

## FACHINFORMATION

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Hydromorphon Kalceks 2 mg/ml Injektions-/Infusionslösung  
Hydromorphon Kalceks 10 mg/ml Injektions-/Infusionslösung  
Hydromorphon Kalceks 20 mg/ml Injektions-/Infusionslösung  
Hydromorphon Kalceks 50 mg/ml Injektions-/Infusionslösung

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

*Hydromorphon Kalceks 2 mg/ml Injektions-/Infusionslösung*

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

*Hydromorphon Kalceks 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 Hydromorphonehydrochlorid (entsprechend 88,7 mg Hydromorphon).

*Hydromorphon Kalceks 20 mg/ml Injektions-/Infusionslösung*

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

*Hydromorphon Kalceks 50 mg/ml Injektions-/Infusionslösung*

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Injektions-/Infusionslösung.

Klare, farblose oder gelbliche Lösung, ohne sichtbare Partikel. Der pH-Wert der Lösung beträgt 3,5-4,5.

Die Osmolalität der Lösung beträgt etwa 280 mOsm/kg.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Für die Behandlung von starken Schmerzen bei Erwachsenen und Jugendlichen über 12 Jahren.

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

### Dosierung

Die Dosierung von Hydromorphon Kalceks sollte der Stärke der Schmerzen und dem individuellen 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 angestrebt werden sollte.

Hydromorphon Kalceks 10 mg, 20 mg und 50 mg eignen sich nicht für die initiale Opioid-Therapie. Diese höheren Darreichungsformen dürfen nur zur individuellen Dosierung bei Patienten angewendet werden, die auf niedrigere Stärken von Hydromorphon-Zubereitungen (Hydromorphon Kalceks 2 mg) oder vergleichbar starke Analgetika im Rahmen der chronischen Schmerztherapie nicht mehr ausreichend angesprochen haben. Das Reservoir einer Schmerzpumpe kann mit individuellen Dosen von 10 mg, 20 mg oder 50 mg aufgefüllt werden, da die Kalibrierung der Schmerzpumpe die Kontrolle der Dosierung gewährleistet.

Hydromorphon darf nicht länger als unbedingt notwendig angewendet werden. Wenn eine Langzeitbehandlung erforderlich ist, sollte durch eine sorgfältige und regelmäßige Überwachung kontrolliert werden, ob und in welchem Umfang eine Weiterbehandlung notwendig ist. Wenn ein Patient keine weitere Behandlung mit Hydromorphon mehr benötigt, kann es ratsam sein, die Tagesdosis allmählich zu reduzieren, um das Auftreten von Entzugssymptomen zu vermeiden.

| Alter                                   | Bolus                                                                              | Infusion                                                |
|-----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Erwachsene und Jugendliche (> 12 Jahre) |                                                                                    |                                                         |
| subkutane (s.c.)<br>Anwendung           | 1-2 mg s.c. alle 3-4 Stunden                                                       | 0,15-0,45 mg/Stunde<br>0,004 mg/kg Körpergewicht/Stunde |
| intravenöse (i.v.)<br>Anwendung         | 1-1,5 mg i.v. alle 3-4 Stunden<br>langsam über mindestens<br>2-3 Minuten injiziert | 0,15-0,45 mg/Stunde<br>0,004 mg/kg Körpergewicht/Stunde |
| PCA* (s.c. und i.v.)                    | 0,2 mg Bolus bei einem Sperrintervall von 5-10 Minuten                             |                                                         |
| Kinder<br>(< 12 Jahre)                  | Nicht empfohlen                                                                    |                                                         |

\*PCA = patientenkontrollierte Analgesie

### *Umstellung von Patienten von oraler Einnahme auf parenterale Anwendung von Hydromorphon:*

Die Dosis soll gemäß folgendem Verhältnis berechnet werden: 3 mg Hydromorphon oral entsprechen 1 mg Hydromorphon, intravenös angewendet. Es muss betont werden, dass es sich dabei um einen Richtwert zur Dosiseinstellung handelt. Unterschiedliches Ansprechen der Patienten erfordert eine sorgfältige und individuelle Dosistitration bei jedem einzelnen Patienten.

### *Wechsel von anderen Opioiden zu Hydromorphon:*

Studien, bei 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 Hydromorphon-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.

### *Kinder und Jugendliche*

Die Anwendung von Hydromorphon Kalceks bei Kindern und Jugendlichen unter 12 Jahren wird nicht empfohlen, da keine ausreichenden Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit vorliegen.

#### *Ältere Patienten*

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

#### *Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion*

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

#### Art der Anwendung

Intravenöse Injektion oder Infusion und subkutane Injektion oder Infusion.

Hydromorphon Kalceks ist nur zur einmaligen Anwendung vorgesehen.

Das Arzneimittel sollte immer vor der Anwendung visuell kontrolliert werden. Es dürfen nur klare Lösungen ohne Partikel verwendet werden.

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
- Bedeutende Atemdepression mit Hypoxie oder erhöhter Kohlendioxid-Konzentration im Blut
- Schwere chronisch obstruktive Atemwegserkrankung
- Cor pulmonale
- Koma
- Akutes Abdomen
- Paralytischer Ileus
- Gleichzeitige Gabe von Monoaminoxidase-Hemmern oder innerhalb von 2 Wochen nach deren Absetzung

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Das Hauptrisiko bei einer Opioid-Überdosierung ist eine Atemdepression. Hydromorphon sollte bei opiatabhängigen Patienten, bei Patienten mit Kopfverletzungen (wegen des Risikos eines erhöhten Hirndrucks), konvulsiven Erkrankungen, Alkoholismus, Delirium tremens, toxischer Psychose, Hypotonie bei Hypovolämie, Bewusstseinsstörungen, Erkrankungen der Gallenwege, Gallen- oder Harnleiterkoliken, Pankreatitis, obstruktiven oder entzündlichen Darmerkrankungen, Prostatahypertrophie, Nebennierenrindeninsuffizienz (z. B. Morbus Addison), Hypothyreose, chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung, verminderter Atemreserve, bei geschwächten, älteren oder gebrechlichen Patienten und bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nieren- oder Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.2) mit Vorsicht angewendet werden. Bei allen diesen Patienten kann eine niedrigere Dosierung ratsam sein.

#### 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 Kalceks 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 längerer Anwendung von Hydromorphon kann es zur Entwicklung einer Toleranz kommen, die immer höhere Dosen zum Erzielen der gewünschten analgetischen Wirkung erfordert. Zudem kann eine Kreuztoleranz mit anderen Opioiden bestehen. Die chronische Anwendung von Hydromorphon kann zu physischer Abhängigkeit führen, und bei abrupter Beendigung der Therapie kann ein Entzugssyndrom auftreten. Wenn ein Patient keine weitere Behandlung mit Hydromorphone mehr benötigt, kann es ratsam sein, die Tagesdosis allmählich zu reduzieren, um das Auftreten von Entzugssymptomen zu vermeiden.

Eine Hyperalgesie, die auf eine weitere Dosiserhöhung von Hydromorphon Kalceks nicht anspricht, kann sehr selten, insbesondere bei hoher Dosierung, auftreten.

Eine Dosisreduktion von Hydromorphon oder der Wechsel zu einem anderen Opioid kann erforderlich werden.

Hydromorphon darf nicht angewendet werden, wenn die Möglichkeit des Auftretens eines paralytischen Ileus besteht. Bei Verdacht auf oder Auftreten eines paralytischen Ileus während der Behandlung muss die Behandlung mit Hydromorphon sofort abgebrochen werden.

Hydromorphon ist prä- und intraoperativ sowie in den ersten 24 Stunden postoperativ nur mit Vorsicht anzuwenden.

Patienten, die eine zusätzliche Schmerztherapie (z. B. Operation, Plexusblockade) erhalten, sollten 4 Stunden vor dem Eingriff kein Hydromorphon erhalten. Falls eine Weiterbehandlung mit Hydromorphon 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.

Die Anwendung des Arzneimittels Hydromorphon kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Risiken bei einer gleichzeitigen Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel: Die gleichzeitige Anwendung von Hydromorphon Kalceks und sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandten Arzneimitteln 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 Kalceks zusammen mit Sedativa für notwendig erachtet wird, sollte die niedrigste wirksame Dosis angewendet 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).

#### 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 Opioidgesamtdosis in Betracht gezogen werden.

Die Anwendung des Arzneimittels Hydromorphon Kalceks 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)

Zentralwirksame Arzneimittel wie Tranquilizer, Anästhetika (wie z. B. Barbiturate), Hypnotika und Sedativa, Neuroleptika, Antidepressiva, Antiemetika, Antihistaminika und andere Opioide oder Alkohol können die ZNS-dämpfenden Wirkungen beider Arzneimittel verstärken.

Sedativa wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel: Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden zusammen mit sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln erhöht das Risiko von Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund einer additiven ZNS-dämpfenden Wirkung. Dosis und Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollten begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

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 anticholinerge Nebenwirkungen von Opioiden verstärken (z. B. Obstipation, Mundtrockenheit oder Harnverhalt).

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

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Schwangerschaft

Opioide passieren die Plazenta. 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 den Menschen ist nicht bekannt. Hydromorphon sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Die Anwendung von Hydromorphon während der Schwangerschaft und während der Geburt wird aufgrund verminderter Uteruskontraktilität und der Gefahr einer Atemdepression beim Neugeborenen nicht empfohlen.

Längerer Gebrauch von Hydromorphon während der Schwangerschaft kann zu einem Entzugssyndrom beim Neugeborenen führen.

#### Stillzeit

Hydromorphon wird in geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden. Hydromorphon Kalceks sollte daher während der Stillzeit nicht eingenommen werden.

#### Fertilität

Es liegen keine Daten zu möglichen Auswirkungen von Hydromorphon auf die Fertilität beim Menschen vor. In tierexperimentellen Studien (siehe Abschnitt 5.3) wurden keine Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität beobachtet.

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Hydromorphon kann die Fähigkeit zum Bedienen von Fahrzeugen und Maschinen beeinträchtigen. Die Wahrscheinlichkeit dafür ist besonders zu Beginn einer Therapie mit Hydromorphon gegeben oder nach einer Dosiserhöhung oder einem Präparatwechsel sowie bei Kombination von Hydromorphon mit Alkohol oder anderen ZNS-dämpfenden Substanzen. 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 zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien 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 |

#### Erkrankungen des Immunsystems:

Sehr selten: Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Schwellungen im Bereich des Oropharynx)

Nicht bekannt: Anaphylaktische Reaktionen

#### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Anorexie (Appetitlosigkeit)

#### Psychiatrische Erkrankungen:

Häufig: Angstzustände, Verwirrtheit, Schlaflosigkeit, Halluzinationen

Gelegentlich: Depressionen, Dysphorie, Euphorie, Alpträume

Selten: Abhängigkeit, Agitiertheit

Sehr selten: Aggression

#### Erkrankungen des Nervensystems:

Sehr häufig: Schwindel, Somnolenz

Gelegentlich: Kopfschmerzen, Tremor, Myoklonus, Parästhesien

Selten: Krampfanfälle, Sedierung

Sehr selten: Hyperalgesie (siehe Abschnitt 4.4)

Nicht bekannt: Zentrales Schlafapnoe-Syndrom

Augenerkrankungen:

Gelegentlich: Miosis, Verschwommensehen

Herzerkrankungen:

Gelegentlich: Tachykardie

Selten: Bradykardie, Palpitationen

Gefäßerkrankungen:

Häufig: Hypotonie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Gelegentlich: Dyspnoe

Selten: Atemdepression, Bronchospasmus

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Sehr häufig: Obstipation, Übelkeit, Erbrechen

Häufig: Bauchschmerzen, Mundtrockenheit

Gelegentlich: Dyspepsie, Diarrhö, Geschmacksstörungen

Sehr selten: Paralytischer Ileus

Leber- und Gallenerkrankungen:

Gelegentlich: Erhöhte Leberenzyme

Selten: Gallenkolik, erhöhte Pankreasenzyme

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Sehr häufig: Pruritus

Häufig: Hautausschlag, Schwitzen

Gelegentlich: Urtikaria

Selten: Gesichtsrötung

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

Häufig: Harnverhalt, verstärkter Harndrang

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:

Gelegentlich: Verminderte Libido, erektile Dysfunktion

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Sehr häufig: Asthenie

Häufig: Reaktionen an der Injektionsstelle

Gelegentlich: Arzneimitteltoleranz, Arzneimittelentzugssyndrom\*, Unwohlsein und Ermüdung

Sehr selten: Periphere Ödeme, Verhärtungen an der Injektionsstelle (insbesondere nach wiederholter s.c. Gabe), Reizung der Injektionsstelle

Nicht bekannt: Hitzewallungen, Entzugssyndrom beim Neugeborenen

\* Ein Entzugssyndrom kann auftreten und sich in Symptomen wie Agitiertheit, Angstzuständen, Nervosität, Schlaflosigkeit, Hyperkinesie, Tremor und gastrointestinalen Symptomen 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](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Symptome einer Hydromorphon-Intoxikation und Überdosierung sind Miosis, Bradykardie, Atemdepression, Hypotonie, fortschreitende Somnolenz bis hin zu Stupor und Koma. Es kann 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 muss ein Opioidantagonist (z. B. 0,4 mg Naloxon; bei Kindern 0,01 mg Naloxon/kg Körpergewicht) intravenös verabreicht werden. Die Einzelgabe des Antagonisten ist in Abständen von 2-3 Minuten solange wie notwendig zu wiederholen.

Es ist eine engmaschige Überwachung (über mindestens 24 Stunden) erforderlich, da die Wirkung des Opioidantagonisten kürzer ist als die des Hydromorphons, sodass mit einem erneuten Auftreten der Überdosierungssymptome, wie z. B. Ateminsuffizienz, gerechnet werden muss.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

Hydromorphon ist ein  $\mu$ -selektiver, reiner Opioidagonist. Hydromorphon und verwandte Opioide wirken hauptsächlich auf das zentrale Nervensystem und den Darm.

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

Opioide können die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren- oder –Gonaden-Achsen beeinflussen. Zu den berichteten Veränderungen zählen ein Anstieg des Prolaktins im Serum und eine Abnahme von Kortisol und Testosteron im Plasma. Eine Manifestation klinischer Symptome aufgrund dieser hormonellen Veränderungen kann möglich sein.

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 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. Gemäß veröffentlichter Daten wird Hydromorphon in geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden.

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 (KI: 90 %: 0,97-1,60 l/kg) (N = 6 männliche Probanden) auf. Dies weist auf eine deutliche Gewebeaufnahme hin.

Aus dem Verlauf der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven nach einmaliger Gabe von Hydromorphonhydrochlorid 2 mg i.v. oder 4 mg oral an 6 gesunde Probanden im randomisierten cross-over-Versuch ergab sich eine relative kurze Eliminationshalbwertszeit von  $2,64 \pm 0,88$  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 Metaboliten Dihydroisomorphin-6-Glukosid, Dihydromorphin und Dihydroisomorphin beobachtet. Hydromorphon wird über die Leber metabolisiert und ein geringer Teil wird unverändert über die Nieren ausgeschieden.

Hydromorphon-Metaboliten wurden im Plasma, Urin und in humanen Hepatozyten-Test-Systemen festgestellt. Es gibt keine Hinweise darauf, 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 anderer Arzneistoffe, die durch diese CYP-Isoformen metabolisiert werden, hemmt.

### **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.

Bei Ratten, die orale Hydromorphon-Dosen von bis zu 5 mg/kg/Tag ( $30 \text{ mg/m}^2/\text{Tag}$  und damit 1,4-fach höher als die auf Basis der Körperoberfläche berechnete, erwartete Dosis für den Menschen) erhielten, wurden keine Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität oder die Eigenschaften der Spermien beobachtet.

Hydromorphon war in Dosierungen, die für das Muttertier toxisch waren, in Ratten und Kaninchen nicht teratogen. Eine Beeinträchtigung der fetalen Entwicklung war bei Kaninchen in einer Dosis von 50 mg/kg zu beobachten (als No-Effect-Level für die Entwicklung wurde eine Dosis von

25 mg/kg oder 380 mg/m<sup>2</sup> etabliert, bei einer Wirkstoffexposition (AUC), die ungefähr um das 4-fache über der beim Menschen zu erwartenden liegt). Bei Ratten, die oral mit Hydromorphon-Dosen von bis zu 10 mg/kg (308 mg/m<sup>2</sup> mit einer AUC, die ungefähr 1,8-mal über der für den Menschen erwarteten liegt) behandelt wurden, wurde kein Hinweis auf fetale Toxizität beobachtet.

Peri- und postpartal stieg die Mortalität von Rattenjungen (F1) bei Dosen von 2 und 5 mg/kg/Tag an und die Körpergewichte wurden während der Stillperiode reduziert.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Citronensäure  
Natriumcitrat (Ph. Eur.)  
Natriumchlorid  
Natriumhydroxid-Lösung (4 %) (zur pH-Einstellung)  
Salzsäure 3,6 % (zur pH-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**

Ungeöffnete Ampulle: 30 Monate.

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 7 Tage bei 25 °C und 2–8 °C nachgewiesen (siehe Abschnitt 6.6).

Aus mikrobiologischer Sicht muss 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**

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. Die Ampullen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Nicht

einfrieren.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung oder Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Ampullen aus Braunglas (Typ I) mit 1 ml oder 10 ml. Ampullen sind mit einem spezifischen Farbringcode für die jeweilige Stärke und das jeweilige Volumen gekennzeichnet.

Packungsgröße:

5 Ampullen zu 1 ml

10 Ampullen zu 1 ml

5 Ampullen zu 10 ml (nur für 10 mg/ml)

10 Ampullen zu 10 ml (nur für 10 mg/ml)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

Hydromorphon Kalceks – unverdünnt oder verdünnt mit Natriumchlorid-Infusionslösung 9 mg/ml, Glucoselösung 50 mg/ml zur Infusion oder Wasser für Injektionszwecke – ist physikalisch und chemisch stabil, wenn es mit gebräuchlichen Handelsmarken von Polypropylenspritzen, Polyethylen- oder PVC-Schläuchen und PVC- oder EVA-Infusionsbeuteln in Kontakt kommt.

Hydromorphon Kalceks ist außerdem mit folgenden Arzneimitteln kompatibel:

Butylscopolaminbromid, Scopolaminhydrobromid, Dexamethason-Natriumphosphat, Haloperidol, Midazolamhydrochlorid, Metoclopramidhydrochlorid, Levomepromazinhydrochlorid, Glycopyrroniumbromid, Ketaminhydrochlorid.

Das Arzneimittel sollte immer vor der Anwendung visuell kontrolliert werden. Es dürfen nur klare Lösungen ohne Partikel verwendet werden. Nur zur Einmalanwendung.

Unsachgemäße Handhabung der unverdünnten Lösung nach dem Öffnen der Originalampulle oder der verdünnten Lösungen kann die Sterilität des Produkts beeinträchtigen.

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

AS "Kalceks"

Beiname: JSC "Kalceks"

Krustpils iela 71E

1057 Riga

Lettland

Mitvertrieb:

Grindeks Kalceks Deutschland GmbH  
Thaerstraße 4a  
47533 Kleve  
Deutschland

ETHYPHARM GmbH  
Mittelstr. 5/5a  
12529 Schönefeld  
Deutschland

**8. ZULASSUNGSNUMMERN**

2201455.00.00  
2201456.00.00  
2201457.00.00  
2201458.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 30.01.2019  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 06.06.2023

**10. STAND DER INFORMATION**

02/2025

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel