

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dolomorphon 2 mg/ml Injektions-/Infusionslösung
Dolomorphon 10 mg/ml Injektions-/Infusionslösung
Dolomorphon 20 mg/ml Injektions-/Infusionslösung
Dolomorphon 50 mg/ml Injektions-/Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Dolomorphon 2 mg/ml Injektions-/Infusionslösung:

Jede 1 ml-Ampulle enthält 2 mg Hydromorphonhydrochlorid (entsprechend 1,77 mg Hydromorphon).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 ml enthält 0,153 mmol Natrium (3,52 mg/ml Natrium).

Dolomorphon 10 mg/ml Injektions-/Infusionslösung:

Jede 1 ml-Ampulle enthält 10 mg Hydromorphonhydrochlorid (entsprechend 8,87 mg Hydromorphon).

Jede 10 ml-Ampulle enthält 100 mg Hydromorphonhydrochlorid (entsprechend 88,7 mg Hydromorphon).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 ml enthält 0,128 mmol Natrium (2,93 mg/ml Natrium).

Dolomorphon 20 mg/ml Injektions-/Infusionslösung:

Jede 1 ml-Ampulle enthält 20 mg Hydromorphonhydrochlorid (entsprechend 17,73 mg Hydromorphon).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 ml enthält 0,107 mmol Natrium (2,46 mg/ml Natrium).

Dolomorphon 50 mg/ml Injektions-/Infusionslösung:

Jede 1 ml-Ampulle enthält 50 mg Hydromorphonhydrochlorid (entsprechend 44,33 mg Hydromorphon).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 ml enthält 0,041 mmol Natrium (0,94 mg/ml Natrium).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektions-/Infusionslösung

Klare, farblose bis leicht gelbliche Lösung, pH-Wert 3,5-4,5.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von starken Schmerzen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosis von Dolomorphon muss an die Stärke der Schmerzen und das individuelle Ansprechen des Patienten angepasst werden.

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.

Dolomorphon 10 mg/ml, 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 (Dolomorphon 2 mg/ml) oder vergleichbar starke Analgetika nicht ausreichen, im Rahmen einer chronischen Schmerztherapie angewendet werden. Das Reservoir einer Schmerzpumpe kann ebenfalls mit individuellen Dosen von 10 mg, 20 mg oder 50 mg aufgefüllt werden, da die Kalibrierung der Schmerzpumpe die Kontrolle der Dosierung sicherstellt.

Dolomorphon 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. Wenn eine Opioid-Therapie nicht länger erforderlich ist, kann es ratsam sein, die Tagesdosis allmählich zu reduzieren, um das Auftreten von Entzugssymptomen zu vermeiden.

Alter	Art der Anwendung	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		

Umstellung von oraler Anwendung auf parenterale Anwendung von Hydromorphon:

Die Tagesdosis soll wie folgt berechnet werden: 3 mg Hydromorphon oral entsprechen 1 mg Hydromorphon parenteral. Es wird betont, dass es sich dabei um eine Empfehlung zur DosisEinstellung handelt. Die Unterschiede im Ansprechen der Patienten machen eine sorgfältige und individuelle Dosistitration bei jedem Patienten erforderlich.

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. Sie sollten vorsichtig entsprechend der klinischen Wirkung eingestellt werden (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche:

Dolomorphon wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren aufgrund nicht ausreichender Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit.

Art der Anwendung

Zur intravenösen Injektion oder Infusion.

Zur subkutanen Injektion oder Infusion.

Dolomorphon ist zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Dieses Arzneimittel muss vor der Anwendung visuell kontrolliert werden. Es dürfen ausschließlich klare, partikelfreie Lösungen verwendet werden.

Nach Anbruch ist das Arzneimittel sofort zu verwenden (siehe Abschnitt 6.3).

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Hydromorphon oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- schwere Atemdepression mit Hypoxie oder erhöhten Kohlendioxidwerten im Blut (Hyperkapnie)
- schwere chronisch obstruktive Atemwegserkrankung
- Cor pulmonale
- Koma
- akutes Abdomen
- paralytischer Ileus
- gleichzeitige Gabe von Monoaminoxidasehemmern oder innerhalb von 2 Wochen nach deren Absetzen

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Das Hauptrisiko einer Opioid-Überdosierung ist eine Atemdepression. Vorsicht ist geboten bei opioidabhängigen Patienten, bei Patienten mit Kopfverletzungen (da ein Risiko eines erhöhten Hirndruckes besteht), Krampfleiden, Alkoholismus, Delirium tremens, toxischer Psychose, Hypotonie mit Hypovolämie, Bewusstseinsstörungen, Gallenwegserkrankungen, Gallen- oder Harnleiterkoliken, Pankreatitis, obstruktiven oder entzündlichen Darmerkrankungen, Prostatahyperplasie, Nebennierenrindeninsuffizienz (z.B. Morbus Addison), Hypothyreose, chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen, verminderter Atemreserve, bei Kindern unter 12 Jahren, bei älteren Patienten in schlechtem Allgemeinzustand und bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nieren- oder Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.2). Bei all diesen Patienten kann eine Dosisreduktion ratsam sein.

Risiken bei gleichzeitiger Anwendung sedativer Arzneimittel wie Benzodiazepinen (und anderen zentral dämpfend wirkenden Arzneimitteln)

Die gleichzeitige Anwendung von Dolomorphon mit sedativen Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Substanzen kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken sollte die gemeinsame Verordnung dieser sedativen Arzneimittel nur bei solchen Patienten erfolgen, bei denen alternative Behandlungsoptionen nicht zur Verfügung stehen. Wenn die Entscheidung getroffen wird, Dolomorphon gleichzeitig mit einem Sedativum zu verordnen, muss die niedrigste wirksame Dosis angewendet werden und die Dauer der Behandlung muss so kurz wie möglich gehalten werden. Die Patienten sind engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Atemdepression und Sedierung zu überwachen. Es wird diesbezüglich unbedingt empfohlen, die Patienten und ihr Pflegepersonal zu informieren, auf derartige Symptome zu achten (siehe Abschnitt 4.5).

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 Opioid-Gesamtdosis in Betracht gezogen werden.

Toleranz und Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

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

Der Patient benötigt zunehmend immer höhere Dosen, um die gewünschte schmerzlindernde Wirkung zu erzielen. Es kann auch zu einer Kreuztoleranz mit anderen Opioiden kommen. Physische Abhängigkeit kann bei längerer Einnahme von Dolomorphon auftreten und abruptes Absetzen möglicherweise ein Entzugssyndrom hervorrufen. Wenn die Therapie mit Hydromorphon nicht länger erforderlich ist, kann es ratsam sein, die Tagesdosis allmählich zu reduzieren, um das Auftreten der Symptome eines Entzugssyndroms zu vermeiden.

Missbrauch oder absichtliche Fehlanwendung von Dolomorphon 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.

Hyperalgesie, die auf eine weitere Dosiserhöhung von Dolomorphon nicht anspricht, kann sehr selten, insbesondere bei hoher Dosierung auftreten. Eine Dosisreduktion oder Opioid-Wechsel kann erforderlich sein.

Wenn die Möglichkeit besteht, dass ein paralytischer Ileus auftritt, sollte Dolomorphon nicht angewendet werden. Wenn ein paralytischer Ileus vermutet wird oder während der Behandlung auftritt, muss die Behandlung mit Hydromorphon sofort abgebrochen werden.

Dolomorphon ist prä- und intraoperativ sowie in den ersten 24 Stunden postoperativ 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. Wenn eine Weiterbehandlung mit Dolomorphon indiziert ist, muss die Dosis nach dem Eingriff neu eingestellt werden.

Es ist zu beachten, dass Patienten nach erfolgter Einstellung (Titration) auf eine wirksame Dosis eines bestimmten Opioids, nicht ohne erneute klinische Untersuchung und sorgfältige Dosistitration auf andere Opioid-Analgetika umgestellt werden dürfen, da sonst eine durchgehende Analgesie nicht gewährleistet ist.

Opioide, wie Hydromorphon, können die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren- oder -Gonaden-Achsen beeinflussen. Sichtbare Veränderungen sind ein Anstieg des Serum-Prolaktins, eine Abnahme des Plasma-Kortisols und -Testosterons. Diese Hormonveränderungen können auch klinische Symptome zur Folge haben.

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

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro ml, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Zentralnervensystem (ZNS)

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden mit sedativen Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Substanzen erhöht aufgrund der additiven ZNS depressiven Wirkung das Risiko einer Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod. Die Dosis und Dauer einer gemeinsamen Anwendung sollte begrenzt sein (siehe Abschnitt 4.4).

Andere Arzneimittel, die auf das Zentralnervensystem wirken, wie Tranquilizer, Anästhetika (wie z.B. Barbiturate), Hypnotika und Sedativa, Neuroleptika, Antidepressiva, Antiemetika, Antihistaminika und andere Opioide oder Alkohol können die ZNS-dämpfende Wirkung des jeweiligen Arzneimittels erhöhen (z.B. Sedierung, Atemdepression). Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden und Gabapentinoiden (Gabapentin und Pregabalin) erhöht das Risiko für Opioid-Überdosierung, Atemdepression und Tod.

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

Die gleichzeitige Anwendung von Hydromorphon und Monoaminoxidasehemmern oder die Gabe von Hydromorphon innerhalb von 2 Wochen nach Absetzen von Monoaminoxidasehemmern ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien 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 potenzielle Risiko für Menschen ist nicht bekannt.

Eine chronische Anwendung von Hydromorphon während der Schwangerschaft kann zu einem Entzugssyndrom beim Neugeborenen führen. Hydromorphon darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass dies eindeutig erforderlich ist.

Die Anwendung von Dolomorphon während der Geburt wird nicht empfohlen, da es die Kontraktilität des Uterus beeinträchtigt und das Risiko einer neonatalen Atemdepression erhöht.

Stillzeit

Hydromorphon wird in geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden.

Dolomorphon soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Präklinische toxikologische Studien an Ratten zeigten keine Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität oder die Spermaparameter.

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 Wechsel des Arzneimittels, sowie bei Kombination 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:	$\geq 1/10$
Häufig:	$\geq 1/100, < 1/10$
Gelegentlich:	$\geq 1/1.000, < 1/100$
Selten:	$\geq 1/10.000, < 1/1.000$
Sehr selten:	$< 1/10.000$
Nicht bekannt:	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems						Anaphylaktische Reaktionen, Überempfindlichkeitsreaktionen (einschl. Schwellungen im Bereich des Oropharynx)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Appetitabnahme				
Psychiatrische Erkrankungen		Angst, Verwirrtheit, Schlaflosigkeit	Agitiertheit, Depression, euphorische Stimmung, Halluzinationen, Alpträume			Abhängigkeit, Dysphorie
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel, Somnolenz	Kopfschmerzen	Tremor, Myoklonus, Parästhesien	Sedierung, Lethargie		Konvulsionen, Dyskinesie, Hyperalgesie (siehe Abschnitt 4.4) Zentrales Schlafapnoe-Syndrom
Augenerkrankungen			Sehstörung			Miosis
Herzkrankungen				Tachykardie, Bradykardie,		

	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
				Palpitationen		
Gefäß-erkrankungen			Hypotonie			Hitze-wallungen
Erkrankungen der Atemwege des Brustraums und Mediastinums			Dyspnoe	Atem-depression, Broncho-spasmus		
Erkrankungen des Gastro-intestinaltraktes	Obsti-pation, Nausea	Mund-trockenheit, Erbrechen abdominale Beschwerden	Dyspepsie Diarrhoe, Ge-schmacks-störungen			paralytischer Ileus
Leber- und Gallen-erkrankungen			Erhöhung von Leber-enzymen	Erhöhung von Pankreas-enzymen		
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-zellgewebes		Pruritus, Hyperhidrosis	Haut-ausschlag	Rötung des Gesichtes		Urtikaria
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Harndrang	Harn-verhalt			
Erkrankungen der Geschlechts-organe und der Brustdrüse			ver-minderte Libido, erektile Dys-funktion			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabrei-chungsort		Asthenie, Reaktionen an der Injektions-stelle	Entzugs-syndrom*, Fatigue, Unwohl-sein, periphere Ödeme		Verhär-tungen an der Injektions-stelle (insbesond ere nach wiederholter s.c. Anwendun g)	Toleranz-entwicklung, Arzneimittel-entzugs-syndrom beim Neugebore-nen

* Ein Entzugssyndrom kann auftreten und sich in Symptomen wie Agitiertheit, Angst, Nervosität, Schlaflosigkeit, Hyperkinesien, Tremor und gastrointestinale Beschwerden äußern.

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: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Hydromorphonintoxikation und Überdosierung sind Miosis, Bradykardie, Atemdepression, Hypotonie, fortschreitende Somnolenz bis hin zu Stupor und Koma. In schwereren Fällen können Kreislaufversagen und vertieftes Koma unter Umständen mit letalem Ausgang auftreten.

Bei bewusstlosen Patienten mit Atemstillstand können Intubation und künstliche Beatmung erforderlich sein. Es sollte ein Opioidantagonist (z.B. 0,4 mg Naloxon; bei Kindern 0,01 mg Naloxon/kg KG) intravenös verabreicht werden. In 2- bis 3-minütigen Abständen muss diese Einzeldosis solange wie nötig wiederholt werden.

Strenge Überwachung (über mindestens 24 Stunden) ist notwendig, da die Wirkung des Opioidantagonisten kürzer als die des Hydromorphons ist, sodass 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

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 hauptsächlich analgetisch, anxiolytisch, antitussiv und sedierend. Darüber hinaus können Stimmungsveränderungen, Atemdepression, verminderte gastrointestinale Motilität, Übelkeit, Erbrechen und Veränderungen des endokrinen und autonomen Nervensystems auftreten.

Hepatobiliäres System

Opiode können biliäre Spasmen hervorrufen.

Andere pharmakologische Wirkungen

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

Verteilung

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 sehr selten durch sehr hohe 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) auf ($n = 6$ männliche Probanden). 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 relativ kurze Eliminationshalbwertszeit von $2,64 \pm 0,88$ Stunden (1,68-3,87 Stunden).

Hydromorphon passiert die Plazentaschranke. Hydromorphon wird in geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden.

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 gefunden.

Hydromorphon wird in der Leber metabolisiert und zu einem geringen Anteil unverändert renal ausgeschieden.

Elimination

Hydromorphonmetaboliten wurden im Plasma, Urin und in humanen Hepatozyten-Test-Systemen festgestellt. Es gibt keine Hinweise darauf, dass Hydromorphon *in vivo* durch das Cytochrom P 450-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 Wirkstoffen, 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 Entwicklungstoxizität

An Ratten, die oral 5 mg/kg/Tag Hydromorphon erhielten (30 mg/m²/Tag, das 1,4-Fache der für den Menschen auf Basis der Körperoberfläche errechneten, zu erwartenden Dosis), wurden keine Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität oder die Eigenschaften der Spermien beobachtet.

Die Verabreichung einer oralen Dosis von Hydromorphon während der Organogenese zeigte weder bei trächtigen Ratten noch bei Kaninchen einen teratogenen Effekt. Eine verzögerte fötale Entwicklung wurde bei Ratten bei Dosen von 50 mg/kg festgestellt (die no-observed-effect-level-Dosis betrug 25 mg/kg oder 380 mg/m² mit einer Exposition (AUC), die annähernd dem 4-Fachen der erwarteten Humandosis entspricht). Es gab keinen Nachweis einer fötalen Toxizität bei Ratten, die oral mit 10 mg/kg Hydromorphon (308 mg/m² mit einer AUC, die etwa dem 1,8-Fachen der erwarteten Humandosis entspricht) behandelt wurden.

In der Literatur sind Hinweise auf eine teratogene Wirkung von Hydromorphon bei Mäusen und Hamstern zu finden.

In einer prä- und einer postnatalen Studie an Ratten kam es bei Dosen von 2 und 5 mg/kg/Tag zu einem Anstieg der Sterblichkeit bei Jungtieren und zu einer verringerten Körpergewichtszunahme in der frühen postnatalen Periode, in Verbindung mit einer maternalen Toxizität.

Es wurden keine Auswirkungen auf die weitergehende Entwicklung der Jungtiere oder die Reproduktionsleistung beobachtet.

Kanzerogenität

Langzeitstudien zur Kanzerogenität wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Natriumcitrat (Ph.Eur.)
Citronensäure-Monohydrat
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit ungeöffneter Ampullen:
3 Jahre

Haltbarkeit nach Anbruch:
Zur sofortigen Anwendung.

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 7 Tage bei 5°C und für 48 Stunden bei 25°C und 37°C nachgewiesen; davon ausgenommen sind verdünnte Lösungen in Polycarbonatspritzen. Diese sollten nicht länger als 24 Stunden gelagert werden.

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht einfrieren.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch/Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.
Für weitere Informationen zur Handhabung nach Anbruch, siehe Abschnitt 6.6.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ampullen aus klarem Typ 1 Glas

Dolomorphon 2 mg/ml, 20 mg/ml, 50 mg/ml Injektions-/Infusionslösung:
Packungen mit 5 Ampullen zu 1 ml.

Dolomorphon 10 mg/ml Injektions-/Infusionslösung:
Packungen mit 5 Ampullen zu 1 ml oder 10 ml.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Es zeigten sich Inkompatibilitäten bei verdünnten Lösungen von Dolomorphon 50 mg/ml, wenn diese in Polycarbonatspritzen bei 25°C länger als 24 Stunden gelagert wurden. Hingegen zeigten sich keine Inkompatibilitäten, wenn dieselben Zubereitungen bei 4°C für bis zu 7 Tage gelagert wurden.

Es zeigten sich keine Inkompatibilitäten von Dolomorphon unverdünnt und verdünnt mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) Infusionslösung, Glucose 50 mg/ml (5%) Infusionslösung oder Wasser für Injektionszwecke mit den gebräuchlichen Marken von Polypropylenspritzen, Polyethylen- und PVC-Schläuchen und PVC- oder EVA (Ethylenvinylacetat)-Infusionsbeuteln.

Es zeigten sich keine Inkompatibilitäten von Dolomorphon unverdünnt und verdünnt mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) Infusionslösung oder Wasser für Injektionszwecke mit den gebräuchlichen Marken parenteraler Darreichungsformen der folgenden Arzneimittel, wenn diese in Kombinationen mit hoher und niedriger Dosis über einen Zeitraum von 24 Stunden bei Raumtemperatur (25°C) in Polypropylenspritzen gelagert wurden:

Butylscopolaminiumbromid
Scopolaminhydrobromid (Ph.Eur.)
Dexamethasondihydrogenphosphat-Dinatrium (Ph.Eur.)
Haloperidol
Midazolamhydrochlorid
Metoclopramidhydrochlorid
Levomepromazinhydrochlorid
Glycopyrroniumbromid (Ph.Eur.)
Ketaminhydrochlorid

Unsachgemäße Handhabung der unverdünnten Lösung nach Anbruch der Ampulle oder der verdünnten Lösung kann die Sterilität des Arzneimittels beeinträchtigen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

G.L. Pharma GmbH
Schlossplatz 1
8502 Lannach
Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMERN

2202090.00.00
2202091.00.00
2202092.00.00
2202093.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

05.09.2019

10. STAND DER INFORMATION

Jänner 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel