

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Palladon® injekt 20 mg/ml Injektions-/Infusionslösung

Palladon® injekt 50 mg/ml Injektions-/Infusionslösung

Wirkstoff: Hydromorphonhydrochlorid

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG
Palladon® injekt 20 mg/ml:

1 Ampulle enthält 20 mg Hydromorphonhydrochlorid (entsprechend 17,73 mg Hydromorphon) in 1 ml Lösung.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 ml enthält 0,105 mmol Natrium (2,41 mg/ml Natrium)

Palladon® injekt 50 mg/ml:

1 Ampulle enthält 50 mg Hydromorphonhydrochlorid (entsprechend 44,33 mg Hydromorphon) in 1 ml Lösung.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 ml enthält 0,040 mmol Natrium (0,92 mg/ml Natrium)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektions-/Infusionslösung

Klare, farblose bis leicht gelbliche Lösung, pH-Wert 4,0.

4. KLINISCHE ANGABEN
4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von starken Schmerzen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung
Dosierung

Die Dosis von Palladon® injekt ist abhängig von der Stärke der Schmerzen und dem individuellen Ansprechen des Patienten auf die Schmerztherapie.

Die Dosis sollte bis zur optimalen analgetischen Wirkung titriert werden.

Grundsätzlich sollte eine ausreichend hohe Dosis gegeben werden, wobei die im Einzelfall kleinste analgetisch wirksame Dosis gewählt werden sollte.

Palladon® injekt 20 mg/ml und 50 mg/ml sind für die initiale Opioidtherapie nicht geeignet. Diese höheren Stärken dürfen nur zur individuellen Dosierung bei Patienten, für die niedrigere Stärken von Hydromorphon-Zubereitungen (Palladon® injekt 2 mg/ml) oder vergleichbar starke Analgetika nicht ausreichen, im Rahmen einer chronischen Schmerztherapie angewendet werden. Das Reservoir einer Schmerzpumpe kann mit Einzeldosen von 20 mg oder 50 mg aufgefüllt werden, da die Kalibrierung der Schmerzpumpe die Kontrolle der Dosierung sicherstellt.

Palladon® injekt sollte nicht länger als unbedingt notwendig angewendet werden. Wenn eine Langzeitbehandlung erforderlich ist, sollte durch eine sorgfältige und regelmäßige Überprüfung sichergestellt werden, ob und in welchem Ausmaß eine Weiterbe-

Alter	Bolus	Infusion
Erwachsene und Jugendliche (> 12 Jahre)		
Subkutane Anwendung (s.c.)	1–2 mg s.c. alle 3–4 Stunden	0,15–0,45 mg/Stunde bzw. 0,004 mg/kg Körpergewicht/Stunde
Intravenöse Anwendung (i.v.)	1–1,5 mg i.v. alle 3–4 Stunden, langsam über mindestens 2–3 Minuten injizieren	0,15–0,45 mg/Stunde bzw. 0,004 mg/kg Körpergewicht/Stunde
PCA (s.c. und i.v.)	0,2 mg Bolus bei einem Sperrintervall von 5–10 min	
Kinder (< 12 Jahre)	Nicht empfohlen	

handlung notwendig ist. Falls eine Opioid-Therapie nicht länger erforderlich ist, kann es ratsam sein, die Tagesdosis allmählich zu reduzieren, um das Auftreten von Entzugssymptomen zu vermeiden.

Siehe Tabelle

Umstellung von oraler Einnahme auf parenterale Anwendung von Hydromorphon

Die Tagesdosis soll wie folgt berechnet werden: 3 mg Hydromorphon oral entspricht 1 mg Hydromorphon parenteral. Es wird betont, dass es sich dabei um eine Empfehlung zur Doseinstellung handelt. Die Unterschiede im Ansprechen der Patienten machen eine sorgfältige und individuelle Dosis titration bei jedem Patienten erforderlich.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (im Regelfall über 75 Jahre) kann eventuell mit einer geringeren Dosierung eine ausreichende Analgesie erzielt werden.

Patienten mit Einschränkung der Nieren- und/oder Leberfunktion

Bei diesen Patienten kann eine geringere Dosis zur adäquaten Schmerzlinderung ausreichend sein. Deshalb sollte bei diesen Patienten die Dosierung anfänglich vorsichtig erfolgen (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Palladon® injekt wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren aufgrund nicht ausreichender Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit.

Art der Anwendung

Zur intravenösen Injektion oder Infusion
Zur subkutanen Injektion oder Infusion

Dieses Arzneimittel soll vor der Anwendung visuell kontrolliert werden. Es dürfen ausschließlich klare, partikelfreie Lösungen verwendet werden.

Nach dem Öffnen ist das Arzneimittel sofort zu verwenden (siehe Abschnitt 6.3).

Nur zum einmaligen Gebrauch.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegenüber Hydromorphon oder einem der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1)
- schwere Atemdepression mit Hypoxie oder Hyperkapnie
- schwere chronisch obstruktive Atemwegserkrankung
- Cor pulmonale
- Koma
- akutes Abdomen

- paralytischer Ileus
- gleichzeitige 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 Hirndrucks), Krampfleiden, Alkoholismus, Delirium tremens, toxischer Psychose, Hypotonie bei Hypovolämie, Bewusstseinsstörungen, Gallenwegserkrankungen, Gallen- oder Nierenkolik, Pankreatitis, obstruktiven oder entzündlichen Darmerkrankungen, Prostatahypertrophie, Nebennierenrindeninsuffizienz (z. B. Morbus Addison), Hypothyreose, chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung, verminderter Atemreserve, bei Kindern unter 12 Jahren, bei geschwächten älteren Patienten und bei Patienten mit schwerer Beinärthätigung der Nieren- oder Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.2). Bei allen vorgenannten Patienten kann eine niedrigere Dosierung ratsam sein.

Risiko bei gleichzeitiger Anwendung mit Benzodiazepinen (und anderen zentral dämpfend wirkenden Arzneimitteln)

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden einschließlich Palladon® injekt mit Benzodiazepinen kann zu starker Sedierung, Atemdepression, Koma und zu einem tödlichen Ausgang führen. Aufgrund dieser Risiken sollten Opiode und Benzodiazepine nur dann gleichzeitig verschrieben werden, wenn für die Patienten keine alternativen Behandlungsoptionen angemessen sind. Sollte entschieden werden, Palladon® injekt zusammen mit Benzodiazepinen zu verordnen, müssen die niedrigste wirksame Dosis und die kürzestmögliche Dauer der Behandlung gewählt werden.

Die Patienten sollen engmaschig hinsichtlich Zeichen und Symptomen von Atemdepression und Sedierung beobachtet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Bei längerer 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 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 (Arzneimittel-sucht) kann sich nach Gabe opioidhaltiger Analgetika wie Palladon® injekt entwickeln. Daher ist Palladon® injekt bei anamnestischem Alkohol- oder Arzneimittelmisbrauch nur mit besonderer Vorsicht zu verordnen.

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.

Opiode können die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren- oder -Gonaden-Achsen beeinflussen. Zu den Veränderungen, die beobachtet werden konnten, zählen ein Anstieg des Prolaktins im Serum und eine Abnahme des Kortisols und des Testosterons im Plasma. Eine Manifestation klinischer Symptome aufgrund dieser hormonellen Veränderungen kann möglich sein.

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.

Palladon® injekt ist prä- und intraoperativ sowie in den ersten 24 Stunden postoperativ 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.

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

Die gleichzeitige Anwendung von Hydromorphon und zentral dämpfend wirkenden

Arzneimitteln kann zu einem erhöhten Risiko einer Atemdepression, zu starker Sedierung, Koma und zu einem tödlichen Ausgang führen. Zu den zentral dämpfenden Arzneimitteln zählen u.a. Tranquilizer, Anästhetika (wie z.B. Barbiturate), Hypnotika und Sedativa (einschließlich Benzodiazepinen), Neuroleptika, Antidepressiva, Antiemetika, Antihistaminika und andere Opiode, Phentiazine und Alkohol.

Arzneimittel mit anticholinergischer 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 kontraindiziert.

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine klinischen Daten über die Anwendung von Hydromorphon bei Schwangeren vor. In tierexperimentellen Studien wurden reproduktionstoxische Wirkungen beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für Menschen ist nicht bekannt. Hydromorphon sollte während der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn dies eindeutig erforderlich ist.

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

Stillzeit

Hydromorphon wird in geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden. Palladon® injekt sollte daher nicht bei stillenden Müttern angewendet werden.

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 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: Anaphylaktische Reaktionen, Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Schwellungen im Bereich des Oropharynx)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Appetitabnahme

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Angstzustände, Verwirrtheit, Schlaflosigkeit

Gelegentlich: Agitiertheit, Depression, euphorische Stimmung, Halluzinationen, Alpträume

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: verminderte Libido, 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: Arzneimittelintoleranz, Arzneimittelzugssyndrom beim Neugeborenen

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

Das gleichzeitige Auftreten von Bewusstseinsstörung und Erbrechen kann zu einer Aspiration des Mageninhalts oder anderer fester Bestandteile führen. Als Folge könnte eine Aspirationspneumonie auftreten.

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 erneuten Auftreten der Überdosierungssymptome wie z. B. Ateminsuffizienz gerechnet werden muss.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN
5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetika; Opiode; natürliche Opium-Alkaloide
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 Stimmungsschwankungen, 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 Krämpfe der Gallenwege 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
Resorption

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.

Verteilung

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 metabo-

liert. 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, Dihydroisomorphin 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

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Reproduktions- und Entwicklungstoxikologie

An Ratten, die oral 5 mg/kg/Tag Hydromorphon erhielten (30 mg/m²/Tag, das 1,4-fache der für den Menschen auf Basis der Körperoberfläche errechneten, zu erwartenden 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 4-fachen der beim Menschen zu erwartenden entspricht). Ratten, die oral mit Hydromorphon 10 mg/kg (308 mg/m² mit einer AUC, die etwa dem 1,8-fachen der für den 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 Rattenbabys (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

Langzeitstudien zur Kanzerogenität wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Citronensäure
 Natriumcitrat (Ph.Eur.)
 Natriumchlorid
 Natriumhydroxid-Lösung (4 %) (zur pH-Wert-Einstellung)
 Salzsäure (3,6 %) (zur pH-Wert-Einstellung)
 Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Haltbarkeit nach Anbruch: Zum sofortigen Gebrauch.

Die chemische und physikalische Anbruchstabilität wurde für 7 Tage bei 4 °C, 25 °C und 37 °C nachgewiesen, außer für verdünnte Lösungen in Polycarbonatspritzen, die nicht länger als 24 Stunden gelagert werden sollten.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort eingesetzt wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern das Öffnen/die Verdünnung der gebrauchsfertigen Zubereitung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2 bis 8 °C aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch/Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

Informationen zur Handhabung nach dem Öffnen siehe Abschnitt 6.6.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Farblose Neutralglas-Ampullen (Typ 1) in Packungen zu 5 × 1 ml Ampullen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Inkompatibilitäten wurden bei verdünnten Lösungen der 50 mg/ml-Wirkstärke beobachtet, wenn diese länger als 24 Stunden bei 25 °C in Polycarbonatspritzen gelagert wurden. Allerdings wurde kein Hinweis auf Inkompatibilität gefunden, wenn die gleichen Zubereitungen bei 4 °C bis zu 7 Tage gelagert wurden.

Für Palladon® injekt – unverdünnt oder verdünnt mit Natriumchlorid-Infusionslösung 9 mg/ml (0,9 %), Glucose-Infusionslösung 50 mg/ml (5 %) oder Wasser für Injektionszwecke – wurde kein Hinweis auf Inkompatibilität mit den gebräuchlichen Handelsmarken von Polypropylenspritzen und

PVC- oder EVA (Ethylvinylacetat)-Infusionsbeuteln gefunden.

Für Palladon® injekt – unverdünnt oder verdünnt mit Natriumchlorid-Infusionslösung 9 mg/ml (0,9 %) oder Wasser für Injektionszwecke – wurde kein Hinweis auf Inkompatibilität mit den gebräuchlichen Handelsmarken parenteraler Darreichungsformen der unten aufgeführten Arzneimittel gefunden, wenn es in hoch- und niedrig-dosierten Zubereitungen über einen Zeitraum von 24 Stunden bei Raumtemperatur (25 °C) in Polypropylenspritzen gelagert wurde:

Butylscopolaminiumbromid
 Scopolaminhydrobromid
 Dexamethasondihydrogenphosphat-Dinatrium (Ph.Eur.)
 Haloperidol
 Midazolamhydrochlorid
 Metoclopramidhydrochlorid
 Levomepromazinhydrochlorid
 Glycopyrroniumbromid
 Ketaminhydrochlorid

Unsachgemäßer Gebrauch der unverdünnten Lösung nach dem erstmaligen Öffnen der Ampulle oder der verdünnten Lösung kann die Sterilität des Produktes beeinträchtigen.

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

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 20 mg/ml: 72198.00.00
 Palladon® injekt 50 mg/ml: 72199.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
 24. August 2009

Datum der letzten Verlängerung:
 22. Januar 2014

10. STAND DER INFORMATION

September 2018

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS

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