

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Hydromorphon-hameln 10 mg/ml Injektions-/Infusionslösung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 ml enthält 0,13 mmol (2,98 mg) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Injektions-/Infusionslösung

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

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von starken Schmerzen.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

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

Die Dosis sollte bis zur optimalen analgetischen Wirkung titriert werden.

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

Hydromorphon-hameln 10 mg/ml ist nicht für die initiale Opioid-Therapie geeignet. Diese höhere Stärke darf nur zur individuellen Dosierung bei Patienten, für die niedrigere Stärken von Hydromorphon-Zubereitungen (Hydromorphon-hameln 2 mg/ml) oder vergleichbar starke Analgetika nicht ausreichen, im Rahmen einer chronischen Schmerztherapie angewendet werden. Das Reservoir einer Schmerzpumpe kann mit individuellen Dosen von Hydromorphon-hameln 10 mg/ml aufgefüllt werden, da die Kalibrierung der Schmerzpumpe die Kontrolle der Dosierung sicherstellt.

Hydromorphon-hameln sollte nicht länger als unbedingt notwendig angewendet werden. Wenn eine Langzeitbehandlung erforderlich ist, sollte durch eine sorgfältige und regelmäßige Überprüfung sichergestellt werden, ob und in welchem Ausmaß eine Weiterbehandlung notwendig ist. Falls eine Opioid-Therapie nicht länger erforderlich ist, kann es ratsam sein, die Tagesdosis allmählich zu reduzieren, um das Auftreten von Entzugssymptomen zu vermeiden.

Siehe Tabelle oben

Umstellung von oraler Einnahme auf parenterale Anwendung von Hydromorphon

Die Dosis soll wie folgt berechnet werden: 3 mg Hydromorphon oral entspricht 1 mg

Folgende Anfangsdosen werden empfohlen:

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

Hydromorphon, intravenös angewendet. Es muss betont werden, dass es sich dabei um einen Richtwert zur Dosiseinstellung handelt. Die Unterschiede im Ansprechen der Patienten machen eine sorgfältige und individuelle Dosistitration bei jedem Patienten erforderlich.

#### Wechsel von anderen Opioiden auf Hydromorphon

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

#### Ältere Patienten

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

#### Patienten mit eingeschränkter Leber- und/oder Nierenfunktion

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

#### Kinder und Jugendliche

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

#### **Art der Anwendung**

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

Hydromorphon-hameln ist nur für die einmalige Anwendung vorgesehen.

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

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

### 4.3 Gegenanzeigen

Hydromorphon-hameln ist kontraindiziert bei

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

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen 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 Kleinkindern unter 12 Monaten, 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 diesen Patienten kann eine niedrigere Dosierung ratsam sein.

Bei längerer Anwendung von Hydromorphon-hameln 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-hameln 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 Opioide 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-hameln entwickeln. Daher ist Hydromorphon-hameln bei Patienten mit Alkohol- oder Arzneimittelmisbrauch in der Anamnese nur mit besonderer Vorsicht anzuwenden.

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

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

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

Es ist zu beachten, dass Patienten nach erfolgter Einstellung (Titration) 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 von Hydromorphon kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

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

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Arzneimittel, beispielsweise Sedierung oder Atemdepression verstärken.

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

##### Stillzeit

Hydromorphon wird in geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden. Hydromorphon-hameln sollte daher nicht bei stillenden Müttern angewendet werden.

#### 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 Präparatewechsel sowie bei Kombination von Hydromorphon mit Alkohol oder anderen ZNS-dämpfenden Substanzen zu erwarten. Bei Patienten, die auf eine bestimmte Dosis stabil eingestellt sind, sind Beschränkungen nicht zwangsläufig erforderlich. Deshalb sollten Patienten mit ihrem behandelnden Arzt besprechen, ob sie ein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen dürfen.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben von Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	≥ 1/10
Häufig	≥ 1/100, < 1/10
Gelegentlich	≥ 1/1000, < 1/100
Selten	≥ 1/10000, < 1/1000

Sehr selten	< 1/10000
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Siehe Tabelle auf Seite 3

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

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

#### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

##### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

##### Wirkmechanismus

Hydromorphon ist ein  $\mu$ -selektiver, reiner Opioidantagonist. Hydromorphon und verwandte Opioide 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.

Opioide können die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren- oder -Gonaden-Achsen beeinflussen. Zu den Veränderungen, die berichtet wurden, zählen ein Anstieg des Prolaktins im Serum und eine Abnahme des Kortisols und des Testosterons im Plasma. Eine Manifestation klinischer Symp-

Systemorganklassen	Häufigkeit
Erkrankungen des Immunsystems	<b>Sehr selten</b> Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Schwellungen im Bereich des Oropharynx) <b>Nicht bekannt</b> Anaphylaktische Reaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	<b>Häufig</b> Anorexie
Psychiatrische Erkrankungen	<b>Häufig</b> Angstzustände, Verwirrtheit, Schlaflosigkeit <b>Gelegentlich</b> Depression, Dysphorie, Euphorie, Halluzinationen, Alpträume, Stimmungsschwankungen <b>Selten</b> Abhängigkeit, Agitiertheit <b>Sehr selten</b> Aggressionen
Erkrankungen des Nervensystems	<b>Häufig</b> Schwindel, Somnolenz <b>Gelegentlich</b> Kopfschmerzen, Tremor, unwillkürliche Muskelkontraktionen, Parästhesie <b>Selten</b> Krampfanfälle, Sedierung <b>Sehr selten</b> Hyperalgesie (siehe Abschnitt 4.4)
Augenerkrankungen	<b>Gelegentlich</b> Miosis, Verschwommensehen
Herzerkrankungen	<b>Gelegentlich</b> Tachykardie <b>Selten</b> Bradykardie, Palpitationen
Gefäßerkrankungen	<b>Häufig</b> Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	<b>Gelegentlich</b> Dyspnoe <b>Selten</b> Atemdepression, Bronchospasmus
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<b>Häufig</b> Obstipation, Mundtrockenheit, Übelkeit, Erbrechen, abdominale Beschwerden <b>Gelegentlich</b> Dyspepsie, Diarrhoe, Geschmacksstörungen <b>Sehr selten</b> Paralytischer Ileus
Leber- und Gallenerkrankungen	<b>Selten</b> Gallenkoliken, Erhöhung von Pankreasenzymen <b>Sehr selten</b> Erhöhung von Leberenzymen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	<b>Häufig</b> Pruritus, Schwitzen <b>Gelegentlich</b> Hautausschlag, Urtikaria <b>Selten</b> Gesichtsrötung
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	<b>Häufig</b> Harnverhalten, Harndrang
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	<b>Gelegentlich</b> Verminderte Libido, Erektionsstörungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<b>Häufig</b> Schwächezustände, Reaktionen an der Injektionsstelle <b>Gelegentlich</b> Toleranz, Entzugserscheinungen* <b>Sehr selten</b> Periphere Ödeme, Gewebeerirritationen und Verhärtungen an der Injektionsstelle (insbesondere nach wiederholter s. c. Gabe)

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

tome aufgrund dieser hormonellen Veränderungen kann möglich sein.

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 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, Dihydroisomorphin und Dihydroisomorphin beobachtet. Hydromorphon wird hepatisch metabolisiert und zum geringen Teil unverändert hauptsächlich renal ausgeschieden.

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

durch diese CYP-Isoformen metabolisiert werden, inhibiert.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

An Ratten, die oral 5 mg/kg/Tag Hydromorphon erhielten (30 mg/m<sup>2</sup>/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 war bei Ratten und Kaninchen in maternal-toxischen Dosen nicht teratogen. Eine Beeinträchtigung der fetalen Entwicklung zeigte sich bei Kaninchen bei Dosen von 50 mg/kg (der No-effect-Level für Entwicklungsparameter lag bei einer Dosis von 25 mg/kg oder 380 mg/m<sup>2</sup> mit einer Exposition (AUC), die annähernd 4-fach über der beim Menschen erwarteten liegt). Ratten, die oral mit Hydromorphon 10 mg/kg (308 mg/m<sup>2</sup> mit einer AUC, die etwa 1,8-fach über der für den Menschen erwarteten liegt) behandelt wurden, zeigten keine fetale Schädigung.

Die Peripartum/Postpartum-Mortalität von Rattenjungen (F1) war bei Dosen von 2 und 5 mg/kg/Tag erhöht und das Körpergewicht blieb während der Laktationsperiode geringer.

## 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 °C–25 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort eingesetzt wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Verdünnung der gebrauchsfertigen Zubereitung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen

erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2–8 °C aufzubewahren.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung siehe Abschnitt 6.3.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

Hydromorphon-hameln kann mit den folgenden Lösungen verdünnt werden:

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

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

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

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

hameln pharma plus gmbh  
Langes Feld 13  
31789 Hameln  
Deutschland

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

89506.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

11. April 2014

## 10. STAND DER INFORMATION

Februar 2014

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt