe und schlafbezogener Hypoxämie, verursachen. Die Anwendung von Opioiden geht mit einer dosisabhängigen Erhöhung des Risikos für eine zentrale Schafapnoe einher (siehe Abschnitt 4.8).
Bei Patienten mit zentraler Schlafapnoe sollte eine Verringerung der Opioidgesamtdosis in Betracht gezogen werden.

Risiken einer gleichzeitigen Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder vergleichbaren Arzneimitteln:
Die gleichzeitige Anwendung von Hydromorphon und sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder vergleichbaren Arzneimitteln kann zu tiefer Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verordnung mit diesen sedierenden Arzneimitteln nur bei den Patienten angebracht, für die es keine alternativen Behandlungs-

möglichkeiten gibt. Wenn dennoch eine gleichzeitige Verordnung von Palladon zusammen mit Sedativa für notwendig erachtet wird, sollte die niedrigste wirksame Dosis angewendet werden und die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein.
Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Atemdepression und Sedierung überwacht werden. In diesem Zusammenhang wird dringend empfohlen, Patienten und ihre Bezugspersonen über diese Symptome zu informieren (siehe Abschnitt 4.5).

Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit):
Bei wiederholter Anwendung von Opioiden wie Hydromorphon können sich eine Toleranz sowie eine physische und/oder psychische Abhängigkeit entwickeln.

Die wiederholte Anwendung von Palladon Kapseln kann zu einer Opioidgebrauchsstörung führen. Eine höhere Dosis und längere Dauer der Opioidbehandlung können das Risiko erhöhen, eine Opioidgebrauchsstörung zu entwickeln. Durch Missbrauch oder absichtliche Falschanwendung von Palladon Kapseln kann es zu einer Überdosierung und/oder zum Tod kommen. Das Risiko, eine Opioidgebrauchsstörung zu entwickeln, ist bei Patienten mit einer Substanzgebrauchsstörung (einschließlich Alkoholgebrauchsstörung) in der persönlichen oder familiären Vorgeschichte (Eltern oder Geschwister), bei Rauchern oder bei Patienten mit anderen psychischen Erkrankungen in der persönlichen Vorgeschichte (z. B. Major Depression, Angststörungen und Persönlichkeitsstörungen) erhöht.

Vor Beginn der Behandlung mit Palladon Kapseln und während der Behandlung sollten die Behandlungsziele und ein Plan für die Beendigung der Behandlung mit dem Patienten vereinbart werden (siehe Abschnitt 4.2). Vor und während der Behandlung sollte der Patient außerdem über die Risiken und Anzeichen einer Opioidgebrauchsstörung aufgeklärt werden. Den Patienten sollte geraten werden, sich bei Auftreten dieser Anzeichen mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen.

Die Patienten müssen auf Anzeichen eines Suchtverhaltens (drug-seeking behaviour) überwacht werden (z. B. zu frühes Nachfragen nach Folgerezepten). Hierzu gehört auch die Überprüfung der gleichzeitigen Anwendung von Opioiden und psychoaktiven Arzneimitteln (wie Benzodiazepinen). Bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Opioidgebrauchsstörung sollte die Konsultation eines Suchtspezialisten in Betracht gezogen werden.
Bei längerfristiger Anwendung von Palladon kann es zur Entwicklung einer Toleranz mit der Notwendigkeit höherer Dosen zum Erzielen des erwünschten analgetischen Effektes kommen. Es kann eine Kreuztoleranz zu anderen Opioiden bestehen. Die chronische Anwendung von Palladon 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.

Palladon Kapseln sind für die orale Einnahme bestimmt. Eine missbräuchliche parenterale Anwendung von oralen Darreichungsformen kann zu schwerwiegenden, potenziell letalen unerwünschten Ereignissen führen.
Palladon sollte nicht angewendet 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 sollte präoperativ und in den ersten 24 Stunden nach einer Operation nur vorsichtig angewendet werden. Danach sollte es insbesondere nach abdominalen Eingriffen mit Vorsicht angewendet werden.

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

Es ist zu beachten, dass Patienten nach erfolgter Einstellung 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.

Opioide wie Hydromorphonhydrochlorid können die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren- oder -Gonaden-Achsen beeinflussen. Zu den möglichen Veränderungen zählen ein Anstieg des Prolaktin im Serum und eine Abnahme von Kortisol und Testosteron im Plasma. Auf Grundlage dieser Hormonveränderungen können sich klinische Symptome manifestieren.

Bei der Behandlung von Patienten mit vorbestehender Obstipation sollte Vorsicht angewendet werden. Eventuell kommt eine angepasste abführende Behandlung in Betracht.

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.

Die Anwendung von Palladon kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Palladon enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 1 ml, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Palladon enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glukose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Zentralnervensystem (ZNS):
Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden zusammen mit sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder vergleichbaren Arzneimitteln erhöht das Risiko von Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund einer additiven ZNS-dämpfenden Wirkung. Die Dosis und Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollten begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.4). Zu den Arzneimitteln, die das Zentralnervensystem (ZNS) beeinflussen, zählen unter anderem andere Opioide, Anxiolytika, Hypnotika und Sedativa (einschließlich Benzodiazepinen), Antipsychotika, Anästhetika wie z. B. Barbiturate, Antidepressiva, Antiemetika, Antihistaminika, Phenothiazine und Alkohol.

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden und Gabapentinoiden (Gabapentin und Pregabalin) erhöht das Risiko für Opioid-Überdosierung, Atemdepression und Tod.

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 mit anderen Wirkstoffen sind nicht durchgeführt worden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

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

Tierexperimentelle Studien zeigten keine teratogenen Wirkungen bei Dosen, die zu einer Wirkstoffexposition führen, die über der beim Menschen erwarteten Exposition liegt (siehe Abschnitt 5.3).

Palladon sollte während der Schwangerschaft und während der Geburt wegen verminderter Uteruskontraktilität und der Gefahr einer Atemdepression beim Neugeborenen nicht eingenommen werden. Eine chronische Einnahme von Hydromorphon während der Schwangerschaft kann zu einem Entzugssyndrom beim Neugeborenen führen.

Stillzeit
Es liegen keine Daten zur Anwendung von Hydromorphon während der Stillzeit vor. Deshalb sollte Palladon von stillenden Müttern nicht eingenommen werden; wenn die Einnahme erforderlich ist, sollte abgestillt werden.

Fertilität
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.

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

Hydromorphon kann die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Dies ist insbesondere zu Beginn einer Therapie mit Hydromorphon, 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 ein Fahrzeug führen 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: Überempfindlichkeit (einschließlich Schwellungen im Bereich des Oropharynx), anaphylaktische Reaktionen

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Häufig: Appetitabnahme

Psychiatrische Erkrankungen
Häufig: Angstzustände, Verwirrtheit, Schlaflosigkeit
Gelegentlich: Agitiertheit, Depression, Euphorie, Halluzinationen, Albträume
Selten: Aggression
Nicht bekannt: Abhängigkeit (siehe Abschnitt 4.4), Dysphorie

Erkrankungen des Nervensystems
Sehr häufig: Schwindel, Somnolenz
Häufig: Kopfschmerzen
Gelegentlich: Tremor, Myoklonus, Parästhesie
Selten: Sedierung, Lethargie
Nicht bekannt: Krampfanfälle, Dyskinesie, Hyperalgesie, Zentrales Schlafapnoe-Syndrom (siehe Abschnitt 4.4)

Augenerkrankungen
Gelegentlich: Sehstörung
Nicht bekannt: Miosis

Herzerkrankungen
Selten: Tachykardie, Bradykardie, Palpitationen

Gefäßerkrankungen
Gelegentlich: Hypotonie
Nicht bekannt: Hitzegefühl

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
Gelegentlich: Dyspnoe
Selten: Atemdepression, Bronchospasmus

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
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
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: Entzugserscheinungen*, Ermüdung, Unwohlsein, periphere Ödeme
Nicht bekannt: Toleranz, Arzneimittelentzugssyndrom beim Neugeborenen

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

Arzneimittelabhängigkeit
Die wiederholte Anwendung von Palladon Kapseln kann, auch in therapeutischer Dosierung, zu einer Arzneimittelabhängigkeit führen. Das Risiko für eine Arzneimittelabhängigkeit kann je nach individuellen Risikofaktoren des Patienten, Dosierung und Dauer der Opioidbehandlung variieren (siehe Abschnitt 4.4).

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 Vergiftung mit Hydromorphon und einer Überdosierung sind Miosis, Bradykardie, Atemdepression, Hypotonie, fortschreitende Somnolenz bis hin zu Stupor und Koma sowie Aspirationspneumonie. In schwereren Fällen können Kreislaufversagen und vertieftes Koma unter Umständen mit letalem Ausgang auftreten.
Toxische Leukoenzephaltopathie wurde bei Überdosierung von Hydromorphon beobachtet.

Bei bewusstlosen 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 (0,004 mg/ml) Natriumchlorid-Lösung 9 mg/ml (0,9 %) oder Glucose-Lösung 50 mg/ml (5 %) 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.
Engmaschige Überwachung (mindestens 24 Stunden) ist notwendig, da die Wirkung des Opioidantagonisten 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: Opioide; natürliche Opium-Alkaloide

ATC-Code: N02A A03.

Wie Morphin ist Hydromorphon ein Opioidagonist ohne antagonistische Aktivität. Die pharmakologischen Wirkungen von Hydromorphon und Morphin unterscheiden sich nicht signifikant. Hydromorphon und verwandte Opioide wirken hauptsächlich auf das zentrale Nervensystem und den Darm. Seine therapeutische Wirkung ist vornehmlich analgetisch, anxiolytisch, antitussiv und sedativ. Darüber hinaus können Stimmungsschwankungen, Atemdepression, verminderte gastrointestinale Motilität, Übelkeit, Erbrechen und Veränderungen des endokrinen Systems und des autonomen Nervensystems auftreten.

Klinische Langzeituntersuchungen mit Palladon liegen nicht vor.

Endokrines System
Siehe Abschnitt 4.4.

Leber- und Gallensystem
Opioide können Krämpfe der Gallenwege induzieren.

Andere pharmakologische Wirkungen
In-vitro Tierstudien zeigen unterschiedliche Wirkungen von natürlichen Opioiden wie z. B. Morphine auf Komponenten des Immunsystems. Die klinische Bedeutung dieser Befunde ist nicht bekannt. Ob Hydromorphon als semisynthetisches Opioid immunologische Wirkungen ähnlich wie natürliche Opium-Alkaloide besitzt, ist nicht bekannt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Hydromorphon wird im Gastrointestinaltrakt resorbiert und unterliegt einer präsystemischen Elimination, was zu einer mittleren, oralen Bioverfügbarkeit von 32 % (Streubreite 17 – 62 %) führt.

Verteilung
Die Plasmaproteinbindung des Hydromorphons ist gering (< 10 %), wobei dieser Prozentsatz bis zu sehr hohen Plasmaspiegeln von ungefähr 80 ng/ml, die nur bei sehr hohen Hydromorphon-Dosen erreicht werden, konstant bleibt.

Biotransformation
Hydromorphon wird durch direkte Konjugation oder durch Reduktion der Ketogruppe mit nachfolgender Konjugation metabolisiert. Hydromorphon wird hauptsächlich zu Hydromorphon-3-Glukuronid, Hydromorphon-3-Glukosid und Dihydroisomorphin-6-Glukuronid metabolisiert. Zu einem kleineren Anteil wurden auch die Metabolite Dihydroisomorphin-6-Glukosid, Dihydromorphin und Dihydroisomorphin beobachtet. Hydromorphon wird hepatisch metabolisiert und zum geringen Teil unverändert hauptsächlich renal ausgeschieden.

Elimination
Hydromorphonmetaboliten wurden im Plasma, Urin und in humanen Hepatozyten-Test-Systemen festgestellt. Es gibt keine Hinweise, dass Hydromorphon in-vivo durch das Cytochrom P 450 Enzymsystem metabolisiert wird. In-vitro hemmt Hydromorphon mit einer IC50 > 50 µM nur geringfügig die rekombinanten CYP-Isoformen, einschließlich CYP1A2, 2A6, 2C8, 2D6 und 3A4. Es ist deshalb nicht zu erwarten, dass Hydromorphon den Metabolismus von anderen Arzneistoffen, die durch diese CYP-Isoformen metabolisiert werden, inhibiert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Reproduktions- und Entwicklungstoxikologie
Bei Ratten, die orale Hydromorphon-Dosen von bis zu 5 mg/kg/Tag (30 mg/m^2/Tag und damit 1,4-fach höher als die auf Basis der Körperoberfläche berechnete, erwartete Dosis für den Menschen) erhielten, wurden keine Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität oder die Eigenschaften der Spermien beobachtet.

Hydromorphon war in Dosierungen, die für das Muttertier toxisch waren, in Ratten und Kaninchen nicht teratogen. Eine Beeinträchtigung der fetalen Entwicklung war bei Kaninchen in einer Dosis von 50 mg/kg zu beobachten (als No-Effect-Level für die Entwicklung wurde eine Dosis von 25 mg/kg oder 380 mg/m^2 etabliert, bei einer Wirkstoffexposition (AUC), die ungefähr um das 4-fache über der beim Menschen zu erwartenden liegt). Bei Ratten, die oral mit Hydromorphon-Dosen von bis zu 10 mg/kg (308 mg/m^2 mit einer AUC, die ungefähr 1,8-mal über der für den Menschen erwarteten liegt) behandelt wurden, wurde kein Hinweis auf fetale Toxizität beobachtet.

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-Aberration-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 × H_2O (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/Al-Blisterpackungen 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

Keine besonderen Anforderungen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Mundipharma GmbH
De-Saint-Exupéry-Straße 10
60549 Frankfurt am Main
Telefon: (0 69) 506029-000
Telefax: (0 69) 506029-201

8. ZULASSUNGSNUMMERN

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

02.2026

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS

Verschreibungspflichtig

Betäubungsmittel

Weitere Angaben:
Mundipharma Service für Fragen zum Präparat und zur Therapie:
- Gebührenfreie Info-Line: (0800) 8 55 1 1 11
- E-Mail: medinfo@mundipharma.de
- Internet: http://www.mundipharma.de

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt