

## **Samenvatting van de productkenmerken**

### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Palladon-SR capsules 2 mg, capsules met verlengde afgifte

Palladon-SR capsules 4 mg, capsules met verlengde afgifte

Palladon-SR capsules 8 mg, capsules met verlengde afgifte

Palladon-SR capsules 16 mg, capsules met verlengde afgifte

Palladon-SR capsules 24 mg, capsules met verlengde afgifte

### **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Palladon-SR capsules 2, 4, 8, 16 en 24 mg bevatten respectievelijk 2, 4, 8, 16 en 24 mg hydromorfonhydrochloride.

Voor hulpstoffen, zie 6.1.

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Capsules met verlengde afgifte.

Palladon-SR capsules 2 mg zijn geel / wit van kleur en dragen de opdruk HCR 2.

Palladon-SR capsules 4 mg zijn lichtblauw / doorzichtig van kleur en dragen de opdruk HCR 4.

Palladon-SR capsules 8 mg zijn roze / doorzichtig van kleur en dragen de opdruk HCR 8.

Palladon-SR capsules 16 mg zijn lichtbruin / doorzichtig van kleur en dragen de opdruk HCR 16.

Palladon-SR capsules 24 mg zijn donkerblauw / doorzichtig van kleur en dragen de opdruk HCR 24 .

### **4. KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

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

## **4.2 Dosering en wijze van toediening**

### Startdosering bij volwassenen

Palladon-SR capsules worden tweemaal daags ingenomen met een interval van 12 uur. De dosering is afhankelijk van de ernst van pijn en de tot dan toe gebruikte analgetica.

Een normale startdosis is tweemaal daags een Palladon-SR capsule 4 mg. Wanneer de pijnstillende werking na 24 uur onvoldoende is, kan de dosering worden verhoogd tot tweemaal daags een Palladon-SR capsule 8 mg. Indien verdere aanpassingen van de dosering noodzakelijk zijn, kunnen deze gemaakt worden door de dosis met 25 tot 50 % te verhogen. Sommige patiënten kunnen voordeel hebben bij een aanvangsdosis van 2 mg om incidentie van bijwerkingen zo laag mogelijk te houden. 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 bestaat over de volledige 12 uur, zonder of met draaglijke bijwerkingen.

### 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.

Ter bestrijding van doorbraakpijnen kunnen patiënten gedurende een bepaalde periode behoefte hebben aan een aanvullende dosering van een kort-werkend analgeticum. Er is een directe afgifte formulering van hydromorfon beschikbaar in de vorm van Palladon-IR capsules 1,3 en 2,6 mg).

### Kinderen

Niet aanbevolen.

### Patiënten met verminderde nierfunctie

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

### Patiënten met verminderde leverfunctie

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

### Andere risicogroepen

Zie 4.4 Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik.

### Wijze van innemen

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

De inhoud van de capsule mag niet worden vermalen of opgelost en er mag niet op worden gekauwd (zie ook rubriek 4.4 'Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik').

## **4.3. Contra-indicaties**

Palladon-SR capsules mogen niet worden gegeven bij ademhalingsdepressie, obstructieve luchtweginfecties, verhoogde CO<sub>2</sub> spiegels in het bloed en cyanosis. Voorts bij ileus verschijnselen.

Het gelijktijdig of korter dan twee weken van tevoren toedienen van MAO-remmers moet vermeden worden. Voorts niet toepassen bij overgevoeligheid voor hydromorfon of Palladon-SR capsules, schedelletsel, alcoholisme, coma, acute leverziekte, convulsieve aandoeningen, verhoogde intracraniale druk of operaties aan de gal en galwegen.

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

**4.4. Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

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

Bij overmatig gebruik van opioïden is ademhalingsdepressie een groot risico. 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, kyfoscoliose en ernstige obesitas.

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

Opioïde analgetica kunnen de symptomen bij acute buikletsels versluieren; zij mogen hierbij niet worden toegepast alvorens de diagnose is gesteld. Het gebruik van Palladon-SR capsules dient 24 uur voor een chordotomie of andere pijnverlichtende operatie te worden gestaakt.

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

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. Onttrekkingsverschijnselen kunnen optreden bij abrupt staken van de behandeling. Wanneer een behandeling met hydromorfon wordt gestopt, wordt geadviseerd deze stapsgewijs af te bouwen om het optreden van onttrekkingsverschijnselen te voorkomen.

Hydromorfon heeft een met andere sterkwerkende opioïden vergelijkbare misbruikpotentie. Hydromorfon kan worden misbruikt door mensen met latente of manifeste verslavingsstoornissen. Opioïde analgetica, zoals

hydromorfon bij chronische pijn, kunnen aanleiding geven tot het ontwikkelen van psychologische afhankelijkheid (verslaving).

Palladon-SR capsules dienen met grote voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met verslaving of misbruik van alcohol en/of drugs in de voorgeschiedenis.

Hyperalgesie die niet reageert op een verdere dosisverhoging van hydromorfon kan zelden optreden, met name bij hoge doseringen. Een dosisverlaging van hydromorfon of een verandering van opioïd kan geboden zijn.

Palladon-SR capsules dienen in hun geheel te worden ingenomen en niet gebroken of vermalen te worden. De toediening van gebroken, gekauwde of vermalen capsule-inhoud kan leiden tot een versnelde afgifte en absorptie van een mogelijk fatale dosis (zie ook rubriek 4.9 'Overdosering').

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

#### **4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Gelijktijdig gebruik van centraal depressieve stoffen zoals andere opioïden, alcohol, sedativa, anaesthetica, hypnotica, tranquilizers 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.

#### **4.6 Zwangerschap en borstvoeding**

Palladon-SR 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. Wanneer opioïden langdurig tot aan de partus gebruikt worden, kunnen ontweningsverschijnselen bij de neonat optreden. Palladon-SR capsules dienen niet te worden gebruikt tijdens zwangerschap tenzij strikt noodzakelijk.

**Borstvoeding:**

Er zijn onvoldoende gegevens over uitscheiding van hydromorfon in de moedermelk. Op basis van de chemische eigenschappen kan worden verwacht dat hydromorfon overgaat in de moedermelk. In verband met mogelijke ademhalingsdepressie wordt het geven van borstvoeding ontraden.

**4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en 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 obstipatie, misselijkheid en braken. Obstipatie kan worden bestreden met daartoe geschikte laxantia. Bij misselijkheid en braken kunnen Palladon-SR 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).

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden
Immuunsysteemaandoeningen					overgevoeligheidsreacties, zoals orofaryngeale zwelling
Voedings- en stofwisselingsstoornissen:					anorexie
Psychische stoornissen:		verwardheid, hallucinaties lichamelijke afhankelijkheid*	euforie, dysforie, stemmingswisselingen, ,	agitatie, psychologische afhankelijkheid	agressie
Zenuwstelselaandoeningen:	sufheid, duizeligheid		hoofdpijn, dyskinesie, tremor, myoclonus	epileptische aanval	hyperalgesie (met name bij hoge doseringen) (zie rubriek 4.4)
Oogaandoeningen:			wazig zien, miosis		
Hartaandoeningen:		hypotensie			
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:				ademhalingsdepressie	
Maagdarmsstelselaandoeningen:	obstipatie, misselijkheid, braken	droge mond	dyspepsie		paralytische ileus
Lever- en galaandoeningen				spasmen aan de galwegen	verhoging leverenzymen
Huid of onderhuidaandoeningen:	jeuk	Zweten, huiduitslag	urticaria		
Nier- en urinewegaandoeningen:		urineretentie			
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	asthenie		tolerantie		perifeer oedeem

\*Lichamelijke afhankelijkheid kan zich uiten middels onttrekkingsverschijnselen, die soms ( $\geq 1/1000$  tot  $< 1/100$ ) zijn gerapporteerd.

#### 4.9 **Overdosering**

Symptomen van een hydromorfonvergiftiging en -overdosering zijn pin-point pupillen, ademhalingsdepressie en hypotensie. In ernstige gevallen kunnen

circulatiestoornissen, bradycardie, sufheid, stupor of een zich verdiepende coma 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. Palladon-SR capsules blijven tot 12 uur na toediening hydromorfon afgeven en aanvullen; de behandeling van de overdosering moet daarop worden afgestemd.

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 verlengde afgifte werd ingenomen.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: natuurlijke opium alkaloiden

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 eigenschappen

Hydromorfon wordt vanuit het maag-darmkanaal 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. Palladon-SR capsules zijn zodanig samengesteld dat er na toediening om de 12 uur therapeutische plasmaconcentraties tot stand komen.

### 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.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1. Lijst van hulpstoffen**

Microkristallijne cellulose (E460)

Hypromellose (15cps) (E464)

Ethylcellulose (E462)

Colloïdaal siliciumdioxide (watervrij) (E551)

Dibutylsebaaat

#### Capsule-omhulsel

Gelatine

Natriumlaurylsulfaat

Titaandioxide (E171)

Voor 2 mg: quinoline geel (E104)

Voor 4 mg: erythrosine (E127), indigokarmijn (E132)

Voor 8 mg: erythrosine (E127)

Voor 16 mg: indigokarmijn (E132), ijzeroxide (E172)

Voor 24 mg: indigokarmijn (E132)

#### Zwarte drukinkt:

Shellac (E904)

Yzeroxide (E172)

Propyleen glycol

### **6.2. Gevalen van onverenigbaarheid**

Er zijn geen gevallen bekend.

### **6.3. Houdbaarheid**

Palladon-SR 2 mg: 9 maanden

Palladon-SR 4, 8, 16, 24 mg: 2 jaar.

### **6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Niet bewaren boven 25°C. Bewaren in de goed gesloten, originele verpakking.

Palladon-SR capsules zijn houdbaar tot de op de verpakking vermelde datum. Houd Palladon-SR capsules buiten bereik van kinderen.

**6.5. Aard en inhoud van de verpakking**

PVdC/PVC doordrukstrips met aluminiumfolie aan de onderzijde.

Voor Palladon-SR 4, 8, 16, 24 mg ook: Polypropyleen potjes met polyethyleen deksels.

Verpakkingen met 28 of 56 capsules.

**6.6. Instructies voor gebruik en verwerking**

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

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

Mundipharma Pharmaceuticals B.V.

De Wel 20

3870 MV Hoevelaken

**8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Palladon-SR capsules 2 mg RVG 29655

Palladon-SR capsules 4 mg RVG 22162

Palladon-SR capsules 8 mg RVG 22163

Palladon-SR capsules 16 mg RVG 22164

Palladon-SR capsules 24 mg RVG 22165

**9. DATUM VAN GOEDKEURING / VERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

8 februari 1999

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE SAMENVATTING**

**laatste volledige herziening:** 27 mei 2005

**gedeeltelijke herziening:** betreft paragraaf 4.4, 4.5. en 4.8, 16 februari 2010