



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 50 mg/ml, oplossing voor injectie of infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Palladon injectie 2 mg/ml:

1 ampul bevat 2 mg hydromorfonhydrochloride (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 hydromorfonhydrochloride (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 50 mg/ml:

1 ampul bevat 50 mg hydromorfonhydrochloride (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 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 en 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 patiënt behandeling met hydromorfon niet langer nodig heeft, wordt aangeraden de dosering stapsgewijs af te bouwen om ontwenningverschijnselen 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.
--------------------	---------------------------------------

Schakelen tussen orale en parenterale hydromorfon bij patiënten

Het overschakelen van patiënten van parenterale hydromorfon naar orale hydromorfon moet geleid worden door de gevoeligheid van de individuele patiënt. De orale startdosering mag niet overschat worden (voor orale biologische beschikbaarheid zie rubriek 5.2).

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 is gecontra-indiceerd bij:

- overgevoeligheid voor hydromorfon of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- ademhalingsdepressie
- hoofdletsel en verhoogde intracranieële druk
- ileus verschijnselen
- acute buik
- convulsieve aandoeningen
- operaties aan de gal en galwegen
- acute leverziekte
- obstructieve luchtweginfecties
- verhoogde CO₂ spiegels in het bloed
- cyanose
- coma
- gelijktijdig of korter dan twee weken van tevoren toedienen van MAO-remmers moet vermeden worden

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

Voorzichtigheid is geboden bij het toedienen van hydromorfon bij verzwakte oudere patiënten of patiënten met:

- ernstige chronische obstructieve luchtweg-/longaandoeningen
- ernstige astma bronchiale
- overmatig bronchussecreet
- verminderde respiratoire reserve zoals bij emfyseem, kyfoscoliose, ernstige obesitas

- slaapapneu
- die gelijktijdig sedativa gebruiken (zie onder en rubriek 4.5)
- tolerantie, fysieke afhankelijkheid en abstinentiesyndroom (zie onder)
- psychische afhankelijkheid (verslaving), misbruikprofiel en voorgeschiedenis van drugs en/of alcoholmisbruik (zie onder)
- hoofdletsel (vanwege het risico op verhoogde intracranieële druk)
- hypotensie met hypovolemie
- pancreatitis
- hypothyreoïdie
- toxische psychose
- delirium tremens
- prostaathypertrofie
- bijnierschorsinsufficiëntie
- verminderde lever of nierfunctie
- alcoholisme
- shockverschijnselen
- flauwvallen
- galwegaandoeningen en gal- of nierstenen
- obstructieve of inflammatoire darmaandoeningen
- cardiovasculaire aandoeningen
- onbehandeld myxoedeem

Ademhalingsdepressie

Bij overmatig gebruik van opioïden is ademhalingsdepressie een groot risico.

Slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen

Opioïden kunnen slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen veroorzaken, waaronder centraal slaapapneu (CSA) en slaapgerelateerde hypoxemie. Opioïdengebruik verhoogt het risico op CSA op een dosisafhankelijke manier (zie rubriek 4.8). Overweeg bij patiënten met CSA om de totale dosering van opioïden te verlagen.

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).

Tolerantie en opiaatgebruiksstoornis (misbruik en afhankelijkheid)

Tolerantie, lichamelijke en psychologische afhankelijkheid en opiaatgebruiksstoornis (*opioid use disorder*, OUD) kunnen optreden bij herhaalde toediening van opioïden.

Misbruik of opzettelijk misbruik van **Palladone** injectie kan leiden tot een overdosis en/of overlijden. Het risico op het ontwikkelen van OUD is verhoogd bij patiënten met een persoonlijke of een familieanamnese (ouders of broers/zussen) van middelenmisbruikstoornissen (waaronder alcoholmisbruikstoornis), bij huidige tabaksgebruikers of bij patiënten met een persoonlijke geschiedenis van andere psychische stoornissen (bijv. depressie, angst- en persoonlijkheidsstoornissen).

Patiënten dienen gecontroleerd te worden op tekenen van drugszoekend gedrag (bijv. te vroege verzoeken om aanvullingen). Dit omvat de beoordeling van gelijktijdige opioïden en psychoactieve middelen (zoals benzodiazepinen). Voor patiënten met tekenen en symptomen van OUD dient overleg met een verslavingsdeskundige te worden overwogen.

Ontwenningssyndroom

Ontwenningsverschijnselen kunnen optreden bij abrupt staken van de behandeling. Ontwenningsverschijnselen kunnen bestaan uit 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. Wanneer een behandeling met hydromorfon gestopt wordt, dient deze langzaam te worden afgebouwd om het optreden van ontwenningsverschijnselen te voorkomen.

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.

Invloed op hypothalamus-hypofyse-bijnierschors of -gonadale as

Opioiden, zoals hydromorfonhydrochloride, 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).

Hyperalgesie

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

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.

Buikletsel

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

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 middel 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.

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.

Centraal zenuwstelsel (CZS):

Het gelijktijdige gebruik van opioïden met sedatieve geneesmiddelen zoals benzodiazepinen of aanverwante geneesmiddelen verhoogt het risico op sedatie, onderdrukte ademhaling, coma en overlijden als gevolg van het additief onderdrukkend effect op het CZS. De dosis en de duur van het gelijktijdig gebruik moeten beperkt zijn (zie rubriek 4.4). Geneesmiddelen die het CZS onderdrukken omvatten, maar zijn niet beperkt tot: andere opioïden, anxiolytica, hypnotica en sedativa (waaronder benzodiazepinen), antipsychotica, anaesthetica (bijv. barbituraten), anti-emetica, antidepressiva, antihistaminica, fenothiazinen en alcohol. Alcohol kan ook de farmacodynamische effecten van hydromorfon versterken; gelijktijdig gebruik moet worden vermeden.

Het gelijktijdige gebruik van opioïden en gabapentinoïden (gabapentine en pregabaline) vergroot het risico op een overdosis van opioïden, onderdrukte ademhaling en overlijden.

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). Opioïden 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 toxiciteitsstudies in ratten hebben geen effect aangetoond op mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheids- of sperma parameters (zie rubriek 5.3).

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: overgevoeligheid, zoals orofaryngeale zwelling

Niet bekend: anafylactische reacties

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak: verminderde eetlust

Psychische stoornissen

Vaak: verwardheid, angst, insomnia, hallucinaties, lichamelijke afhankelijkheid* (zie rubriek 4.4)

Soms: euforie, dysforie, stemmingswisselingen, depressie, nachtmerries

Zelden: agitatie, psychologische afhankelijkheid (zie rubriek 4.4)

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), centraal slaapapneu syndroom

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 dysfunctie

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 geneesmiddelontwenningverschijnselen-syndroom

*Lichamelijke afhankelijkheid kan zich uiten middels

ontwenningverschijnselen die soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$) zijn gerapporteerd.

Ontwenningverschijnselen die kunnen voorkomen zijn agitatie,

gepriktheid, 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).

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 ontwenningsverschijnselen. 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 alkaloïden

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 hydromorfonhydrochloride 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).

Hydromorfonhydrochloride 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.

Hydromorfonhydrochloride 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 hydromorfonhydrochloride 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 dihydroisomorfone-6-glucoside, dihydromorfine 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 (IC₅₀>50 µM) 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 16

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 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 rubriek 4.4: 7 april 2023