

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

**Palladon** injectie 2 mg/ml, oplossing voor injectie of infusie

**Palladon** injectie 10 mg/ml, oplossing voor injectie of infusie

**Palladon** injectie 20 mg/ml, oplossing voor injectie of infusie

**Palladon** injectie 50mg/ml, oplossing voor injectie of infusie

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

**Palladon** injectie 2 mg/ml:

1 ampul bevat 2 mg hydromorfon hydrochloride (overeenkomend met 1,77 mg hydromorfon) in 1 ml oplossing.

Hulpstoffen: 1 ml bevat 0,153 mmol natrium (3,52 mg/ml natrium)

**Palladon** injectie 10 mg/ml:

1 ampul bevat 10 mg hydromorfon hydrochloride (overeenkomend met 8,87 mg hydromorfon) in 1 ml oplossing.

Hulpstoffen: 1 ml bevat 0,128 mmol natrium (2,94 mg/ml natrium)

**Palladon** injectie 20 mg/ml:

1 ampul bevat 20 mg hydromorfon hydrochloride (overeenkomend met 17,73 mg hydromorfon) in 1 ml oplossing.

Hulpstoffen: 1 ml bevat 0,105 mmol natrium (2,41 mg/ml natrium)

**Palladon** injectie 50 mg/ml:

1 ampul bevat 50 mg hydromorfon hydrochloride (overeenkomend met 44,33 mg hydromorfon) in 1 ml oplossing.

Hulpstoffen: 1 ml bevat 0,040 mmol natrium (0,92 mg/ml natrium)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie of infusie.

Heldere, kleurloze tot lichtgele isotone oplossing met pH 4,0.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Voor de behandeling van ernstige pijn bij kankerpatiënten en ernstige postoperatieve pijn.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

De dosering **Palladon** injectie dient te worden aangepast aan de ernst van de pijn en de individuele respons van de patiënt. De startdosering is afhankelijk van de ernst van pijn en de tot dan toe gebruikte analgetica.

De dosering dient te worden getitreerd tot een optimaal analgetisch effect is bereikt.

Hoewel in het algemeen een voldoende hoge dosering moet worden toegediend, dient te worden gestreefd naar de laagst mogelijke dosering waarbij analgesie wordt bereikt.

**Palladon** injectie 10 mg/ml, 20 mg/ml en 50 mg/ml zijn niet geschikt om een opioïd-behandeling mee te beginnen. Deze hogere doseringen kunnen alleen gebruikt worden bij patiënten die niet langer reageren op lagere doseringen hydromorfon of vergelijkbare sterkwerkende analgetica.

Het reservoir van de pijnpomp kan gevuld worden met de verschillende doseringen 10 mg/ml, 20 mg/ml, 50 mg/ml, omdat de dosiscontrole is beveiligd door de pomp.

**Palladon** injectie dient niet langer dan absoluut noodzakelijk te worden toegediend. Als langdurige behandeling noodzakelijk is, dient regelmatig en zorgvuldig te worden nagegaan of en in welke mate behandeling noodzakelijk is. Als een patient behandeling met hydromorfon niet langer nodig heeft, wordt aangeraden de dosering stapsgewijs af te bouwen om ontweningsverschijnselen te voorkomen.

De volgende startdoseringen worden aangeraden:

Leeftijd	Bolus	Infusie
Volwassenen en adolescenten (> 12 jaar)		
subcutane (s.c.) toediening	1-2 mg s.c. iedere 3-4 uur	0.15-0.45 mg/u 0.004 mg/kg lichaamsgewicht/uur
intraveneuze (i.v.) toediening	1-1.5 mg i.v. iedere 3-4 uur, langzaam injecteren gedurende tenminste 2 tot 3 minuten	0.15-0.45 mg/u 0.004 mg/kg lichaamsgewicht/uur
PCA (s.c. en i.v.)	0.2 mg bolus, stop interval 5-10 min.	

#### *Overschakelen van andere opioïden naar hydromorfon*

Studies waarin hydromorfon zowel intraveneus als subcutaan is toegediend bij gezonde vrijwilligers en patiënten tonen aan dat hydromorfon op milligram basis 5 tot 10 maal zo potent is als parenteraal morfine. Omdat iedere patiënt individueel getitreerd moet worden tot optimale pijnverlichting daarbij rekening houdend met de veiligheid van de patiënt, dient gestart te worden met ongeveer 1/10 van de overeenkomende parenterale morfine-equivalent.

#### *Kinderen < 12 jaar*

**Palladon** injectie wordt niet aangeraden voor gebruik bij kinderen jonger dan 12 jaar, omdat er onvoldoende ervaring is opgedaan in deze leeftijdsgroep.

#### *Oudere patiënten*

Een lagere startdosering en een zorgvuldige titratie wordt aanbevolen bij oudere patiënten (in het algemeen ouder dan 75 jaar).

#### *Patiënten met lever- en of nierfunctiestoornissen*

Deze patiënten kunnen een lagere dosering nodig hebben om voldoende pijnstilling te bereiken dan andere patiëntengroepen. Ze dienen zorgvuldig te worden getitreerd op geleide van klinisch effect (zie rubriek 5.2).

#### Wijze van toediening

Intraveneuze injectie of infusie

Subcutane injectie of infusie

Dit geneesmiddel dient voor gebruik visueel te worden geïnspecteerd. De oplossing dient alleen te worden gebruikt indien deze vrij is van deeltjes.

Na openen, moet dit geneesmiddel onmiddellijk worden gebruikt. (Zie rubriek 6.3)

#### 4.3. **Contra-indicaties**

**Palladon** injectie mag niet worden gegeven bij overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of in iedere situatie waarin het gebruik van opioïden is gecontra-indiceerd. Dit kan de volgende situaties betreffen:

- ademhalingsdepressie;
- schedelletsel en verhoogde intracranieële druk;
- bij ileus verschijnselen;
- acute buik;
- convulsieve aandoeningen;
- operaties aan de gal en galwegen;
- acute leverziekte;
- obstructieve luchtweginfecties;
- verhoogde CO<sub>2</sub> spiegels in het bloed;
- cyanosis;
- coma;
- gelijktijdig of korter dan twee weken van tevoren toedienen van MAO-remmers moet vermeden worden.

#### 4.4. **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Bij overmatig gebruik van opioïden is ademhalingsdepressie een groot risico.

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

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met shock-verschijnselen, hypotensie met hypovolumie of patiënten met obstructieve luchtwegaandoeningen, bij overmatig bronchussecreet en bij patiënten met een verminderde respiratoire reserve zoals bij emfyseem, kyfoscoliose,

ernstige obesitas, bij opioïd-afhankelijke patiënten, patiënten met hoofdletsel (vanwege het risico op verhoogde intracraniale druk), flauwvallen, galwegaandoeningen en gal- of nierstenen, obstructieve of inflammatoire darmaandoeningen.

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

Opioïden, zoals hydromorfon hydrochloride, kunnen de hypothalamus-hypofyse-bijnierschors of -gonadale as beïnvloeden. Zo is er een toename van prolactinespiegel en een afname van de cortisol- en testosteronspiegels. Door deze hormonale veranderingen kunnen klinische symptomen optreden (zie rubriek 4.8).

#### Buikletsel

Opioïde analgetica kunnen de symptomen bij acute buikletsels versluieren; zij mogen hierbij niet worden toegepast alvorens de diagnose is gesteld.

#### Paralytisch ileus

**Palladon** injectie dient niet te worden gebruikt als een paralytische ileus mogelijk kan zijn. Indien een paralytische ileus wordt vermoed tijdens het gebruik, dient de hydromorfon behandeling onmiddellijk te worden gestaakt.

#### Hyperalgesie

Hyperalgesie die niet reageert op een verdere dosisverhoging hydromorfon kan voorkomen met name bij hoge doseringen. Het kan dan nodig zijn om de hydromorfon dosis te verlagen of om te schakelen naar een ander opioïd.

#### Operaties

**Palladon** injectie dient met voorzichtigheid pre- of intraoperatief of binnen 24 uur postoperatief te worden gebruikt.

Het gebruik van **Palladon** injectie dient minimaal 4 uur voor een chordotomie of andere pijnverlichtende operatie te worden gestaakt. Als in deze gevallen verdere behandeling met **Palladon** injectie nodig is, moet de dosering worden aangepast aan de nieuwe post-operatieve behoefte.

### Tolerantie en afhankelijkheid

Dit product valt onder de bepalingen van de Opiumwet. Bij langdurig gebruik kan tolerantie optreden en kunnen er hogere doseringen nodig zijn voor adequate pijnstilling. Langdurig gebruik kan leiden tot lichamelijke afhankelijkheid. Ontwenningssverschijnselen kunnen optreden bij abrupt staken van de behandeling (zie ook rubriek 4.8). Wanneer een behandeling met hydromorfon wordt gestopt, wordt geadviseerd deze stapsgewijs af te bouwen om het optreden van ontwenningssverschijnselen te voorkomen.

Hydromorfon heeft een met andere sterkwerkende opioïden vergelijkbare misbruikpotentie. Hydromorfon kan worden misbruikt door mensen met latente of manifeste verslavingsstoornissen. Bij opioïde analgetica, waaronder ook hydromorfon, kan zich een psychologische afhankelijkheid (verslaving) ontwikkelen. **Palladon** injectie dient daarom met grote voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met verslaving of misbruik van alcohol en/of drugs in de voorgeschiedenis.

### Overschakelen op andere opioïden

Indien patiënten eenmaal zijn ingesteld op een effectieve opioïd-dosering, dienen zij niet zonder zorgvuldige klinische beoordeling en her-titratie te worden overgeschakeld op een ander opioïd. Een continue analgetisch effect is dan niet gewaarborgd.

### Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ml. Gezien de geringe hoeveelheid natrium kan dit product worden gebruikt bij patiënten met een natriumrestrictie.

### Risico van gelijktijdig gebruik met sedativa, zoals benzodiazepinen of gerelateerde middelen

Gelijktijdig gebruik van **Palladon** injectie met sedativa, zoals benzodiazepinen of gerelateerde middelen, kan leiden tot sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's dient het voorschrijven van deze sedativa te worden beperkt tot patiënten bij wie er geen alternatieve behandelopties mogelijk zijn. Wanneer wordt besloten **Palladon** injectie gelijktijdig voor te schrijven met sedativa dient de laagst mogelijk effectieve

dosis te worden gebruikt en dient de duur van de behandeling zo kort mogelijk te zijn.

Patiënten moeten nauwlettend worden gevolgd op tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie of sedatie. Hierbij wordt sterk aanbevolen patiënten en hun verzorgers op de hoogte te stellen van deze symptomen (zie rubriek 4.5).

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

Gelijktijdig gebruik van centraal depressieve stoffen zoals alcohol, anaesthetica, tranquilizers, andere opioïden en anti-emetica versterkt het centraal depressieve effect. Er treedt een interactie op met bèta-adrenerge receptorblokkerende stoffen. Hierbij kan versterkte remming van het centrale zenuwstelsel optreden alsmede een toename van de werking en de bijwerkingen van bèta-adrenerge receptor-blokkerende stoffen.

Bij gelijktijdige toediening van MAO-remmende stoffen kan er een sterkere remming van het centrale zenuwstelsel optreden, ernstige hypotensie en ademhalingsstilstand, waarschijnlijk door verminderde afbraak van de opioïden (zie “contra-indicaties”). Bij gecombineerde toepassing van opioïden met antihistaminica, barbituraten, tricyclische antidepressiva, butyrofenonen en fenothiazinen nemen sedering en respiratieremming toe.

##### Sedativa, zoals benzodiazepinen of gerelateerde middelen

Gelijktijdig gebruik van opioïden met geneesmiddelen zoals benzodiazepinen of gerelateerde middelen kan door de additionele dempende werking op het centrale zenuwstelsel het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden doen toenemen. De dosis en duur van gelijktijdig gebruik dienen te worden beperkt (zie rubriek 4.4).

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

**Palladon** injectie wordt niet aangeraden tijdens de zwangerschap of het geven van borstvoeding.

##### Zwangerschap

Beperkte gegevens over het gebruik van hydromorfon in de zwangerschap bij de mens laten geen verhoogd risico op congenitale afwijkingen zien. In

dierproeven waren hoge doses hydromorfon schadelijk voor het embryo/ de foetus (zie 5.3 preklinische veiligheidsgegevens). Opioiden passeren de placenta. Bij toediening vlak voor de partus kan hydromorfon ademhalingsdepressie bij de neonat veroorzaken. Langdurig gebruik van hydromorfon tijdens de zwangerschap kan tot neonataal abstinentiesyndroom leiden. **Palladon** injectie dient niet te worden gebruikt tijdens zwangerschap tenzij strikt noodzakelijk.

#### Borstvoeding

Op basis van beperkte gegevens kan geconcludeerd worden dat hydromorfon slechts in beperkte mate overgaat in de moedermelk. Een effect op de ademhaling van het kind is echter niet uit te sluiten. Daarom wordt het geven van borstvoeding ontraden.

#### Vruchtbaarheid

Er is geen informatie beschikbaar met betrekking tot de effecten van het gebruik van **Palladon** injectie op de fertiliteit bij de mens. Niet-klinische toxiciteits studies in ratten hebben geen effect aangetoond op mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheids- of sperma parameters.

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Het gebruik van hydromorfon kan aanleiding geven tot een verminderd reactie- en concentratievermogen. Derhalve dient ambulante patiënten te worden ontraden potentieel gevaarlijke machines te bedienen en voertuigen te besturen.

### **4.8 Bijwerkingen**

De meest voorkomende bijwerkingen zijn slaperigheid, duizeligheid, obstipatie en misselijkheid. Obstipatie kan worden bestreden met daartoe geschikte laxantia. Bij misselijkheid en braken kan **Palladon** injectie gecombineerd worden met anti-emetica.

De bijwerkingen zijn onderverdeeld per systeem/orgaanklasse en als volgt gerangschikt: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1000$  tot



<1/100); zelden ( $\geq 1/10.000$  tot <1/1000); zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

#### Immuunsysteemaandoeningen

*Zeer zelden:* overgevoelighedsreacties, zoals orofaryngeale zwelling

*Niet bekend:* anafylactische reacties

#### Voedings- en stofwisselingsstoornissen

*Vaak:* verminderde eetlust

#### Psychische stoornissen

*Vaak:* verwardheid, angst, insomnia, hallucinaties, lichamelijke afhankelijkheid\*

*Soms:* euforie, dysforie, stemmingswisselingen, depressie, nachtmerries

*Zelden:* agitatie, psychologische afhankelijkheid

*Zeer zelden:* agressie

#### Zenuwstelselaandoeningen

*Zeer vaak:* sufheid, duizeligheid

*Soms:* hoofdpijn, dyskinesie, tremor, myoclonus, paresthesie

*Zelden:* lethargie, epileptische aanval, sedatie

*Niet bekend:* hyperalgesie (zie rubriek 4.4)

#### Oogaandoeningen

*Soms:* wazig zien, miosis

#### Hartaandoeningen

*Soms:* tachycardie

*Zelden:* bradycardie, palpitaties

#### Bloedvataandoeningen

*Vaak:* hypotensie

*Niet bekend:* opvliegers

#### Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

*Soms:* dyspnoe

*Zelden:* ademhalingsdepressie, bronchospasmen

Maagdarmstelselaandoeningen

*Zeer vaak:* obstipatie, misselijkheid, braken

*Vaak:* droge mond, abdominale pijn

*Soms:* dyspepsie, diarree, dysgeusie

*Zeer zelden:* paralytische ileus

Lever- en galwegaandoeningen

*Zelden:* spasmen aan de galwegen, verhoging pancreas-enzymen, verhoging leverenzymen

Huid of onderhuidaandoeningen

*Zeer vaak:* jeuk

*Vaak:* zweten, huiduitslag, rash

*Soms:* urticaria

*Zelden:* blozen

Nier- en urinewegaandoeningen

*Vaak:* urineretentie

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

*Soms:* verminderd libido, erectiele disfunctie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

*Zeer vaak:* asthenie

*Vaak:* reactie op de toedieningsplaats

*Soms:* tolerantie, vermoeidheid, malaise

*Zeer zelden:* perifeer oedeem, irritatie op de toedieningsplaats, verharding van de huid op de toedieningsplaats (met name na herhaaldelijke s.c. injectie)

*Niet bekend:* neonataal geneesmiddelontweningsverschijnselen-syndroom

\*Lichamelijke afhankelijkheid kan zich uiten middels ontweningsverschijnselen die soms ( $\geq 1/1000$  tot  $< 1/100$ ) zijn gerapporteerd. Ontweningsverschijnselen die kunnen voorkomen zijn agitatie, geprikkeldheid, nerveusheid, rusteloosheid, angst, verzwaktheid, hyperkinesie, tremor, myalgie, rugpijn, gewrichtspijn, tranenvloed, rinorroe,

geeuwen, zweten, rillingen, mydriasis, abdominale krampen, slapeloosheid, misselijkheid, anorexie, braken, diarree en verhoogde bloeddruk, ademhaling of hartslag.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem van het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb ([www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)).

#### **4.9 Overdosering**

Symptomen van een hydromorfonvergiftiging en -overdosering zijn pin-point pupillen, ademhalingsdepressie en hypotensie. In ernstige gevallen kunnen circulatiestoornissen, bradycardie, sufheid, stupor, een zich verdiepende coma of aspiratiepneumonie voorkomen met een mogelijk fatale afloop.

#### Behandeling bij overdosering

In eerste instantie moet worden gezorgd voor een niet geobstrueerde luchtweg en een ondersteunde of gecontroleerde respiratie.

Bij ernstige overdosering 0,8 mg naloxon intraveneus toedienen. Naar behoefte met tussenpozen van 2-3 minuten herhalen dan wel een infuus van 2 mg in 500 ml normale fysiologische zoutoplossing of 5% dextrose (0,004 mg/ml) geven.

De snelheid van het infuus moet gerelateerd zijn aan de reeds toegediende bolusdoseringen en de reactie van de patiënt. Aangezien de werkingsduur van naloxon relatief kort is, moet de patiënt echter wel zorgvuldig worden bewaakt totdat de spontane ademhaling zich voldoende heeft hersteld. Bij minder ernstige overdosering 0,2 mg naloxon intraveneus toedienen, indien nodig gevolgd door telkens 0,1 mg met tussenpozen van 2 minuten. Naloxon mag bij afwezigheid van een klinisch significante ademhalings- of circulatiedepressie secundair aan de hydromorfonoverdosering niet worden toegediend. Naloxon moet met de nodige voorzichtigheid worden toegediend aan personen bij wie een lichamelijke afhankelijkheid van hydromorfon

bekend is of wordt vermoed. In dat geval kan een abrupte of volledige omkering van de opioïd-werking leiden tot acute ontweningsverschijnselen. De maag moet eventueel worden leeggepompt om het nog niet opgenomen middel te verwijderen, met name wanneer een preparaat met verlengde afgifte werd ingenomen.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1. Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: natuurlijke opium alkaloiden

ATC code: N02A A03

Hydromorfon grijpt, net als morfine, aan op de mu-receptoren. De farmacologische werking van hydromorfon wijkt weinig af van die van morfine. De analgetische potentie bij orale toediening van hydromorfon staat in een verhouding van ongeveer 5-10:1 tot morfine.

Patiënten kunnen hoogst variabel reageren op verschillende opioïden, waardoor de dosering zorgvuldig dient te worden aangepast aan de behoefte. Uit klinisch onderzoek zijn er aanwijzingen dat de werkzaamheid van hydromorfon minder is dan morfine.

Hydromorfon en aanverwante opioïden werken met name op het centrale zenuwstelsel en de darmen. Het effect is veelzijdig en omvat analgesie, sufheid, stemmingsveranderingen, ademhalingsdepressie, verminderde gastro-intestinale motiliteit, misselijkheid, braken en veranderingen in het endocriene en autonome zenuwstelsel.

### **5.2. Farmacokinetische eigenschappen**

De aanvang van werking na intraveneuze en subcutane injectie is meestal respectievelijk binnen 5 minuten en 5 tot 10 minuten. De duur van werking is 3 tot 4 uur na toediening. Na de epidurale toediening van 1 mg hydromorfon hydrchloride werd een latentie waargenomen van  $22,5 \pm 6$  minuten totdat volledige analgesie is bereikt. Het effect hield  $9,8 \pm 5,5$  uur aan (n=84 patiënten in de leeftijd van 22 tot 84 jaar).

Hydromorfon hydrochloride passeert de placenta. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de uitscheiding in de moedermelk.

Plasma-eiwitbinding van hydromorfon is laag (<10%). Dit percentage van 2,46 ng/ml blijft constant tot zeer hoge plasmaspiegels van 81,99 ng/ml, welke zelden worden bereikt met hoge hydromorfon doseringen.

Hydromorfon hydrochloride heeft een relatief groot distributievolume van  $1,22 \pm 0,23$  l/kg (C.I. 90%:0,97-1,60 l/kg) (n=6 mannelijke patiënten), dat aangeeft dat een duidelijke opname in de weefsels plaatsvindt.

Het verloop van de plasmaconcentratie tijds curven na eenmalige toediening van hydromorfon hydrochloride 2 mg i.v. of 4 mg oraal aan 6 gezonde vrijwilligers in een gerandomiseerde cross-over studie toonde een relatieve korte eliminatie halfwaardetijd aan van  $2,64 \pm 0,88$  uur (1,68-3,87 uur).

Hydromorfon wordt gemetaboliseerd door directe conjugatie of reductie van een ketogroep met achtereenvolgens conjugatie. Na absorptie wordt hydromorfon voornamelijk gemetaboliseerd tot hydromorfon-3-glucuronide, hydromorfon-3-glucoside en dihydroisomorfine-6-glucuronide. Kleinere delen van de metabolieten dihydroisomorfine-6-glucoside, dihydroisomorfine en dihydroisomorfine zijn ook aangetroffen. Hydromorfon wordt door de lever gemetaboliseerd, een kleiner deel wordt onveranderd via de nieren uitgescheiden.

Hydromorfon metabolieten zijn aangetroffen in plasma, urine en humane hepatocyt test systemen. Er zijn geen aanwijzingen dat hydromorfon in vivo wordt gemetaboliseerd door cytochroom P450. In vitro heeft hydromorfon een licht remmend effect ( $IC_{50} > 50 \mu M$ ) op recombinant CYP iso-enzymen, inclusief CYP1A2, 2A6, 2C8, 2D6 en 3A4. Hydromorfon remt daarom naar verwachting het metabolisme niet van andere substanties die via deze CYP iso-enzymen worden omgezet.

#### Speciale patiëntengroepen

Er zijn beperkte farmacokinetische data beschikbaar over oudere patiënten en patiënten met nier- leverfunctiestoornissen. Deze patiënten hebben

mogelijk een lagere dosering nodig. De dosering voor deze patiënten dient zorgvuldig te worden getitreerd met **Palladon** injectie om adequate pijnstilling te bereiken.

### **5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Preklinische gegevens wijzen niet op een speciaal risico voor de mens, anders dan reeds bekend vanuit het farmacologische profiel. Effecten werden slechts waargenomen bij blootstellingen hoger dan de gebruikelijke blootstelling. De carcinogene potentie is niet in dierproeven onderzocht. Genotoxiciteitsstudies wijzen niet op een risico voor de mens bij therapeutische doseringen. In ratten en konijnen was hydromorfon niet embryo/foetotoxisch wanneer getest tot maternaal toxische doses. Hoge doses veroorzaakten wel embryo/foetotoxiciteit in muizen en hamsters. Deze effecten werden waarschijnlijk veroorzaakt door hydromorfon-geïnduceerde hypoxie. Peri- en postnatale sterfte bij therapeutische doseringen is waarschijnlijk te wijten aan ademhalingsdepressie. Er werden in ratten geen effecten gemeten op mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheids of sperma parameters bij klinisch relevant orale hydromorfon doseringen.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

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

Citroenzuur watervrij (E330)

Trinatriumcitraat 2-water (E331)

Natriumchloride

Natriumhydroxide oplossing (E524) (voor het instellen van de pH)

Zoutzuur (E507) (voor het instellen van de pH)

Water voor injecties

### **6.2. Gevallen van onverenigbaarheid**

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

### **6.3. Houdbaarheid**

3 jaar. Na openen onmiddellijk gebruiken.

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 7 dagen bij 4°C, 25°C en 37°C.

Vanuit microbiologisch gezichtspunt dient het product direct gebruikt te worden. Indien het niet direct gebruikt wordt, zijn de opslag tijden en condities van het in gebruik genomen geneesmiddel de verantwoordelijkheid van de gebruiker en dienen normaliter niet langer te zijn dan 24 uur bij 2 tot 8°C, tenzij bereiding/verdunding heeft plaats gevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities.

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

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening, zie rubriek 6.3.

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

Type I, heldere neutraal glazen ampullen in verpakkingen van 5 ampullen a 1 ml.

#### **6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Er zijn geen aanwijzingen van onverenigbaarheid waargenomen tussen onverdund **Palladon** en verdund **Palladon** met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor infuus, glucose 50 mg/ml (5 %) oplossing voor infuus of water voor injectie en typische merken van polypropyleenspuiten en infuuszakken uit PVC of EVA.

Er is geen onverenigbaarheid aangetoond wanneer **Palladon** injectie, zowel onverdund als verdund met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor infusie of water voor injecties, gemengd wordt met representatieve merken van injectabele preparaten van de volgende geneesmiddelen, wanneer deze bewaard worden in hoge- en lage dosiscombinaties in polypropyleen spuiten gedurende 24 uur beneden kamertemperatuur (25°C).

Hyoscine butylbromide

Hyoscine hydrobromide  
Dexamethason natrium fosfaat  
Haloperidol  
Midazolam hydrochloride  
Metoclopramide hydrochloride  
Levomepromazine hydrochloride  
Glycopyrronium bromide  
Ketamine hydrochloride

Onjuist gebruik van de onverdunde oplossing na openen van de originele ampul, of van de verdunde oplossing kan de steriliteit van het product in gevaar brengen.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Mundipharma Pharmaceuticals B.V.  
Leusderend 24  
3832 RC Leusden

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

**Palladon** injectie 2 mg/ml    RVG 104833  
**Palladon** injectie 10 mg/ml    RVG 104836  
**Palladon** injectie 20 mg/ml    RVG 104837  
**Palladon** injectie 50 mg/ml    RVG 104838

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 maart 2011  
Datum van laatste hernieuwing: 15 maart 2016

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.4 en 4.5: 6 april 2018