

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Palladon-IR capsules 1,3 mg

Palladon-IR capsules 2,6 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Palladon-IR capsules 1,3 en 2,6 mg bevatten respectievelijk 1,3 en 2,6 mg hydromorfon hydrochloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsules.

Palladon-IR 1,3 mg capsules zijn doorzichtig/oranje van kleur en dragen de opdruk HNR 1.3.

Palladon-IR 2,6 mg capsules zijn doorzichtig/rood van kleur en dragen de opdruk HNR 2.6.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Palladon-IR capsules worden gebruikt voor de behandeling van ernstige pijn bij kankerpatiënten.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen en kinderen ouder dan 12 jaar

Palladon-IR capsules 1,3 en 2,6 mg worden ingenomen met intervallen van 4-6 uur. De dosering is afhankelijk van de ernst van pijn en de tot dan toe gebruikte analgetica.

Een normale startdosis voor een patiënt met ernstige pijn is iedere 4-6 uur een **Palladon-IR** capsule van 1,3 of 2,6 mg. Wanneer de ernst van de pijn toeneemt kan de gewenste pijnstillende werking bereikt worden door de dosering hydromorfon te verhogen. Hiertoe worden de 1,3 en 2,6 mg capsules alleen of in combinatie met elkaar gebruikt. De dosis moet dagelijks op individuele basis worden aangepast totdat het pijnstillende effect bereikt is. Er bestaat geen maximumdosering hydromorfon wanneer wordt gedoseerd op geleide van de pijn. De juiste dosering voor een individuele patiënt dient dusdanig te worden gekozen dat er voldoende pijnstilling bereikt wordt.

Pediatrische patiënten Niet aanbevolen voor kinderen jonger dan 12 jaar.

Oudere patiënten

Een lagere startdosering en een zorgvuldige titratie wordt aanbevolen bij oudere patiënten (in het algemeen ouder dan 75 jaar).

Patiënten met verminderde nierfunctie

Bij patiënten met lichte tot matige nierfunctiestoornissen hoeft de dosis niet aangepast te worden. Over patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen zijn er onvoldoende gegevens om een doseringsadvies te geven.

Patiënten met verminderde leverfunctie

Over patiënten met leverfunctiestoornissen zijn er onvoldoende gegevens om een doseringsadvies te geven.

Andere risicogroepen

Zie 4.4 'Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik'.

Overschakelen van andere opioïden naar hydromorfon

Eén mg hydromorfon heeft een werking die ongeveer overeenkomt met 7,5 mg (5-10 mg) morfine (zie 5.1 farmacodynamische eigenschappen). Omdat er individuele variatie bestaat in de gevoeligheid voor verschillende opioïden, dient er bij overschakelen naar hydromorfon bij het begin van de hydromorfon therapie slechts $\frac{1}{2}$ tot $\frac{2}{3}$ van de berekende dosis te worden toegediend. Er bestaan geen data over gelijktijdig gebruik met andere opioïden.

Wijze van toediening

Palladon-IR capsules moeten in hun geheel worden doorgeslikt of worden geopend, waarna de inhoud over koud, zacht voedsel wordt gestrooid.

Misbruik van orale toedieningsvormen via parenterale toediening kan leiden tot ernstige, mogelijk fatale, bijwerkingen.

4.3. Contra-indicaties

Palladon-IR capsules mogen niet worden gegeven bij overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of in iedere situatie waarin het gebruik van opioïden is gecontra-indiceerd. Dit kan de volgende situaties betreffen:

- ademhalingsdepressie;
- schedelletsel en verhoogde intracranieële druk;
- bij ileus verschijnselen;
- acute buik;
- convulsieve aandoeningen;
- operaties aan de gal en galwegen;
- acute leverziekte;
- obstructieve luchtweginfecties;
- verhoogde CO₂ spiegels in het bloed;
- cyanosis;
- coma;
- gelijktijdig of korter dan twee weken van tevoren toedienen van MAO-remmers moet vermeden worden.

Palladon-IR capsules niet gebruiken 4 uur voor of 24 uur na operaties.

4.4. Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij overmatig gebruik van opioïden is ademhalingsdepressie een groot risico.

Zoals bij alle narcotische analgetica is voorzichtigheid geboden en verlaging van de dosering te adviseren bij verzwakte oudere patiënten, patiënten met een verminderde lever of nierfunctie, hypothyreoïdie, bijnierschorsinsufficiëntie, delirium tremens, pancreatitis en bij prostaathypertrofie.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met shock-verschijnselen, hypotensie met hypovolumie of patiënten met obstructieve luchtwegaandoeningen, bij overmatig bronchussecreet en bij patiënten met een verminderde respiratoire reserve zoals bij emfyseem, kyfosciose, ernstige obesitas, bij opioïd-afhankelijke patiënten, patiënten met hoofdletsel (vanwege het risico op verhoogde intracraniale druk), flauwvallen, galwegaandoeningen en gal- of nierstenen, obstructieve of inflammatoire darmaandoeningen.

Voorzichtigheid is eveneens geboden bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen, onbehandeld myxoedeem, alcoholisme of toxische psychose.

Opioïden, zoals hydromorfon hydrochloride, kunnen de hypothalamus-hypofyse-bijnierschors of -gonadale as beïnvloeden. Zo is er een toename van prolactinespiegel en een afname van de cortisol- en testosteronspiegels. Door deze hormonale veranderingen kunnen klinische symptomen optreden (zie rubriek 4.8).

Buikletsel

Opioïde analgetica kunnen de symptomen bij acute buikletsels versluieren; zij mogen hierbij niet worden toegepast alvorens de diagnose is gesteld.

Paralytisch ileus

Palladon-IR capsules dienen niet te worden gebruikt als een paralytische ileus mogelijk kan zijn. Indien een paralytische ileus wordt vermoed tijdens het gebruik, dient de hydromorfon behandeling onmiddellijk te worden gestaakt.

Hyperalgesie

Hyperalgesie die niet reageert op een verdere dosisverhoging van hydromorfon kan optreden, met name bij hoge doseringen. Het kan dan nodig zijn om de hydromorfon dosis te verlagen of om te schakelen naar een ander opioïd.

Operaties

Het gebruik van **Palladon-IR** capsules dient minimaal 4 uur voor een operatie te worden gestaakt.

Als in deze gevallen verdere behandeling met **Palladon-IR** capsules nodig is, moet de dosering worden aangepast aan de nieuwe post-operatieve behoefte.

Tolerantie en afhankelijkheid

Dit product valt onder de bepalingen van de Opiumwet. Bij langdurig gebruik kan tolerantie optreden en kunnen er hogere doseringen nodig zijn voor adequate pijnstilling. Langdurig gebruik kan leiden tot lichamelijke afhankelijkheid. Ontwenningssverschijnselen kunnen optreden bij abrupt staken van de behandeling (zie ook rubriek 4.8). Wanneer een behandeling met hydromorfon wordt gestopt, wordt geadviseerd deze stapsgewijs af te bouwen om het optreden van ontwenningssverschijnselen te voorkomen.

Hydromorfon heeft een met andere sterkwerkende opioïden vergelijkbare misbruikpotentie. Hydromorfon kan worden misbruikt door mensen met latente of manifeste verslavingsstoornissen. Bij opioïde analgetica, waaronder ook hydromorfon, kan zich een psychologische afhankelijkheid (verslaving) ontwikkelen. **Palladon-IR** capsules dienen met grote voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met verslaving of misbruik van alcohol en/of drugs in de voorgeschiedenis.

Risico van gelijktijdig gebruik met sedativa, zoals benzodiazepinen of gerelateerde middelen

Gelijktijdig gebruik van **Palladon-IR** capsules met sedativa, zoals benzodiazepinen of gerelateerde middelen, kan leiden tot sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's dient het voorschrijven van deze sedativa te worden beperkt tot patiënten bij wie er geen alternatieve behandelopties mogelijk zijn. Wanneer wordt besloten **Palladon-IR** capsules gelijktijdig voor te schrijven met sedativa dient de laagst mogelijk effectieve dosis te worden gebruikt en dient de duur van de behandeling zo kort mogelijk te zijn.

Patiënten moeten nauwlettend worden gevolgd op tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie of sedatie. Hierbij wordt sterk aanbevolen patiënten en hun verzorgers op de hoogte te stellen van deze symptomen (zie rubriek 4.5).

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik van centraal depressieve stoffen zoals alcohol, anaesthetica, tranquilizers, andere opioïden en anti-emetica versterkt het centraal depressieve effect. Er treedt een interactie op met bèta-adrenerge receptorblokkerende stoffen. Hierbij kan versterkte remming van het centrale zenuwstelsel optreden alsmede een toename van de werking en de bijwerkingen van bèta-adrenerge receptor-blokkerende stoffen.

Bij gelijktijdige toediening van MAO-remmende stoffen kan er een sterkere remming van het centrale zenuwstelsel optreden, ernstige hypotensie en ademhalingsstilstand, waarschijnlijk door verminderde afbraak van de opioïden (zie “contra-indicaties”). Bij gecombineerde toepassing van opioïden met antihistaminica, barbituraten, tricyclische antidepressiva, butyrofenonen en neuroleptica nemen sedering en respiratieremming toe.

Sedativa, zoals benzodiazepinen of gerelateerde middelen

Gelijktijdig gebruik van opioïden met geneesmiddelen zoals benzodiazepinen of gerelateerde middelen kan door de additionele dempende werking op het centrale zenuwstelsel het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden doen toenemen. De dosis en duur van gelijktijdig gebruik dienen te worden beperkt (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Palladon-IR wordt niet aangeraden tijdens de zwangerschap of het geven van borstvoeding.

Zwangerschap

Beperkte gegevens over het gebruik van hydromorfon in de zwangerschap bij de mens laten geen verhoogd risico op congenitale afwijkingen zien. In dierproeven waren hoge doses hydromorfon schadelijk voor het embryo/ de foetus (zie 5.3 preklinische veiligheidsgegevens). Opioïden passeren de placenta. Bij toediening vlak voor de partus kan hydromorfon

ademhalingsdepressie bij de neonat veroorzaken. Langdurig gebruik van hydromorfon tijdens de zwangerschap kan tot neonataal abstinentiesyndroom leiden. **Palladon**-IR capsules dienen niet te worden gebruikt tijdens zwangerschap tenzij strikt noodzakelijk.

Borstvoeding

Op basis van beperkte gegevens kan geconcludeerd worden dat hydromorfon slechts in beperkte mate overgaat in de moedermelk. Een effect op de ademhaling van het kind is echter niet uit te sluiten. Daarom wordt het geven van borstvoeding ontraden.

Vruchtbaarheid

Er is geen informatie beschikbaar met betrekking tot de effecten van het gebruik van Palladon-IR capsules op de fertiliteit bij de mens. Niet-klinische toxiciteits studies in ratten hebben geen effect aangetoond op mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheids- of sperma parameters.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Het gebruik van hydromorfon kan aanleiding geven tot een verminderd reactie- en concentratievermogen. Derhalve dient ambulante patiënten te worden ontraden potentieel gevaarlijke machines te bedienen en voertuigen te besturen.

4.8 Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen zijn slaperigheid, duizeligheid, obstipatie en misselijkheid. Obstipatie kan worden bestreden met daartoe geschikte laxantia. Bij misselijkheid of braken kunnen **Palladon**-IR capsules gecombineerd worden met anti-emetica.

De bijwerkingen zijn onderverdeeld per systeem/orgaanklasse en als volgt gerangschikt: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Immuunsysteemaandoeningen

Niet bekend: anafylactische reacties, overgevoelighedsreacties zoals orofaryngeale zwelling

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak: verminderde eetlust

Psychische stoornissen

Vaak: verwardheid, angst, insomnia

Soms: agitatie, euforie, depressie, nachtmerries, hallucinaties, zich abnormaal voelen

Niet bekend: agressie, dysforie, psychologische afhankelijkheid, lichamelijke afhankelijkheid

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: slaperigheid, duizeligheid

Vaak: hoofdpijn

Soms: tremor, myoclonus, paresthesie

Zelden: lethargie, sedatie

Niet bekend: epileptische aanval, dyskinesie, hyperalgesie (zie rubriek 4.4)

Oogaandoeningen

Soms: visusstoornissen

Niet bekend: miosis

Hartaandoeningen

Zelden: bradycardie, tachycardie, palpitaties

Bloedvataandoeningen

Soms: hypotensie, verhoogde bloeddruk

Niet bekend: opvliegers

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: dyspnoe

Zelden: ademhalingsdepressie

Niet bekend: bronchospasmen

Maagdarmstelselaandoeningen

Zeer vaak: obstipatie, misselijkheid

Vaak: dyspepsie, droge mond, abdominale pijn, braken

Soms: diarree, dysgeusie

Niet bekend: paralytische ileus, verhoging pancreas-enzymen

Lever- en galwegaandoeningen

Soms: verhoging leverenzymen

Niet bekend: spasmen aan de galwegen

Huid of onderhuidaandoeningen

Vaak: jeuk, zweten

Soms: blozen, rash

Niet bekend: urticaria

Nier- en urinewegaandoeningen

Soms: urineretentie

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Soms: erectiele dysfunctie

Niet bekend: verminderd libido

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: asthenie

Soms: rillingen, ontweningsverschijnselen*, vermoeidheid, malaise, perifeer oedeem

Niet bekend: tolerantie, neonataal geneesmiddelontweningsverschijnselensyndroom

Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties

Niet bekend: vallen

Ontweningsverschijnselen die kunnen voorkomen zijn agitatie, geprikkeldheid, nerveusheid, rusteloosheid, angst, verzwaktheid, hyperkinesie, tremor, myalgie, rugpijn, gewrichtspijn, tranenvloed, rinorroe, geeuwen, zweten, rillingen, mydriasis, abdominale krampen, slapeloosheid, misselijkheid, anorexie, braken, diarree en verhoogde bloeddruk, ademhaling of hartslag.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem van het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

Symptomen van een hydromorfonvergiftiging en -overdosering zijn pin-point pupillen, ademhalingsdepressie en hypotensie. In ernstige gevallen kunnen circulatiestoornissen, bradycardie, sufheid, stupor, een zich verdiepende coma of aspiratiepneumonie voorkomen met een mogelijk fatale afloop.

Behandeling bij overdosering

In eerste instantie moet worden gezorgd voor een niet geobstrueerde luchtweg en een ondersteunde of gecontroleerde respiratie. Bij ernstige overdosering 0,8 mg naloxon intraveneus toedienen. Naar behoefte met tussenpozen van 2-3 minuten herhalen dan wel een infuus van 2 mg in 500 ml normale fysiologische zoutoplossing of 5% dextrose (0,004 mg/ml) geven.

De snelheid van het infuus moet gerelateerd zijn aan de reeds toegediende bolusdoseringen en de reactie van de patiënt. Aangezien de werkingsduur van naloxon relatief kort is, moet de patiënt echter wel zorgvuldig worden bewaakt totdat de spontane ademhaling zich voldoende heeft hersteld. Bij minder ernstige overdosering 0,2 mg naloxon intraveneus toedienen, indien nodig gevolgd door telkens 0,1 mg met tussenpozen van 2 minuten. Naloxon mag bij afwezigheid van een klinisch significante ademhalings- of circulatiedepressie secundair aan de hydromorfonoverdosering niet worden toegediend. Naloxon moet met de nodige voorzichtigheid worden toegediend aan personen bij wie een lichamelijke afhankelijkheid van hydromorfon bekend is of wordt vermoed. In dat geval kan een abrupte of volledige omkering van de opioïd-werking leiden tot acute ontwenningsverschijnselen.

De maag moet eventueel worden leeggepompt om het nog niet opgenomen middel te verwijderen, met name wanneer een preparaat met gereguleerde afgifte werd ingenomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: opioïde analgetica

ATC code: N02A A03

Hydromorfon grijpt, net als morfine, aan op de mu-receptoren. De farmacologische werking van hydromorfon wijkt weinig af van die van morfine. De analgetische potentie bij orale toediening van hydromorfon staat in een verhouding van ongeveer 5-10:1 tot morfine.

Patiënten kunnen hoogst variabel reageren op verschillende opioïden, waardoor de dosering zorgvuldig dient te worden aangepast aan de behoefte. Uit klinisch onderzoek zijn er aanwijzingen dat de werkzaamheid van hydromorfon minder is dan morfine.

Hydromorfon en aanverwante opioïden werken met name op het centrale zenuwstelsel en de darmen. Het effect is veelzijdig en omvat analgesie, sufheid, stemmingsveranderingen, ademhalingsdepressie, verminderde gastro-intestinale motiliteit, misselijkheid, braken en veranderingen in het endocriene en autonome zenuwstelsel.

5.2. Farmacokinetische gegevens

Hydromorfon wordt vanuit het maagdarmkanaal opgenomen en ondergaat een pre-systemische eliminatie die resulteert in een gemiddelde orale biologische beschikbaarheid van circa 32% (17-62 %). Hydromorfon wordt gemetaboliseerd en in de urine uitgescheiden, voornamelijk als geconjugeerd hydromorfon met kleinere hoeveelheden ongewijzigd hydromorfon, dihydro-isomorfine en dihydromorfine.

Speciale patiëntgroepen

Bij patiënten met een matige nierinsufficiëntie en bij oudere patiënten zijn de plasmaconcentraties gelijk aan die in jongere patiënten met een normale

nierfunctie. Er zijn geen farmacokinetische gegevens bekend bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie, bij patiënten met een leverinsufficiëntie en bij kinderen.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens wijzen niet op een speciaal risico voor de mens, anders dan reeds bekend vanuit het farmacologische profiel. Effecten werden slechts waargenomen bij blootstellingen hoger dan de gebruikelijke blootstelling. De carcinogene potentie is niet in dierproeven onderzocht. Genotoxiciteitsstudies wijzen niet op een risico voor de mens bij therapeutische doseringen. In ratten en konijnen was hydromorfon niet embryo/foetotoxisch wanneer getest tot maternaal toxische doses. Hoge doses veroorzaakten wel embryo/foetotoxiciteit in muizen en hamsters. Deze effecten werden waarschijnlijk veroorzaakt door hydromorfon-geïnduceerde hypoxie. Peri- en postnatale sterfte bij therapeutische doseringen is waarschijnlijk te wijten aan ademhalingsdepressie. Er werden in ratten geen effecten gemeten op mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid of sperma parameters bij klinisch relevante orale hydromorfon doseringen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose (E460)

Lactose (watervrij)

Gelatine

Erythrosine (E127)

Geel ijzeroxide (E172)

Titaandioxide (E171)

Natriumdodecylsulfaat

De capsules zijn bedrukt met inkt bestaande uit: shellac, zwart ijzeroxide (E172), propyleenglycol.

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Er zijn geen gevallen bekend.

6.3. Houdbaarheid

2 jaar.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

Palladon-IR capsules zijn houdbaar tot de op de verpakking vermelde datum.

Houd *Palladon*-IR capsules buiten bereik van kinderen.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

PVdC/PVC doordrukstrips met aluminiumfolie aan de onderzijde.

Verpakkingen met 28, 56 of 60 capsules.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Palladon-IR capsules moeten in hun geheel worden doorgeslikt of worden geopend, waarna de inhoud over koud, zacht voedsel wordt gestrooid.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Mundipharma Pharmaceuticals B.V.

Leusderend 24

3832 RC Leusden

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Palladon-IR capsules 1,3 mg RVG 26549

Palladon-IR capsules 2,6 mg RVG 26550

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

13 februari 2002

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.4 en 4.5: 6 april 2018