

Hydromorphon HEXAL® 2 mg/ml Injektions-/Infusionslösung



FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Hydromorphon HEXAL 2 mg/ml Injektions-/Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektions-/Infusionslösung

Klare, farblose Lösung, frei von sichtbaren Partikeln
pH-Wert 3,5-4,5

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von starken Schmerzen.

Hydromorphon HEXAL wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

Es wird empfohlen, mit den geringeren Dosisangaben zu beginnen und diese zu erhöhen, bis eine optimale analgetische Wirkung erreicht wird, bei einer gleichzeitig niedrigstmöglichen Dosierung.

Hydromorphon HEXAL 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.

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 Jahre)	Nicht empfohlen	

*PCA = Patientenkontrollierte Analgesie

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

Hydromorphon HEXAL® 2 mg/ml

Injektions-/Infusionslösung



Unterschiede im Ansprechen der Patienten machen eine sorgfältige und individuelle Dosistitration bei jedem Patienten erforderlich. Die orale Anfangsdosis darf nicht überschätzt werden.

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 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 HEXAL bei Kindern unter 12 Jahren nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Intravenöse Injektion oder Infusion
Subkutane Injektion oder Infusion

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

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

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

Nur zur einmaligen Anwendung.

4.3 Gegenanzeigen

Hydromorphon-haltige Arzneimittel sind kontraindiziert bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- schwerer Atemdepression mit Hypoxie und/oder erhöhtem Kohlendioxid-Spiegel im Blut (Hyperkapnie)
- schwerer chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung
- schwerem Bronchialasthma
- Cor pulmonale
- Koma
- akutem Abdomen
- paralytischem Ileus
- gleichzeitiger Gabe von Monoaminoxidase-Hemmern oder innerhalb von 2 Wochen nach deren Absetzen

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Atemdepression

Eine Atemdepression ist die bedeutsamste Gefährdung einer Opioidüberdosierung.

Vorsicht bei der Anwendung von Hydromorphon 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 Entzugserscheinungen (siehe unten)
- chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung
- verminderter Atemreserve
- psychischer Abhängigkeit (Arzneimittelsucht), Missbrauchsprofil und Vorgeschichte von Drogen- und/oder Alkoholmissbrauch (siehe unten)
- opiatabhängigen Patienten
- älteren und geschwächten Patienten
- Kindern unter 12 Jahren

Hydromorphon HEXAL® 2 mg/ml

Injektions-/Infusionslösung



- Kopfverletzungen, Hirnverletzungen (intrakranielle Läsionen) oder erhöhtem Hirndruck, Bewusstseinsstörungen unklaren Ursprungs
- Hypotonie bei Hypovolämie
- Pankreatitis
- Hypothyreose
- toxischer Psychose
- Prostatahypertrophie
- Erkrankungen der Gallenwege
- Gallen- oder Harnwegskoliken
- Nebennierenrindeninsuffizienz (z. B. Morbus Addison)
- schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion
- schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion
- Alkoholismus
- Delirium tremens
- Krampfleiden
- Obstipation
- obstruktiven oder entzündlichen Darmerkrankungen

Bei allen vorgenannten Patienten kann eine niedrigere Dosierung ratsam sein.

Risiken einer gleichzeitigen Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln

Die gleichzeitige Anwendung von Hydromorphon HEXAL und sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen 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 HEXAL 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).

Schlafbezogene Atemstörungen

Opiode 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.

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 HEXAL 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 HEXAL 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 HEXAL kann zu physischer Abhängigkeit führen, und bei abrupter Beendigung der Therapie kann ein Entzugssyndrom auftreten. Wenn die Therapie mit

Hydromorphon HEXAL® 2 mg/ml

Injektions-/Infusionslösung



Hydromorphon nicht länger erforderlich ist, 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 nicht anspricht, kann, insbesondere bei hoher Dosierung, auftreten. Eine Dosisreduktion oder der Wechsel zu einem anderen Opioid kann erforderlich werden.

Opioide, wie Hydromorphon, können die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren- oder -Gonaden-Achsen beeinflussen. Zu den Veränderungen, die beobachtet werden konnten, zählen ein Anstieg des Prolaktins im Serum und eine Abnahme des Kortisols und des Testosterons im Plasma. Eine Manifestation klinischer Symptome aufgrund dieser hormonellen Veränderungen kann möglich sein.

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

Patienten, die einer zusätzlichen Schmerztherapie (z. B. Operation, Plexusblockade) unterzogen werden, sollten 4 Stunden vor dem Eingriff kein Hydromorphon HEXAL erhalten. Falls eine Weiterbehandlung mit Hydromorphon HEXAL 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 HEXAL 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 und zentral dämpfend wirkenden Arzneimitteln wie z. B. Benzodiazepinen oder vergleichbaren Arzneimitteln 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 zentral dämpfenden Arzneimitteln zählen u. a. andere Opioide, Anxiolytika, Hypnotika und Sedativa (einschließlich Benzodiazepinen), Antipsychotika, Anästhetika (wie z. B. Barbiturate), Antiemetika, Antidepressiva, Antihistaminika, Phenothiazine und Alkohol.

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 Opioiden und Gabapentinoiden (Gabapentin und Pregabalin) erhöht das Risiko für Opioid-Überdosierung, Atemdepression und Tod.

Die gleichzeitige Anwendung von Hydromorphon und Monoaminoxidase-Hemmern 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.

Hydromorphon HEXAL® 2 mg/ml

Injektions-/Infusionslösung



Die Anwendung von Hydromorphon HEXAL 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 HEXAL sollte daher nicht bei stillenden Müttern angewendet werden.

Fertilität

Es liegen keine Humandaten zur Wirkung von Hydromorphon auf die Fertilität vor. Bei Ratten hatte eine Behandlung mit Hydromorphon keine Auswirkung auf die männliche oder weibliche Fertilität (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 zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	(≥ 1/10)
Häufig	(≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten	(≥ 1/10.000 bis < 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 (einschließlich Schwellungen im Bereich des Oropharynx)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Appetitabnahme				
Psychiatrische Erkrankungen		Angstzustände, Verwirrtheit, Schlaflosigkeit	Agitiertheit, Depression, euphorische Stimmung, Halluzinationen, Alpträume			Abhängigkeit (siehe Abschnitt 4.4), Dysphorie
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel, Somnolenz	Kopfschmerzen	Myoklonus, Parästhesie, Tremor	Lethargie, Sedierung		Krampfanfälle, Dyskinesie, Hyperalgesie, zentrales Schlafapnoe-Syndrom (siehe Abschnitt 4.4)

Hydromorphon HEXAL® 2 mg/ml

Injektions-/Infusionslösung



	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Augenerkrankungen			Sehstörung			Miosis
Herzerkrankungen				Bradykardie, Palpitationen, Tachykardie		
Gefäßerkrankungen			Hypotonie			Hitzegefühl
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Dyspnoe	Atemdepression, Bronchospasmus		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Obstipation, Übelkeit	Bauchschmerzen, Mundtrockenheit, Erbrechen	Diarrhö, Geschmacksstörungen, Dyspepsie			paralytischer Ileus
Leber- und Gallenerkrankungen			Erhöhung leberspezifischer Enzyme	Erhöhung von Pankreasenzymen		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Schwitzen, Pruritus	Hautausschlag	Rötung des Gesichts		Urtikaria
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		verstärkter Harndrang	Harnverhalten			
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			verminderte Libido, Erektionsstörungen			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie, Reaktionen an der Injektionsstelle	Entzugerscheinungen*, Ermüdung, Unwohlsein, periphere Ödeme		Verhärtungen an der Injektionsstelle (insbesondere nach wiederholter s.c.-Gabe)	Arzneimitteltoleranz, Arzneimittelentzugssyndrom 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

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

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

Hydromorphon HEXAL® 2 mg/ml

Injektions-/Infusionslösung



Aspirationspneumonie auftreten. In schwereren Fällen können Kreislaufversagen und vertieftes Koma unter Umständen mit letalem Ausgang auftreten.

Therapie

Bei bewussten 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 Körpergewicht) 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, 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 ohne antagonistische Aktivität. 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 Gallenkoliken 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).

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

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

Hydromorphon HEXAL® 2 mg/ml

Injektions-/Infusionslösung



Aus dem Verlauf der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven nach einmaliger Gabe von Hydromorphonhydrochlorid 2 mg i.v. oder 4 mg oral an 6 gesunden 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 hepatisch metabolisiert und zum geringen Teil unverändert hauptsächlich renal ausgeschieden.

Elimination

Hydromorphon-Metaboliten 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 mg/m²/Tag, dies ist 1,4-fach höher als die erwartete Humandosis 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/m² mit einer Exposition [AUC], die annähernd 4-fach über der beim Menschen erwarteten liegt). Ratten, die oral mit Hydromorphon 10 mg/kg (308 mg/m² 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, dass es eine Zunahme der Mortalität von Rattenbabys und eine reduzierte Zunahme des Körpergewichts in der frühen postnatalen Phase bei Hydromorphonhydrochlorid-Dosen von 2 und 5 mg/kg/Tag gab (was ungefähr dem 0,6- bzw. 1,4-Fachen der zu erwartenden Dosis beim Menschen, basierend auf der Körperoberfläche, entspricht), was mit mütterlicher Toxizität assoziiert war. Es wurden keine Auswirkungen auf die weitere Entwicklung oder Reproduktionsfähigkeit der Jungtiere beobachtet.

Kanzerogenität

Langzeitstudien zur Kanzerogenität 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.

Hydromorphon HEXAL® 2 mg/ml Injektions-/Infusionslösung



6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 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 20-25 °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

Farblose Glas-Ampullen (Typ I)

Packungsgrößen:

5 x 1 ml, 10 x 1 ml, 20 x 1 ml

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Hydromorphon HEXAL kann mit den folgenden Lösungen verdünnt werden:

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

Hydromorphon HEXAL 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

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-0
Telefax: (08024) 908-1290
E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

89507.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 10. April 2014

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 15. August 2018

Hydromorphon HEXAL® 2 mg/ml

Injektions-/Infusionslösung



10. STAND DER INFORMATION

November 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel