

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Hydromorphon-hameln 2 mg/ml Injektions-/
Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Ampulle enthält 2 mg Hydromorphonhydrochlorid (entsprechend 1,77 mg Hydromorphon) in 1 ml Lösung.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 ml enthält 0,15 mmol (3,49 mg) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektions-/Infusionslösung

Klare, farblose Lösung mit einem pH-Wert von 3,5–4,5.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von starken Schmerzen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosis von Hydromorphon-hameln ist abhängig von der Stärke der Schmerzen und dem individuellen Ansprechen des Patienten auf die Schmerztherapie.

Die Dosis sollte bis zur optimalen analgetischen Wirkung titriert werden.

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

Hydromorphon-hameln 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.

Siehe Tabelle oben

Umstellung von oraler Einnahme auf parenterale Anwendung von Hydromorphon

Die Dosis soll wie folgt berechnet werden: 3 mg Hydromorphon oral entspricht 1 mg Hydromorphon, intravenös angewendet. Es muss betont werden, dass es sich dabei um einen Richtwert zur Dosiseinstellung handelt. Die Unterschiede im Ansprechen der Patienten machen eine sorgfältige und individuelle Dosistitration bei jedem Patienten erforderlich.

Wechsel von anderen Opioiden auf Hydromorphon

Studien, in denen gesunden Probanden und Patienten Hydromorphon sowohl intravenös als auch subkutan gegeben wurde, zeigen, dass Hydromorphon (auf Milligramm-Basis) 5–10 mal stärker wirksam war als parenteral angewendetes Morphin. Bei Wechsel von einem anderen Opioid sollte die Behandlung mit einer Hydromor-

Folgende Anfangsdosen werden empfohlen:

Alter	Bolus	Infusion
Erwachsene und Jugendliche (> 12 Jahre)		
subkutane (s. c.) Anwendung	1–2 mg s. c. alle 3–4 Stunden	0,15–0,45 mg/Stunde oder 0,004 mg/kg Körpergewicht/ Stunde
intravenöse (i. v.) Anwendung	1–1,5 mg i. v. alle 3–4 Stunden, langsam über mindestens 2–3 Minuten injiziert	0,15–0,45 mg/Stunde oder 0,004 mg/kg Körpergewicht/ Stunde
PCA (s. c. und i. v.)	0,2 mg Bolus bei einem Sperrintervall von 5–10 Minuten	
Kinder (> 12 Monate) und Erwachsene (< 50 kg Körpergewicht)		
subkutane (s. c.) und intravenöse (i. v.) Anwendung	0,015 mg/kg Körpergewicht alle 3–4 Stunden	0,005 mg/kg Körpergewicht/ Stunde
Kleinkinder (< 12 Monate)	nur nach sorgfältiger Indikationsstellung	

phon-Dosis begonnen werden, die ungefähr 1/10 der entsprechenden parenteralen Morphin-Dosis entspricht. Diese Dosis sollte unter Berücksichtigung der Patientensicherheit individuell bis zum Erreichen einer optimalen Schmerzlinderung titriert werden.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (im Regelfall über 75 Jahre) kann eventuell eine geringere Anfangsdosis als bei anderen Erwachsenen und eine sorgfältige Titration erforderlich sein, um eine ausreichende Analgesie zu erzielen.

Patienten mit eingeschränkter Leber- und/oder Nierenfunktion

Bei diesen Patienten kann eine geringere Dosis als bei anderen Patientengruppen zur adäquaten Schmerzlinderung erforderlich sein. Die Dosiseinstellung bis zur klinischen Wirksamkeit sollte vorsichtig erfolgen (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Aufgrund unzureichender Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit, wird die Anwendung von Hydromorphon-hameln bei Kleinkindern unter 12 Monaten nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Zur subkutanen Injektion oder Infusion und zur intravenösen Injektion oder Infusion.

Hydromorphon-hameln ist nur für die einmalige Anwendung vorgesehen.

Das Arzneimittel muss vor der Anwendung und nach Verdünnung visuell kontrolliert werden. Nur klare, partikelfreie Lösungen dürfen verwendet werden.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Hydromorphon-hameln ist kontraindiziert bei

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- schwerer Atemdepression mit Hypoxie oder erhöhtem Kohlendioxid-Spiegel im Blut
- schwerer chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung
- schweres Bronchialasthma
- Cor pulmonale
- Koma
- akutem Abdomen

- paralytischem Ileus
- gleichzeitiger Gabe von Monoaminoxidase-Hemmern oder innerhalb von 2 Wochen nach deren Absetzung.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vor- sichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vorsicht bei der Anwendung von Hydromorphon-hameln 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 Entzugsscheinungen (siehe unten)
- Chronisch obstruktive Atemwegserkrankung
- Verminderte Atemreserve
- Psychischer Abhängigkeit (Arzneimittel-sucht), Missbrauchsprofil und Vorgeschichte von Drogen- und/oder Alkoholmissbrauch (siehe unten)
- älteren und geschwächten Patienten
- Kopfverletzungen, Hirnverletzungen (intrakranielle Läsionen) oder erhöhtem Hirndruck, Bewusstseinsstörungen unklaren Ursprungs
- Hypotonie bei Hypovolämie
- Pankreatitis
- Hypothyreose
- toxischer Psychose
- Prostatahypertrophie
- Gallenwegserkrankungen
- Gallenkolik oder Nierenkolik
- Nebennierenrindeninsuffizienz (z. B. Morbus Addison)
- schwerer Beeinträchtigung der Nieren- oder Leberfunktion
- Alkoholismus
- Delirium tremens
- Krampffleiden
- Obstipation
- Obstruktive oder entzündliche Darmerkrankungen

Bei allen vorgenannten Patienten kann eine niedrigere Dosierung ratsam sein.

Das Hauptrisiko bei einer Opioid-Überdosierung ist eine Atemdepression.

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 Schlafapnoe einher (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit zentraler Schlafapnoe sollte eine Verringerung der Opioidgesamt-dosis in Betracht gezogen werden.

Risiken einer gleichzeitigen Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandte Arzneimittel:

Die gleichzeitige Anwendung von Hydromorphon-hameln und sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandte Arzneimittel 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 Hydromorphon-hameln 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).

Toleranz und Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit):

Bei wiederholter Anwendung von Opioiden können sich Toleranz, eine physische und psychische Abhängigkeit sowie eine Opioidgebrauchsstörung entwickeln.

Missbrauch oder absichtliche Fehlanwendung von Hydromorphon-hameln kann Überdosierung und/oder Tod zur Folge haben. Das Risiko für die Entwicklung einer Opioidgebrauchsstörung ist erhöht bei Patienten mit Substanzgebrauchsstörungen (einschließlich Alkoholgebrauchsstörung) in der persönlichen oder familiären (Eltern oder Geschwister) Vorgeschichte, bei Rauchern oder bei Patienten mit anderen psychischen Erkrankungen (z. B. Major Depression, Angststörungen und Persönlichkeitsstörungen) in der Anamnese.

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 chronischer Anwendung von Hydromorphon-hameln kann bei abrupter Beendigung der Therapie ein Entzugssyndrom auftreten. Wenn die Therapie mit Hydromorphon nicht länger erforderlich ist, kann es ratsam sein, die Tagesdosis allmählich zu reduzieren, um das Auftreten von Entzugssymptomen zu vermeiden.

Hydromorphon-hameln sollte nicht angewendet werden, wenn die Möglichkeit des Auftretens eines paralytischen Ileus besteht. Bei Verdacht auf oder Auftretens eines paralytischen Ileus während der Be-

handlung, muss die Behandlung mit Hydromorphon sofort abgebrochen werden.

Hydromorphon-hameln ist prä- und intraoperativ sowie in den ersten 24 Stunden postoperativ nur mit Vorsicht anzuwenden, insbesondere aufgrund eines im Vergleich zu nicht-operierten Patienten erhöhten Risikos eines Ileus in der postoperativen Phase.

Patienten, die einer zusätzlichen Schmerztherapie (z. B. Operation, Plexusblockade) unterzogen werden, sollten 4 Stunden vor dem Eingriff kein Hydromorphon erhalten. Falls eine Weiterbehandlung mit Hydromorphon-hameln indiziert ist, sollte die Dosis nach dem Eingriff an den postoperativen Bedarf angepasst werden.

Es ist zu beachten, dass Patienten nach erfolgter Einstellung (Titration) auf eine wirksame Dosis eines bestimmten Opioids nicht ohne klinische Beurteilung und sorgfältige bedarfsorientierte Neueinstellung auf ein anderes Opioid umgestellt werden dürfen. Andernfalls ist eine kontinuierliche, analgetische Wirkung nicht gewährleistet.

Opiode 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 bestehender Nebennierenrindensuffizienz sollte die Plasmakortisolkonzentration kontrolliert und ggf. Kortikoide zugeführt werden.

Bei einer Hyperalgesie, die insbesondere bei hoher Dosierung auftreten kann, wird eine weitere Dosiserhöhung von Hydromorphon-hameln zu keiner weiteren Schmerzreduktion führen. Eine Dosisreduktion oder der Wechsel zu einem anderen Opioid kann dann erforderlich werden.

Die Anwendung von Hydromorphon kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 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 verwandte Arzneimittel 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 Tranquillizer, Anästhetika (wie z. B. Barbiturate), Hypnotika und Sedativa, Neuroleptika (einschließlich Phenothiazine), Antidepressiva, Antiemetika, Antihistaminika und andere Opiode.

Alkohol kann die pharmakodynamischen Effekte von Hydromorphon-hameln verstärken.

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

Arzneimittel mit anticholinergischer Wirkung (z. B. Psychopharmaka, Antiemetika, Antihistaminika oder Antiparkinsonmittel) können anticholinerge Nebenwirkungen von Opioiden verstärken (z. B. Obstipation, Mundtrockenheit oder Harnretention).

Die gleichzeitige Anwendung von Hydromorphon und Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmer) oder die Gabe von Hydromorphon innerhalb von 2 Wochen nach Absetzen von Monoaminoxidase-Hemmern ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Die Anwendung von Hydromorphon-hameln während der Schwangerschaft und während der Geburt wird aufgrund verminderter Uteruskontraktilität und der Gefahr einer Atemdepression beim Neugeborenen nicht empfohlen. Eine chronische Anwendung von Hydromorphon während der Schwangerschaft kann zu einem Entzugssyndrom beim Neugeborenen führen.

Stillzeit

Hydromorphon wird in geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden. Hydromorphon-hameln sollte daher nicht bei stillenden Müttern angewendet 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 zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Dies ist insbesondere zu Beginn einer Therapie mit Hydromorphon, nach Dosiserhöhung oder Präparatwechsel sowie bei Kombination von Hydromorphon mit Alkohol oder anderen ZNS-dämpfenden Substanzen zu erwarten.

Bei Patienten, die auf eine bestimmte Dosis stabil eingestellt sind, 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 den Häufigkeitsangaben von Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	≥ 1/10
Häufig	≥ 1/100, < 1/10
Gelegentlich	≥ 1/1000, < 1/100
Selten	≥ 1/10000, < 1/1000
Sehr selten	< 1/10000
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Siehe Tabelle

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 Hydromorphon-Vergiftung und Überdosierung sind Miosis, Bradykardie, Atemdepression, Hypotonie, fortschreitende Somnolenz bis hin zu Stupor und Koma. Das gleichzeitige Auftreten von Bewusstseinsstörung und Erbrechen kann zu einer Aspiration des Mageninhalts oder anderer fester Bestandteile führen. Als Folge könnte eine Aspirationspneumonie auftreten. In schwereren Fällen können Kreislaufversagen und vertieftes Koma unter Umständen mit letalem Ausgang auftreten.

Bei bewusstlosen Patienten mit Atemstillstand sind Intubation und künstliche Beatmung erforderlich. Es sollte ein Opioidantagonist (z. B. 0,4 mg Naloxon; bei Kindern 0,01 mg Naloxon/kg KG) intravenös verabreicht werden. Die Einzelgabe des Antagonisten ist in Abständen von 2–3 Minuten solange wie notwendig zu wiederholen.

Engmaschige Überwachung (über mindestens 24 Stunden) ist notwendig, da die Wirkung des Opioidantagonisten kürzer ist als die des Hydromorphons, so dass mit einem erneuten Auftreten der Überdosierungssymptome, wie z. B. Ateminsuffizienz, gerechnet werden muss.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetika; Opiode; natürliche Opium-Alkaloide
ATC-Code: N02AA03

Systemorganklassen	Häufigkeit
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	<i>Nicht bekannt</i> Anaphylaktische Reaktionen, Überempfindlichkeit (einschließlich Schwellungen im Bereich des Oropharynx)
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	<i>Häufig</i> Appetitabnahme
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	<i>Häufig</i> Angstzustände, Verwirrtheit, Schlaflosigkeit <i>Gelegentlich</i> Agitiertheit, Depression, euphorische Stimmung, Halluzinationen, Alpträume <i>Selten</i> Abhängigkeit (siehe Abschnitt 4.4), Dysphorie
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	<i>Sehr häufig</i> Schwindel, Somnolenz <i>Häufig</i> Kopfschmerzen <i>Gelegentlich</i> Tremor, Myoklonus, Parästhesie <i>Selten</i> Sedierung, Lethargie <i>Nicht bekannt</i> Krampfanfälle, Dyskinesie, Hyperalgesie (siehe Abschnitt 4.4), Zentrales Schlafapnoe-Syndrom
<i>Augenerkrankungen</i>	<i>Gelegentlich</i> Sehstörung <i>Nicht bekannt</i> Miosis
<i>Herzerkrankungen</i>	<i>Selten</i> Tachykardie, Bradykardie, Palpitationen
<i>Gefäßerkrankungen</i>	<i>Gelegentlich</i> Hypotonie <i>Nicht bekannt</i> Hitzegefühl
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums</i>	<i>Gelegentlich</i> Dyspnoe <i>Selten</i> Atemdepression, Bronchospasmus
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	<i>Sehr häufig</i> Obstipation, Übelkeit <i>Häufig</i> Mundtrockenheit, Erbrechen, abdominale Beschwerden <i>Gelegentlich</i> Dyspepsie, Diarrhoe, Geschmacksstörungen <i>Nicht bekannt</i> Paralytischer Ileus
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>	<i>Gelegentlich</i> Erhöhung leberspezifischer Enzyme <i>Selten</i> Erhöhung von Pankreasenzymen
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	<i>Häufig</i> Pruritus, Schwitzen <i>Gelegentlich</i> Hautausschlag <i>Selten</i> Gesichtsrötung <i>Nicht bekannt</i> Urtikaria
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>	<i>Häufig</i> verstärkter Harndrang <i>Gelegentlich</i> Harnverhalten
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>	<i>Gelegentlich</i> Verminderte Libido, Erektionsstörungen

Fortsetzung Tabelle auf Seite 4

Fortsetzung Tabelle

Systemorganklassen	Häufigkeit
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig Asthenie, Reaktionen an der Injektionsstelle
	Gelegentlich Entzugserscheinungen*, Ermüdung, Unwohlsein, periphere Ödeme
	Sehr selten Verhärtungen an der Injektionsstelle (insbesondere nach wiederholter s. c. Gabe)
	Nicht bekannt Arzneimittelintoleranz, Arzneimittelentzugssyndrom beim Neugeborenen

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

Wirkmechanismus

Hydromorphon ist ein μ -selektiver, reiner Opioidagonist. Hydromorphon und verwandte Opiode wirken hauptsächlich auf das zentrale Nervensystem und den Darm.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirkungen sind vornehmlich analgetisch, anxiolytisch, antitussiv und sedativ. Darüber hinaus können Stimmungsschwankungen, Atemdepression, verminderte gastrointestinale Motilität, Übelkeit, Erbrechen und Veränderungen des endokrinen und autonomen Nervensystems auftreten.

Endokrines System

Siehe Abschnitt 4.4.

Leber- und Gallensystem

Opiode können Krämpfe der Gallenwege induzieren.

Andere pharmakologische Effekte

Präklinische Studien zeigen unterschiedliche Effekte von Opioiden auf Komponenten des Immunsystems. Die klinische Bedeutung dieser Befunde ist nicht bekannt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Der Wirkungseintritt erfolgt nach intravenöser Injektion meist innerhalb von 5 Minuten, nach subkutaner Injektion innerhalb von 5–10 Minuten. Die Wirkungsdauer nach intravenöser und subkutaner Injektion beträgt 3–4 Stunden. Bei epiduraler Anwendung von 1 mg Hydromorphonhydrochlorid wurde eine Latenzzeit von $22,5 \pm 6$ Minuten bis zur vollständigen analgetischen Wirkung beobachtet. Die Wirkung hielt $9,8 \pm 5,5$ Stunden an (N = 84 Patienten im Alter von 22–84 Jahren).

Verteilung

Hydromorphonhydrochlorid passiert die Plazentaschranke. Angaben über die Ausscheidung in die Muttermilch liegen nicht vor.

Die Plasmaproteinbindung von Hydromorphon ist gering (< 10%). Dieser Prozentsatz von 2,46 ng/ml bleibt bis zu sehr hohen Plasmaspiegeln von 81,99 ng/ml, die nur bei sehr hohen Hydromorphon-Dosen erreicht werden, konstant.

Hydromorphonhydrochlorid weist ein relativ hohes Verteilungsvolumen von $1,22 \pm 0,23$ l/kg (C.I.: 90%: 0,97–1,60 l/kg) (N = 6 männ-

liche Probanden) auf. Dies weist auf eine deutliche Gewebeaufnahme hin.

Aus dem Verlauf der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven nach einmaliger Gabe von Hydromorphonhydrochlorid 2 mg i.v. oder 4 mg oral an 6 gesunde Probanden im randomisierten cross-over-Versuch ergab sich eine relative kurze Eliminationshalbwertszeit von $2,64 \pm 0,88$ Stunden (1,68–3,87 Stunden).

Biotransformation

Hydromorphon wird durch direkte Konjugation oder durch Reduktion der Ketogruppe mit nachfolgender Konjugation 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, Dihydroisomorphin und Dihydroisomorphin beobachtet. Hydromorphon wird hepatisch metabolisiert und zum geringen Teil unverändert hauptsächlich renal ausgeschieden.

Hydromorphon-Metabolite wurden im Plasma, Urin und in humanen Hepatozyten-Test-Systemen festgestellt. Es gibt keine Hinweise, dass Hydromorphon *in vivo* durch das Cytochrom-P450-Enzymsystem metabolisiert wird. *In vitro* hemmt Hydromorphon mit einer $IC_{50} > 50 \mu M$ nur geringfügig die rekombinanten CYP-Isoformen einschließlich CYP1A2, 2A6, 2C8, 2D6 und 3A4. Es ist deshalb nicht zu erwarten, dass Hydromorphon den Metabolismus von anderen Arzneistoffen, die durch diese CYP-Isoformen metabolisiert werden, inhibiert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Reproduktions- und Entwicklungstoxikologie An Ratten, die oral 5 mg/kg/Tag Hydromorphon erhielten ($30 \text{ mg/m}^2/\text{Tag}$, dies ist 1,4-fach höher als die erwartete Humanosis auf Basis der Körperoberfläche), 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 zeigte sich bei Kaninchen bei Dosen von 50 mg/kg (der No-effect-Level für Entwicklungsparameter lag bei einer Dosis von 25 mg/kg oder 380 mg/m^2 mit einer Exposition (AUC), die annähernd 4-fach über der beim Menschen erwarteten liegt). Ratten, die oral mit Hydromorphon 10 mg/kg (308 mg/m^2 mit einer AUC, die etwa 1,8-fach über der für den Menschen erwarteten liegt) 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.

Kancerogenität

Langzeitstudien zur Kancerogenität wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Haltbarkeit nach Anbruch

Nach Anbruch der Ampulle ist das Arzneimittel sofort zu verwenden.

Haltbarkeit nach Verdünnung

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 72 Stunden bei 20°C – 25°C nachgewiesen.

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 die Verdünnung der gebrauchsfertigen Zubereitung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2 – 8°C aufzubewahren.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen
für die Aufbewahrung**

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

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 ml farblose Glas-Ampullen (Typ I) in Packungen mit 5, 10 oder 20 Ampullen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen
für die Beseitigung und sonstige
Hinweise zur Handhabung**

Hydromorphon-hameln kann mit den folgenden Lösungen verdünnt werden:

- Glucose 50 mg/ml (5 %) Injektionslösung
- Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung

Hydromorphon-hameln ist frei von Konservierungsmitteln und nur für die einmalige Anwendung vorgesehen. Nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

89505.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER
ZULASSUNG**

11. April 2014

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt