

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, ungefärbtem Oberteil und opaque-orangeroten 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, ungefärbtem Oberteil und opaque-rottem 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

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahre

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.

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 Entzugerscheinungen (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 Darm-erkrankungen

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

Schlafbedingte Atemstörungen

Opioide können zu schlafbedingten Atemstörungen einschließlich zentraler Schlaf-Apnoe und schlafbedingter Hypoxämie führen. Die Anwendung von Opioiden erhöht das Risiko einer zentralen Schlaf-Apnoe dosisabhängig (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit einer zentralen Schlaf-Apnoe sollte eine Senkung der Opioid-Gesamtdosis in Erwägung 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 Behandlungsmöglichkeiten 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).

Opioid-Toleranz, physische Abhängigkeit und Entzugerscheinungen

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.

Psychische Abhängigkeit (Arzneimittelsucht), Missbrauchsprofil und Vorgeschichte von Drogen- und/oder Alkoholmissbrauch

Eine psychische Abhängigkeit (Arzneimittelsucht) kann sich nach Gabe opioidhaltiger Analgetika einschließlich Hydromorphon entwickeln.

Hydromorphon besitzt ähnlich wie andere starke Opioidagonisten ein Missbrauchspotenzial. Hydromorphon kann daher von Personen mit latenten oder manifesten Suchterkrankungen bewusst missbraucht werden. Daher ist Palladon bei anamnestischem Alkohol- oder Arzneimittelmisbrauch nur mit besonderer Vorsicht anzuwenden.

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.

Opiode 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

Sedativa wie Benzodiazepine oder vergleichbare Arzneimittel:

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 Opiode, Anxiolytika, Hypnotika und Sedativa (einschließlich Benzodiazepinen), Antipsychotika, Anästhetika wie z. B. Barbiturate, Antidepressiva, Antiemetika, Antihistaminika, Phenothiazine und Alkohol.

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 abgestellt 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 Präparatwechsel 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, Alpträume

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, Schlaf-Apnoe Syndrom (siehe Abschnitt 4.4)

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Sehstörung

Nicht bekannt: Miosis

Herzkrankungen

Selten: Tachykardie, Bradykardie, Palpitationen

Gefäßkrankungen

Gelegentlich: Hypotonie
Nicht bekannt: Hitzegefühl

Erkrankungen der Atemwege, des Brust-
raums und Mediastinums

Gelegentlich: Dyspnoe
Selten: Atemdepression, Broncho-
spasmus

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Obstipation, Übelkeit
Häufig: Bauchschmerzen, Mund-
trockenheit, Erbrechen
Gelegentlich: Dyspepsie, Diarrhoe, Ge-
schmacksstörungen
Nicht bekannt: paralytischer Ileus

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Erhöhung leberspezifischer
Enzyme
Selten: Erhöhung von Pankreasenz-
zymen

Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-
zellgewebes

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, Erekt-
tionsstörungen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwer-
den am Verabreichungsort

Häufig: Asthenie
Gelegentlich: Entzugerscheinungen*,
Ermüdung, Unwohlsein,
periphere Ödeme
Nicht bekannt: Toleranz, Arzneimittelent-
zugssyndrom beim Neu-
geborenen

* Entzugerscheinungen können auftreten
und sich in Symptomen wie gesteigerter
Erregbarkeit, Angstzuständen, Nervosi-
tät, Schlaflosigkeit, Hyperkinesie, Tremor
und gastrointestinalen Symptomen äu-
ßern.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkun-
gen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwir-
kungen nach der Zulassung ist von großer
Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuier-
liche Überwachung des Nutzen-Risiko-Ver-
hältnisses des Arzneimittels. Angehörige von
Gesundheitsberufen sind aufgefordert, je-
den Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medi-
zinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-
Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn,
Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Vergiftung mit Hydromor-
phon 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.

Bei bewusstlosen Patienten mit Atemstill-
stand sind Intubation und künstliche Beat-
mung erforderlich.

Es sollten 0,8 mg Naloxon intravenös ver-
abreicht 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) Natrium-
chlorid-Lösung 9 mg/ml (0,9%) oder Glu-
cose-Lösung 50 mg/ml (5%) zu verabrei-
chen. Die Geschwindigkeit der Infusion
sollte auf die zuvor verabreichte Bolus-Do-
sierung und die Reaktion des Patienten
abgestimmt sein. Die Atmung ist gegebe-
nenfalls mittels künstlicher Beatmung zu
unterstützen. Der Flüssigkeitshaushalt und
die Elektrolytspiegel sind aufrecht zu erhal-
ten.

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 Überdosierungs-
symptome wie z. B. Ateminsuffizienz ge-
rechnet werden muss.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGEN-
SCHAFTEN**

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Opiode;
natürliche Opium-Alkaloide

ATC-Code: N02A A03.

Wie Morphin ist Hydromorphon ein Opi-
idagonist ohne antagonistische Aktivität.
Die pharmakologischen Wirkungen von
Hydromorphon und Morphin unterscheiden
sich nicht signifikant. Hydromorphon und
verwandte Opiode wirken hauptsächlich
auf das zentrale Nervensystem und den
Darm. Seine therapeutische Wirkung ist
vornehmlich analgetisch, anxiolytisch, anti-
tussiv und sedativ. Darüber hinaus können
Stimmungsschwankungen, Atemdepressi-
on, 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

Opiode können Krämpfe der Gallenwege
induzieren.

Andere pharmakologische Wirkungen

In-vitro Tierstudien zeigen unterschiedliche
Wirkungen von natürlichen Opioiden wie
z. B. Morphine auf Komponenten des Im-
munsystems. Die klinische Bedeutung die-
ser Befunde ist nicht bekannt. Ob Hydro-
morphon als semisynthetisches Opioid im-
munologische Wirkungen ähnlich wie na-
türliche Opium-Alkaloide besitzt, ist nicht
bekannt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Hydromorphon wird im Gastrointestinal-
trakt resorbiert und unterliegt einer präsys-
temischen Elimination, was zu einer mitt-
leren, oralen Bioverfügbarkeit von 32%
(Streubreite 17 – 62%) führt.

Verteilung

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

Biotransformation

Hydromorphon wird durch direkte Konju-
gation oder durch Reduktion der Ketogrup-
pe mit nachfolgender Konjugation metabo-
lisiert. Hydromorphon wird hauptsächlich
zu Hydromorphon-3-Glukuronid, Hydro-
morphon-3-Glukosid und Dihydroisomor-
phin-6-Glukuronid metabolisiert. Zu einem
kleineren Anteil wurden auch die Metabolite
Dihydroisomorphin-6-Glukosid, Dihydro-
morphin und Dihydroisomorphin beobach-
tet. Hydromorphon wird hepatisch metabo-
lisiert und zum geringen Teil unverändert
hauptsächlich renal ausgeschieden.

Elimination

Hydromorphonmetaboliten wurden im
Plasma, Urin und in humanen Hepatozy-
ten-Test-Systemen festgestellt. Es gibt kei-
ne Hinweise, dass Hydromorphon in-vivo
durch das Cytochrom P 450 Enzymsystem
metabolisiert wird. In-vitro hemmt Hydro-
morphon mit einer IC50 > 50 µM nur ge-
ringfügig die rekombinanten CYP-Isofor-
men, einschließlich CYP1A2, 2A6, 2C8,
2D6 und 3A4. Es ist deshalb nicht zu er-
warten, dass Hydromorphon den Metabo-
lismus von anderen Arzneistoffen, die
durch diese CYP-Isoformen metabolisiert
werden, inhibiert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Reproduktions- und Entwicklungstoxiko-
logie

Bei Ratten, die orale Hydromorphon-Dosen
von bis zu 5 mg/kg/Tag (30 mg/m²/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 Beein-
trächtigung 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/m² etabliert, bei
einer Wirkstoffexposition (AUC), die unge-
fähr um das 4-fache über der beim Men-
schen zu erwartenden liegt). Bei Ratten, die
oral mit Hydromorphon-Dosen von bis zu
10 mg/kg (308 mg/m² mit einer AUC, die
ungefähr 1,8-mal über der für den Men-
schen erwarteten liegt) behandelt wurden,
wurde kein Hinweis auf fetale Toxizität be-
obachtet.

In der Literatur gibt es Belege für die tera-
togene 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 Zu-
nahme 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 x 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/Al-Blisterverpackungen mit 20, 30, 50, 60 oder 100 Hartkapseln.

Klinikpackungen mit 100 (10 x 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

08/2022

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