Palladon® injekt 2 mg/10 mg/100 mg

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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 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 Jahren
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		

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).

Kinder
Die übliche Anfangsdosis für Kinder ab 12 Monaten 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.

Behandlungsziele und Abbruch

Vor Einleitung der Behandlung mit Palladon sollten eine Behandlungsstrategie, einschließlich Behandlungsdauer und Behandlungszielen, sowie ein Plan für das Behandlungsende gemeinsam mit dem Patienten und in Übereinstimmung mit den Leitlinien zur Schmerzbehandlung vereinbart werden. Während der Behandlung sollte ein häufiger Kontakt zwischen Arzt und Patient stattfinden, um die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Behandlung zu beurteilen, die Beendigung der Behandlung in Erwägung zu ziehen und die Dosis bei Bedarf anzupassen. Wenn ein Patient die Hydromorphon-Therapie nicht mehr benötigt, kann es ratsam sein, die Dosis schrittweise zu reduzieren, um Entzugserscheinungen zu vermeiden. Bei fehlender adäquater Schmerzkontrolle sollte die Möglichkeit einer Hyperalgesie, einer Gewöhnung (Toleranz) und einer Progression der zugrundeliegenden Erkrankung in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Behandlungsdauer:

Hydromorphon sollte nicht länger als notwendig angewendet 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

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- schwere Atemdepression mit Hypoxie 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

Vorsicht bei der Anwendung von Hydromorphon ist geboten bei:
- älteren und geschwächten Patienten
- schwer beeinträchtigter Atemfunktion
- Schlaf-Apnoe
- gleichzeitiger Anwendung von anderen zentraldämpfend wirkenden Arzneimitteln (siehe unten und Abschnitt 4.5)
- Opioid-Toleranz, physischer Abhängigkeit oder Entzugserscheinungen (siehe unten)
- Psychischer Abhängigkeit (Arzneimittelsucht), Missbrauchsprofil und Vorgeschichte von Drogen- und/oder Alkoholmissbrauch (siehe unten)
- Kopfverletzungen, Hirnverletzungen (intrakranielle Läsionen) oder erhöhtem

Hirndruck, Bewusstseinsstörungen unklaren Ursprungs
- Hypotonie bei Hypovolämie
- Pankreatitis
- Hypothyreose
- toxischer Psychose
- Prostatahypertrophie
- Nebennierenrindeninsuffizienz (z. B. Morbus Addison)
- schwerer Beeinträchtigung der Nieren- oder Leberfunktion
- Alkoholismus
- Obstipation

Atemdepression

Eine Atemdepression ist die bedeutsamste Gefährdung einer Opioidüberdosierung.

Schlafbezogene Atemstörungen

Opioide können schlafbezogene Atemstörungen, einschließlich zentraler Schlafapnoe und schlafbezogener Hypoxämie, verursachen. Die Anwendung von Opioiden geht mit einer dosisabhängigen Erhöhung des Risikos für eine zentrale Schafapnoe einher (siehe Abschnitt 4.8).
Bei Patienten mit zentraler Schlafapnoe sollte eine Verringerung der Opioidgesamtdosis in Betracht gezogen werden.

Risiken einer gleichzeitigen Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder vergleichbaren Arzneimitteln:

Die gleichzeitige Anwendung von Palladon injekt und sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder vergleichbaren Arzneimitteln kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verschreibung mit diesen sedierenden Arzneimitteln nur bei den Patienten angebracht, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn dennoch eine gleichzeitige Verschreibung von Palladon injekt zusammen mit Sedativa für notwendig erachtet wird, sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet 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).

Vorsicht bei der Anwendung ist außerdem geboten bei opioidabhängigen Patienten, Krampfleiden, Delirium tremens, Gallenwegserkrankungen, Gallen- oder Nierenkolik, obstruktiven oder entzündlichen Darmerkrankungen, chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung, verminderter Atemreserve und bei Kindern unter einem Jahr (siehe Abschnitt 4.2). Bei allen vorgenannten Patienten kann eine niedrigere Dosierung ratsam sein.

Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit):

Bei wiederholter Anwendung von Opioiden wie Hydromorphon können sich eine Toleranz sowie eine physische und/oder psychische Abhängigkeit entwickeln.
Die wiederholte Anwendung von Palladon kann zu einer Opioidgebrauchsstörung führen. Eine höhere Dosis und längere Dauer der Opioidbehandlung können das Risiko erhöhen, eine Opioidgebrauchsstörung zu entwickeln. Durch Missbrauch oder absichtliche Falschanwendung von Palladon kann es zu einer Überdosierung und/oder zum Tod kommen. Das Risiko, eine Opioidgebrauchsstörung zu entwickeln, ist bei Patienten mit einer Substanzgebrauchsstörung (einschließlich Alkoholgebrauchsstörung) in der persönlichen oder familiären Vorgeschichte (Eltern oder Geschwister), bei Rauchern oder bei Patienten mit anderen psychischen Erkrankungen in der persönlichen Vorgeschichte (z. B. Major Depression, Angststörungen und Persönlichkeitsstörungen) erhöht.
Vor Beginn der Behandlung mit Palladon und während der Behandlung sollten die Behandlungsziele und ein Plan für die Beendigung der Behandlung mit dem Patienten vereinbart werden (siehe Abschnitt 4.2). Vor und während der Behandlung sollte der Patient außerdem über die Risiken und Anzeichen einer Opioidgebrauchsstörung aufgeklärt werden. Den Patienten sollte geraten werden, sich bei Auftreten dieser Anzeichen mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen.

Die Patienten müssen auf Anzeichen eines Suchtverhaltens (drug-seeking behaviour) überwacht werden (z. B. zu frühes Nachfragen nach Folgerezepten). Hierzu gehört auch die Überprüfung der gleichzeitigen Anwendung von Opioiden und psychoaktiven Arzneimitteln (wie Benzodiazepinen). Bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Opioidgebrauchsstörung sollte die Konsultation eines Suchtspezialisten in Betracht gezogen werden.

Bei längerfristiger Anwendung von Palladon injekt kann es zur Entwicklung einer Toleranz mit der Notwendigkeit 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.

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 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.

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.

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, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Zentralnervensystem (ZNS):

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 Tranquilizer, Anästhetika wie z. B. Barbiturate, Hypnotika und Sedativa (einschließlich Benzodiazepine), Neuroleptika (einschließlich Phenothiazine), Antidepressiva, Anti-

histaminika/Antiemetika und andere Opioide.
Alkohol kann die pharmakodynamischen Effekte von Palladon injekt verstärken.

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden und Gabapentinoiden (Gabapentin und Pregabalin) erhöht das Risiko für Opioid-Überdosierung, Atemdepression und Tod.

Arzneimittel mit anticholinerger 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 (MAO-Hemmer) oder die Gabe von Hydromorphon innerhalb von 14 Tagen nach Absetzen von MAO-Hemmern 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 abgestillt werden.

Fertilität

Es liegen keine ausreichenden Daten der Wirkung von Hydromorphon in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien an Ratten ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen von Hydromorphon bei männlichen oder weiblichen Tieren in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

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 Präparatewechsel 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 Autofahren oder Maschinen bedienen dürfen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:
Sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1000), 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, euphorische Stimmung, Halluzinationen, Albträume, verminderte Libido
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 (siehe Abschnitt 4.4), Zentrales Schlafapnoe-Syndrom

Augenerkrankungen

Gelegentlich:	Sehstörung
Nicht bekannt:	Miosis

Herzerkrankungen

Selten:	Tachykardie, Bradykardie, Palpitationen

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich:	Hypotonie
Nicht bekannt:	Hitzegefühl

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und 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, Arzneimittelentzugssyndrom beim Neugeborenen

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

Arzneimittelabhängigkeit

Die wiederholte Anwendung von Palladon kann, auch in therapeutischer Dosierung, zu einer Arzneimittelabhängigkeit führen. Das Risiko für eine Arzneimittelabhängigkeit kann je nach individuellen Risikofaktoren des Patienten, Dosierung und Dauer der Opioidbehandlung variieren (siehe Abschnitt 4.4).

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: http://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, sodass mit einem erneuten Auftreten der Überdosierungssymptome wie z. B. Ateminsuffizienz gerechnet werden muss.

Toxische Leukoenzephalopathie wurde bei Überdosierung von Hydromorphon beobachtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Opioid-Analgetikum; natürliches Opium-Alkaloid

ATC-Code: N02AA03.

Hydromorphon ist ein μ-selektiver, reiner Opioidagonist. Hydromorphon und verwandte Opioide 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

Opioide 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

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 ± 6 Minuten bis zur vollständigen analgetischen Wirkung. Die Wirkung hielt 9,8 ± 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 ± 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 ± 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 IC50 > 50 μM 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 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

Hydromorphon war in einem bakteriellen Mutationstest, in einem *in-vitro* Chromosomenaberrationstest mit humanen Lymphozyten 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 H_2O, 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 den Inhalt 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).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

Verwerfen Sie nicht benötigte Reste der Lösung.

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 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

01.2026

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

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt