

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Palladon® injekt 2 mg
Palladon® injekt 10 mg
Palladon® injekt 100 mg

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Hydromorphonhydrochlorid

Palladon injekt 2 mg:

1 Ampulle enthält 2 mg Hydromorphonhydrochlorid (entsprechend 1,78 mg Hydromorphon) in 1 ml Lösung.

Palladon injekt 10 mg:

1 Ampulle enthält 10 mg Hydromorphonhydrochlorid (entsprechend 8,9 mg Hydromorphon) in 1 ml Lösung.

Palladon injekt 100 mg:

1 Ampulle enthält 100 mg Hydromorphonhydrochlorid (entsprechend 89 mg Hydromorphon) in 10 ml Lösung.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Klare, farblose, partikelfreie Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN
4.1 Anwendungsgebiete

Starke und stärkste Schmerzen bei Patienten aller Altersgruppen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung
Dosierung

Die Dosierung von Palladon injekt muss der Stärke der Schmerzen und der individuellen Reaktion des Patienten angepasst werden.

Die Dosis sollte schrittweise bis zur optimalen Schmerzstillung gesteigert werden.

Grundsätzlich sollte eine ausreichend hohe Dosis gegeben und gleichzeitig die im Einzelfall kleinste analgetisch wirksame Dosis angestrebt werden.

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahre

Die Anfangsdosis ist abhängig von der Stärke der Schmerzen und dem vorausgegangenen Analgetikabedarf des Patienten und beträgt zunächst 1–2 mg s. c. oder 1–1,5 mg i. v. alle 3–4 Stunden (langsam über mindestens 2–3 Minuten spritzen).

Eine kontinuierliche Gabe mittels i. v. oder s. c. Infusion ist möglich. Die Anfangsdosis für nicht opioidgewöhnte Patienten bei starken Schmerzen beträgt 0,15–0,45 mg/Stunde (bzw. 0,004 mg/kg Körpergewicht/Stunde).

Die Anwendung in der postoperativen patientenkontrollierten Analgesie (PCA) ist ebenfalls möglich. Die empfohlene Bolusdosis beträgt 0,2 mg i. v. oder s. c. bei einem Sperrintervall von 5–10 Minuten.

Die übliche Anfangsdosis für Erwachsene mit einem Körpergewicht von weniger als 50 kg beträgt 0,015 mg/kg Körpergewicht alle 3–4 Stunden oder bei einer kontinuierlichen Gabe als Infusion 0,005 mg/kg Körpergewicht/Stunde.

Alter	Applikationsweg	Einzeldosis, Bolus	Infusion
Erwachsene und Jugendliche	intravenös, subkutan	1–2 mg s. c. oder 1–1,5 mg i. v. alle 3–4 Stunden PCA: 0,2 mg Bolus, Sperrintervall 5–10 Min.	0,15–0,45 mg/Stunde bzw. 0,004 mg/kg KG/Stunde
Kinder ≥ 12 Monate und Erwachsene < 50 kg KG	intravenös, subkutan	0,015 mg/kg KG alle 3–4 Stunden	0,005 mg/kg KG/Stunde
Kinder < 12 Monate	Nur nach sorgsamer Indikationsstellung		

Kinder

Die übliche Anfangsdosis für Kinder ab 12 Monate mit einem Körpergewicht von weniger als 50 kg beträgt 0,015 mg/kg Körpergewicht alle 3–4 Stunden oder bei einer kontinuierlichen Gabe als Infusion 0,005 mg/kg Körpergewicht/Stunde.

Palladon injekt sollte bei Kindern unter 12 Monaten nur nach sorgsamer Indikationsstellung subkutan oder intravenös gegeben werden, weil in dieser Altersgruppe nur begrenzte dokumentierte Erfahrungen vorliegen, die im Bereich von 0,001–0,015 mg/kg Körpergewicht für Bolusgaben und im Bereich von 0,001–0,006 mg/kg Körpergewicht/Stunde für Infusionen liegen.

Siehe Tabelle

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (im Regelfall ab 75 Jahren) kann eventuell mit einer geringeren Dosierung als bei anderen Erwachsenen eine ausreichende Analgesie erzielt werden.

Patienten mit Leber- und/oder Nierenfunktionsstörungen

Diese Patienten benötigen möglicherweise niedrigere Dosen als andere Patientengruppen, um eine ausreichende Analgesie zu erreichen. Sie sollen vorsichtig entsprechend der Wirkung eingestellt werden (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

Palladon injekt ist zur s. c.- und langsamen i. v.-Anwendung geeignet.

Die Injektionslösung ist unmittelbar nach dem Öffnen der Ampulle zu verwenden.

Dauer der Anwendung

Palladon injekt sollte nicht länger als unbedingt notwendig verabreicht werden. Wenn entsprechend Art und Schwere der Erkrankung eine Langzeit-Behandlung erforderlich ist, sollte eine sorgfältige und regelmäßige Überprüfung sicherstellen, ob und in welchem Ausmaß eine Weiterbehandlung notwendig ist. Falls eine Opioidtherapie nicht länger angezeigt ist, kann es ratsam sein, die Tagesdosis allmählich zu reduzieren, um das Auftreten der Symptome eines Entzugssyndroms zu vermeiden.

4.3 Gegenanzeigen

Hydromorphon ist kontraindiziert bei:

- Überempfindlichkeit gegen Hydromorphon oder einen der im Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- schwerer Atemdepression mit Hypoxie oder Hyperkapnie,
- schwerer chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung,

- Koma,
- akutem Abdomen,
- paralytischem Ileus,
- gleichzeitiger Gabe von Monoaminoxidasehemmern oder wenn diese innerhalb der letzten 14 Tage abgesetzt wurden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen 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 Gehirndrucks), Krampfleiden, Alkoholismus, Delirium tremens, toxischer Psychose, Hypotonie bei Hypovolämie, Bewusstseinsstörungen, Gallenwegserkrankungen, Gallen- oder Nierenkolik, Pankreatitis, obstruktiven oder entzündlichen Darmerkrankungen, Prostatahypertrophie, Nebennierenrindensuffizienz (z. B. Morbus Addison), Hypothyreose, chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung, verminderter Atemreserve, bei Kindern unter einem Jahr, 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 injekt 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 injekt 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 injekt entwickeln. Daher ist Palladon injekt bei anamnestischem Alkohol- oder Arzneimittelmissbrauch nur mit besonderer Vorsicht zu verordnen.

Palladon injekt sollte nicht eingesetzt werden, wenn die Möglichkeit besteht, dass ein paralytischer Ileus auftritt. Sollte ein paralytischer Ileus vermutet werden oder während

der Behandlung auftreten, muss die Behandlung mit Hydromorphon sofort abgebrochen werden.

Bei einer Hyperalgesie, die insbesondere bei hoher Dosierung auftreten kann, wird eine weitere Dosiserhöhung von Palladon injekt zu keiner weiteren Schmerzreduktion führen. Eine Dosisreduktion oder der Wechsel zu einem anderen Opioid kann dann erforderlich werden.

Palladon injekt ist prä- und intraoperativ sowie in den ersten 24 Stunden postoperativ insbesondere wegen des gegenüber Nichtoperierten in der postoperativen Phase höheren Risikos eines Ileus nur mit Vorsicht anzuwenden.

Patienten, die einer anderen zusätzlichen Schmerztherapie (z.B. Operation, Plexusblockade) unterzogen werden, sollten 4 Stunden vor dem Eingriff kein Hydromorphon mehr erhalten. Falls eine Weiterbehandlung mit Palladon injekt indiziert ist, sollte die Dosierung nach dem Eingriff 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.

Palladon injekt 10 mg und 100 mg sind nicht für eine initiale Opioid-Therapie geeignet. Die höheren Wirkstärken von Palladon injekt (10 mg, 100 mg) dürfen als Einzeldosis nur bei Patienten angewendet werden, bei denen im Rahmen einer langfristigen Schmerzbehandlung mit niedriger dosierten Hydromorphon-Präparaten (Palladon injekt 2 mg) oder anderen vergleichbar starken Schmerzmitteln keine ausreichende Schmerzfreiheit mehr erreicht werden kann. Für das Befüllen des Reservoirs einer Schmerzpumpe können auch 10 mg oder 100 mg als Einzeldosis genutzt werden, da hier die Dosissteuerung über die Pumpeneinstellung erfolgt.

Bei bestehender Nebennierenrindeninsuffizienz sollte die Plasmakortisolkonzentration kontrolliert und ggf. Kortikoide zugeführt werden.

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

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

Palladon injekt enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 1 ml.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Zentralwirksame Arzneimittel wie Tranquilizer, Anästhetika (wie z. B. Barbiturate), Hypnotika und Sedativa, Neuroleptika, Antidepressiva, Antihistaminika/Antiemetika und andere Opioide oder Alkohol können die ZNS dämpfenden Effekte beider Arzneimittel, beispielsweise Sedierung, Atemdepression etc. verstärken.

Arzneimittel mit anticholinergem Wirkung (z. B. Psychopharmaka, Antihistaminika, Antiemetika, Arzneimittel bei Morbus Parkinson) können anticholinerge Nebenwirkungen von Opioiden verstärken (z. B. Obstipation, Mundtrockenheit oder Störungen beim Wasserlassen).

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

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

Schwangerschaft

Für Hydromorphon liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere vor.

Palladon injekt sollte während der Schwangerschaft und während der Geburt (wegen verminderter Uteruskontraktilität und der Gefahr einer Atemdepression beim Neugeborenen) nicht appliziert werden. Eine chronische Anwendung während der Schwangerschaft kann zu einem Entzugssyndrom beim Neugeborenen führen.

Experimentelle Untersuchungen an Tieren wiesen nach Dosierungen, die zu einer höheren Exposition führten, als bei Menschen zu erwarten ist, keine teratogenen Wirkungen auf (siehe Abschnitt 5.3). Perinatale Toxizität war bei Ratten, die mit 2 und 5 mg/kg/Tag behandelt wurden, zu beobachten.

Stillzeit

Es sind keine Daten zur Anwendung von Palladon injekt während der Stillzeit verfügbar. Palladon injekt sollte deshalb bei stillenden Müttern nicht appliziert werden; wenn die Anwendung erforderlich ist, sollte abgestellt werden.

Fertilität

Bei oraler Gabe von 5 mg/kg/Tag haben Tierstudien keine Auswirkungen auf die Fertilität und Reproduktionsfähigkeit gezeigt.

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 Präparatwechsel sowie beim Zusammenwirken von Hydro-

morphon 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 Autofahren 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, euphorische Stimmung, Halluzinationen, Alpträume, verminderte Libido

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

Herzkrankungen

Selten: Tachykardie, Bradykardie, Palpitationen

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Hypotonie

Nicht bekannt: Hitzegefühl

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des 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
 Selten: Rötung des Gesichts
 Nicht bekannt: Urtikaria

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: verstärkter Harndrang
 Gelegentlich: Harnverhalten

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: Erektionsstörungen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Asthenie, Reaktionen an der Injektionsstelle
 Gelegentlich: Entzugserscheinungen*, Ermüdung, Unwohlsein, periphere Ödeme
 Sehr selten: Verhärtungen an der Injektionsstelle (insbesondere nach wiederholter s. c. Gabe)
 Nicht bekannt: Toleranz, Arzneimittelenzugsyndrom beim Neugeborenen

* Entzugserscheinungen können auftreten und sich in Symptomen wie gesteigerter Erregbarkeit, Angstzuständen, Nervosität, Schlaflosigkeit, Hyperkinesie, Tremor und gastrointestinales Symptome 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. Es kann zu einer Aspirationspneumonie kommen. In schwereren Fällen können Kreislaufversagen und vertieftes Koma unter Umständen mit letalem Ausgang auftreten.

Bei bewusstlosen Patienten mit Atemstillstand sind Intubation und künstliche Beatmung erforderlich. Es sollte ein Opiatantagonist (z.B. 0,4 mg Naloxon; bei Kindern 0,01 mg Naloxon/kg KG) intravenös verabreicht werden. Je nach Symptomatik ist die Einzelgabe des Antagonisten alle 2–3 Minuten zu wiederholen.

Strenge Überwachung (mindestens 24 Stunden) ist notwendig, da die Wirkung des Opiatantagonisten kürzer ist als die des Hydromorphons, so dass mit einem erneu-

ten 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.

Hydromorphon ist ein μ -selektiver, reiner Opioidagonist. Hydromorphon und verwandte Opiode wirken hauptsächlich auf das zentrale 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.

Endokrines System

Siehe Abschnitt 4.4.

Leber- und Gallensystem

Opiode können Gallenkoliken induzieren.

Andere pharmakologische Effekte

Präklinische Studien zeigen unterschiedliche Effekte von Opioiden auf Komponenten des Immunsystems. Die klinische Bedeutung dieser Befunde ist nicht bekannt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption

Der Wirkungseintritt nach i. v. Injektion erfolgt meist innerhalb von 5 Minuten, nach s. c. Injektion innerhalb von 5–10 Minuten. Die Wirkungsdauer beträgt 3–4 Stunden nach i. v. oder s. c. Injektion. Bei epiduraler Gabe von 1 mg Hydromorphonhydrochlorid beobachtete man eine Latenzzeit von $22,5 \pm 6$ Minuten bis zur vollständigen analgetischen Wirkung. Die Wirkung hielt $9,8 \pm 5,5$ Stunden an (N = 84 Patienten im Alter von 22–84 Jahren).

Hydromorphonhydrochlorid passiert die Plazentaschranke. Angaben über die Ausscheidung in die Muttermilch liegen nicht vor.

Distribution

Die Plasmaproteinbindung des Hydromorphons ist gering (< 10%), wobei dieser Prozentsatz von 2,46 ng/ml bis zu sehr hohen Plasmaspiegeln von 81,99 ng/ml, die nur bei sehr hohen Hydromorphon-Dosen erreicht werden, konstant bleibt.

Hydromorphonhydrochlorid weist ein relativ hohes Verteilungsvolumen von $1,22 \pm 0,23$ l/kg (C.I.: 90%: 0,97–1,60 l/kg, N = 6 männliche Probanden) auf. Dies weist auf eine deutliche Gewebeaufnahme hin.

Aus dem Verlauf der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven nach einmaliger Gabe von Hydromorphonhydrochlorid 2 mg i. v. oder 4 mg oral an 6 gesunde Probanden im randomisierten Cross-over-Versuch ergab sich eine relative kurze Eliminationshalbwertszeit von $2,64 \pm 0,88$ Stunden ($1,68$ – $3,87$ Stunden).

Biotransformation

Hydromorphon wird durch direkte Konjugation oder durch Reduktion der Ketogruppe mit nachfolgender Konjugation metabolisiert. Nach Resorption wird Hydromorphon 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 $IC_{50} > 50 \mu M$ 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

An Ratten, die oral 5 mg/kg/Tag Hydromorphon erhielten (30 mg/m²/Tag, was 1,4fach 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 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 1,8fachen 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 Rattenbabies (F1) bei einer Dosis von 2 und 5 mg/kg/Tag 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.

Kanzerogenität

Hydromorphon war in einem bakteriellen Mutationstest, in einem *in-vitro* Chromosomenaberrationstest mit humanen Lympho-

zyten und im *in-vivo* Maus-Mikronukleus-Test 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

Citronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat 2 H₂O, Natriumchlorid, Natriumhydroxid-Lösung (0,4 %), Salzsäure (0,36 %), Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Angebrochene, unbenutzte Ampullen sollten entsorgt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Ampullen im Umkarton aufbewahren, um sie vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Klarglas-Ampullen in Packungen zu 10 × 1 ml (Palladon injekt 2 mg).

Klarglas-Ampullen in Packungen zu 5 × 1 ml (Palladon injekt 10 mg).

Klarglas-Ampullen in Packungen zu 5 × 10 ml (Palladon injekt 100 mg).

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine speziellen Hinweise.

Verwerfen Sie nicht benötigte Reste der Lösung.

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 injekt 2 mg:	59109.00.00
Palladon injekt 10 mg:	59110.00.00
Palladon injekt 100 mg:	59111.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung – 24 November 2006
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung – 13 März 2013

10. STAND DER INFORMATION

September 2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Betäubungsmittel

Weitere Angaben:

Mundipharma Service für Fragen zum Präparat und zur Therapie:

- Gebührenfreie Info-Line: (0800) 8 55 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