1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Palladon® injekt 20 mg/ml Injektions-/Infusionslösung

Palladon® injekt 50 mg/ml Injektions-/Infusionslösung

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.

Es wird empfohlen, mit den geringeren Dosisangaben zu beginnen und diese zu erhöhen, bis eine optimale analgetische Wirkung erreicht wird, bei einer gleichzeitig niedrigstmöglichen Dosierung.

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 Weiterbehandlung 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.

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	

Siehe Tabelle

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.

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.

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.

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
- 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 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vorsicht bei der Anwendung von Hydromorphon ist geboten bei:
- 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)
- chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung
- verminderter Atemreserve
- psychischer Abhängigkeit (Arzneimittelsucht), Missbrauchsprofil und Vorgeschichte von Drogen- und/oder Alkoholmissbrauch (siehe unten)
- älteren und geschwächten Patienten
- Kindern unter 12 Jahren
- Kopfverletzungen, Hirnverletzungen (intrakranielle Läsionen) oder erhöhtem Hirndruck, Bewusstseinsstörungen unklaren Ursprungs
- Hypotonie bei Hypovolämie
- Pankreatitis
- Hypothyreose
- toxischer Psychose
- Prostatahypertrophie
- Erkrankungen der Gallenwege
- Gallen- oder Nierenkolik

- Nebennierenrindeninsuffizienz (z. B. Morbus Addison)
- schwerer Beeinträchtigung der Nieren- oder Leberfunktion
- Alkoholismus
- Delirium tremens
- Krampfleiden
- Obstipation
- obstruktiven oder entzündlichen Darmerkrankungen

Bei allen vorgenannten Patienten kann eine niedrigere Dosierung ratsam sein.

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.

Risiko bei gleichzeitiger Anwendung mit Benzodiazepinen (und anderen zentral dämpfend wirkenden Arzneimitteln)
Die gleichzeitige Anwendung von Hydromorphon mit sedierenden Arzneimitteln wie z. B. Benzodiazepinen oder vergleichbaren Arzneimitteln kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und zu einem tödlichen Ausgang führen. Aufgrund dieser Risiken sollten diese sedierenden Arzneimittel nur dann gleichzeitig verschrieben werden, wenn für die Patienten keine alternativen Behandlungsoptionen angemessen sind.
Sollte entschieden werden, Hydromorphon zusammen mit sedierenden Arzneimitteln 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. In diesem Zusammenhang wird dringend empfohlen, Patienten und ihre Bezugspersonen über diese Symptome zu informieren (siehe Abschnitt 4.5).

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 längerer Anwendung des Arzneimittels 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 langfristige Anwendung dieses Arzneimittels 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 Dosis 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 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.

Opioide 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.

Bei einer Hyperalgesie, die insbesondere bei hoher Dosierung auftreten kann, wird eine weitere Dosiserhöhung von Hydromorphon 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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Zentralnervensystem (ZNS):
Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden und zentral dämpfend wirkenden Arzneimitteln wie z. B. 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 zentral dämpfenden Arzneimitteln zählen u. a. andere Opioide, Anxiolytika, Hypnotika und Sedativa (einschließlich Benzodiazepinen), Antipsychotika, Anästhetika (wie z. B. Barbiturate), Antiemetika, Antidepressiva, Antihistaminika Phenothiazine und Alkohol.

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 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 hinreichenden Daten über die Anwendung von Hydromorphon bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Hydromorphon sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Die Anwendung von Palladon injekt während der Schwangerschaft und der Wehen wird wegen verminderter Uteruskontraktilität und der Gefahr einer Atemdepression

beim Neugeborenen nicht empfohlen. Längerfristige Anwendung von Hydromorphon während der Schwangerschaft kann zu einem neonatalen Entzugssyndrom führen.

Stillzeit
Hydromorphon wird in geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden. Palladon injekt sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität
Es liegen keine Humandaten zur Wirkung von Hydromorphon auf die Fertilität vor. Bei Ratten hatte eine Behandlung mit Hydromorphon keine Auswirkung auf die männliche oder weibliche Fertilität (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 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, Überempfindlichkeit (einschließlich Schwellungen im Bereich des Oropharynx)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Häufig: Appetitabnahme

Psychiatrische Erkrankungen
Häufig: Angstzustände, Verwirrtheit, Schlaflosigkeit
Gelegentlich: Agitiertheit, Depression, euphorische Stimmung, Halluzinationen, Albträume
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, Zentrales Schlafapnoe-Syndrom (siehe Abschnitt 4.4)

Augenerkrankungen
Gelegentlich: Sehstörung
Nicht bekannt: Miosis

Herzerkrankungen
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: Arzneimitteltoleranz, 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 über das 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.
Toxische Leukoenzephalopathie wurde bei Überdosierung von Hydromorphon beobachtet.
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: Opioid-Analgetika; natürliche Opium-Alkaloide
ATC-Code: N02A A03.

Hydromorphon ist ein Opioidagonist ohne antagonistische Aktivität. Hydromorphon und verwandte Opioide wirken hauptsächlich auf das zentrale Nervensystem und den Darm.

Seine therapeutische Wirkung ist 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
Opioide 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 ± 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

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
Bei Ratten, die orale Hydromorphon-Dosen von 5 mg/kg/Tag erhielten (30 mg/m²/Tag, was 1,4-fach höher ist als die für den Menschen auf Basis der Körperoberfläche 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 trächtigen 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 Wirkstoffexposition (AUC), die ungefähr dem 4-fachen der beim Menschen zu erwartenden entspricht). Bei Ratten, die oral mit Hydromorphon-Dosen bis zu 10 mg/kg behandelt wurden (308 mg/m² mit einer AUC, die etwa 1,8-fach über der für den Menschen zu erwartenden liegt), wurde kein Hinweis auf fetale Schädigung beobachtet. In der Literatur wurden Hinweise für eine teratogene Wirkung von Hydromorphon bei Mäusen und Hamstern berichtet.

Eine prä- und eine postnatale Studie an Ratten zeigte, dass es eine Zunahme der Mortalität von Rattenbabys und eine reduzierte Zunahme des Körpergewichts in der früheren postnatalen Phase bei Hydromorphonhydrochlorid-Dosen von 2 und 5 mg/kg/Tag gab (was ungefähr dem 0,6- bzw. 1,4-fachen der zu erwartenden Dosis beim Menschen, basierend auf der Körperoberfläche, entspricht), was mit mütterlicher Toxizität assoziiert war.

Es wurden keine Auswirkungen auf die weitere Entwicklung oder Reproduktionsfähigkeit der Jungtiere 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

Ampullen: 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

In der Originalverpackung 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 Hydromorphonhydrochlorid – 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 (Ethylenvinylacetat)-Infusionsbeuteln gefunden.

Für Hydromorphonhydrochlorid – 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

01.2026

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

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