



Hydromorphon HEXAL® 2 mg/ml Injektions-/Infusionslösung

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.

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 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: siehe Tabelle nächste Spalte

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 da-

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

bei um einen Richtwert zur Doseinstellung handelt. Die Unterschiede im Ansprechen der Patienten machen eine sorgfältige und individuelle Dosisstratagem bei jedem Patienten erforderlich.

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 Doseinstellung 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. Nur klare, partikelfreie Lösungen dürfen 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

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- schwere Atemdepression mit Hypoxie oder erhöhtem Kohlendioxid-Spiegel 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 Absetzen

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, Gallenwegserkrankungen, Gallen- oder Harnleiterkoliken, Pankreatitis, obstruktiven oder entzündlichen Darmerkrankungen, Prostatahypertrophie, Nebennierenrindeninsuffizienz (z. B. Morbus Addison), Hypothyreose, chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung, verminderter Atemreserve, bei Kindern unter 12 Jahren, bei geschwächten, älteren Patienten und bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nieren- oder Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.2) mit Vorsicht angewendet werden. Bei diesen Patienten kann eine niedrigere Dosis ratsam sein.

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

Die gleichzeitige Anwendung von Hydromorphon HEXAL 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 HEXAL® 2 mg/ml Injektions-/Infusionslösung

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).

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 nicht länger erforderlich ist, kann es ratsam sein, die Tagesdosis allmählich zu reduzieren, um das Auftreten von Entzugssymptomen zu vermeiden.

Hydromorphon besitzt ähnlich wie andere starke Opiode ein Missbrauchspotential. Hydromorphon-haltige Arzneimittel können von Personen mit latenten oder manifesten Suchterkrankungen bewusst missbraucht werden. Eine psychische Abhängigkeit (Arzneimittelsucht) kann sich nach Gabe opioidhaltiger Analgetika wie Hydromorphon entwickeln. Daher ist Hydromorphon HEXAL bei Patienten mit Alkohol- oder Arzneimittelmissbrauch in der Anamnese nur mit besonderer Vorsicht anzuwenden.

Eine Hyperalgesie, die auf eine weitere Dosiserhöhung von Hydromorphon HEXAL nicht anspricht, kann, insbesondere bei hoher Dosierung, auftreten. Eine Dosisreduktion oder der Wechsel zu einem anderen Opioid kann erforderlich werden.

Opiode 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 Hy-

dromorphon 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 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 Sedativa wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden zusammen mit sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel (z. B. Tranquillizer, Anästhetika [wie z. B. Barbiturate], Hypnotika und Sedativa, Neuroleptika, Antidepressiva, Antiemetika, Antihistaminika, Phenothiazine und andere Opiode oder Alkohol) 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).

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 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 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

Bei oraler Gabe von 5 mg/kg/Tag haben Tierstudien keine Auswirkungen auf die Fertilität und Reproduktionsfähigkeit gezeigt.

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 ($\geq 1/10$)
Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)
Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)
Sehr selten ($< 1/10.000$)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Nebenwirkungen siehe Tabelle auf Seite 3



Hydromorphon HEXAL® 2 mg/ml Injektions-/Infusionslösung

Nebenwirkungen

	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, Dysphorie
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel, Somnolenz	Kopfschmerzen	Myoklonus, Parästhesie, Tremor	Lethargie, Sedierung		Krampfanfälle, Dyskinesie, Hyperalgesie (siehe Abschnitt 4.4)
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	Entzugsserscheinungen*, 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.



Hydromorphon HEXAL® 2 mg/ml Injektions-/Infusionslösung

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

Therapie

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 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. 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).

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 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 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.

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 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/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.



Hydromorphon HEXAL® 2 mg/ml Injektions-/Infusionslösung

Eine prä- und eine postnatale Studie an Ratten zeigte eine erhöhte Mortalität von Rattenbabies (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.

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.

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

10. STAND DER INFORMATION

März 2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel