

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



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Hydromorphon Ethypharm Kalceks
2 mg/ml Injektions-/Infusionslösung

Hydromorphon Ethypharm Kalceks
10 mg/ml Injektions-/Infusionslösung

Hydromorphon Ethypharm Kalceks
20 mg/ml Injektions-/Infusionslösung

Hydromorphon Ethypharm Kalceks
50 mg/ml Injektions-/Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Hydromorphon Ethypharm Kalceks 2 mg/ml Injektions-/Infusionslösung

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

Hydromorphon Ethypharm 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 Hydromorphonhydrochlorid (entsprechend 88,7 mg Hydromorphon).

Hydromorphon Ethypharm Kalceks 20 mg/ml Injektions-/Infusionslösung

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

Hydromorphon Ethypharm 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 Ethypharm 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 Ethypharm 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 Ethypharm Kalceks 2 mg) oder vergleichbar starke Analgetika im Rahmen der chronischen Schmerztherapie nicht mehr ausreichend ange-

sprochen 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.

Erwachsene und Jugendliche (> 12 Jahre)

subkutane (s.c.) Anwendung

Bolus:

1-2 mg s.c. alle 3-4 Stunden

Infusion:

0,15-0,45 mg/Stunde

0,004 mg/kg Körpergewicht/Stunde

intravenöse (i.v.) Anwendung

Bolus:

1-1,5 mg i.v. alle 3-4 Stunden

langsam über mindestens

2-3 Minuten injiziert

Infusion:

0,15-0,45 mg/Stunde

0,004 mg/kg Körpergewicht/Stunde

PCA* (s.c. und i.v.)

0,2 mg Bolus bei einem Sperrintervall von 5-10 Minuten

*PCA = patientenkontrollierte Analgesie

Kinder (< 12 Jahre)

Nicht empfohlen

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

Die Dosis soll gemäß folgendem Verhältnis berechnet werden: 3 mg Hydromorphon oral entspre-

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

chen 1 mg Hydromorphon intravenös angewendet. Es muss betont werden, dass es sich dabei um einen Richtwert zur Dosis-einstellung 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 Ethypharm 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 Doseinstellung bis zur

klinischen Wirksamkeit sollte vorsichtig erfolgen (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

Intravenöse Injektion oder Infusion und subkutane Injektion oder Infusion.

Hydromorphon Ethypharm 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.

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 Hydromorphon mehr benötigt, kann es ratsam sein, die Tagesdosis allmählich zu reduzieren, um das Auftreten von Entzugssymptomen zu vermeiden.

Hydromorphon besitzt ein ähnliches Missbrauchspotenzial wie andere starke Opiode. Hydromorphonhaltige Arzneimittel können von Personen mit latenten oder manifesten Suchterkrankungen bewusst missbraucht werden. Eine psychische Abhängigkeit (Sucht) kann sich nach Gabe opioidhaltiger Analgetika wie Hydromorphon Ethypharm Kalceks entwickeln. Daher ist Hydromorphon bei Patienten mit Alkohol- oder Arzneimittelmissbrauch in der Anamnese nur mit beson-

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

derer Vorsicht anzuwenden.

Eine Hyperalgesie, die auf eine weitere Dosiserhöhung von Hydromorphon Ethypharm 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 Arz-

neimitteln, wie Benzodiazepinen, oder verwandten Arzneimitteln:

Die gleichzeitige Anwendung von Hydromorphon Ethypharm Kalceks 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 Ethypharm 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).

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Milliliter, 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 Opiode oder Alkohol können die ZNS-dämpfenden Wirkungen beider Arzneimittel verstärken.

Sedativa wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel: Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden zusammen mit sedie-

renden 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).

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

Opiode 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 Uteruskontraktibilität und der Gefahr einer Atemdepression beim Neugeborenen nicht empfohlen. Längerer Gebrauch von Hydro-

Hydromorphon Ethypharm Kalceks 2 mg/ml

Hydromorphon Ethypharm Kalceks 10 mg/ml

Hydromorphon Ethypharm Kalceks 20 mg/ml

Hydromorphon Ethypharm Kalceks 50 mg/ml

Injektions-/Infusionslösung

morphon während der Schwangerschaft kann zu einem Entzugssyndrom beim Neugeborenen führen.

Stillzeit

Hydromorphon wird in geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden. Hydromorphon Ethypharm 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 der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten 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

Erkrankungen des Immunsystems

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

Häufigkeit: Nicht bekannt
Anaphylaktische Reaktionen

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufigkeit: Häufig
Anorexie (Appetitlosigkeit)

Psychiatrische Erkrankungen

Häufigkeit: Häufig
Angstzustände, Verwirrtheit, Schlaflosigkeit, Halluzinationen

Häufigkeit: Gelegentlich
Depressionen, Dysphorie, Euphorie, Alpträume

Häufigkeit: Selten
Abhängigkeit, Agitiertheit

Häufigkeit: Sehr selten
Aggression

Erkrankungen des Nervensystems

Häufigkeit: Sehr häufig
Schwindel, Somnolenz

Häufigkeit: Gelegentlich
Kopfschmerzen, Tremor, Myoklonus, Parästhesien

Häufigkeit: Selten
Krampfanfälle, Sedierung

Häufigkeit: Sehr selten
Hyperalgesie (siehe Abschnitt 4.4)

Augenerkrankungen

Häufigkeit: Gelegentlich
Miosis, Verschwommensehen

Herzkrankungen

Häufigkeit: Gelegentlich
Tachykardie

Häufigkeit: Selten
Bradykardie, Palpitationen

Gefäßkrankungen

Häufigkeit: Häufig
Hypotonie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufigkeit: Gelegentlich
Dyspnoe

Häufigkeit: Selten
Atemdepression, Bronchospasmus

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufigkeit: Sehr häufig
Obstipation, Übelkeit, Erbrechen

Häufigkeit: Häufig
Bauchschmerzen, Mundtrockenheit

Häufigkeit: Gelegentlich
Dyspepsie, Diarrhö, Geschmacksstörungen

Häufigkeit: Sehr selten
Paralytischer Ileus

Leber- und Gallenerkrankungen

Häufigkeit: Gelegentlich
Erhöhte Leberenzyme

Häufigkeit: Selten
Gallenkolik, erhöhte Pankreasenzyme

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufigkeit: Sehr häufig
Pruritus

Häufigkeit: Häufig
Hautausschlag, Schwitzen

Häufigkeit: Gelegentlich
Urtikaria

Häufigkeit: Selten
Gesichtsrotung

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufigkeit: Häufig
Harnverhalt, verstärkter Harn-drang

Hydromorphon Ethypharm Kalceks 2 mg/ml

Hydromorphon Ethypharm Kalceks 10 mg/ml

Hydromorphon Ethypharm Kalceks 20 mg/ml

Hydromorphon Ethypharm Kalceks 50 mg/ml

Injektions-/Infusionslösung

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Häufigkeit: Gelegentlich

Verminderte Libido, erektile Dysfunktion

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufigkeit: Sehr häufig

Asthenie

Häufigkeit: Häufig

Reaktionen an der Injektionsstelle

Häufigkeit: Gelegentlich

Arzneimitteltoleranz, Arzneimittelentzugssyndrom*, Unwohlsein und Ermüdung

Häufigkeit: Sehr selten

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

Häufigkeit: Nicht bekannt

Hitzewallungen, Entzugssyndrom beim Neugeborenen

*Ein Entzugssyndrom kann auftreten und sich in Symptomen wie Agitiertheit, Angstzuständen, Nervosität, Schlaflosigkeit, Hyperkinesie, Tremor und gastro-intestinalen 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 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 bewussten 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; Opiode; natürliche Opium-Alkaloide
ATC-Code: N02AA03

Hydromorphon ist ein μ -selektiver, reiner Opioidagonist. Hydromorphon und verwandte Opiode 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.

Opiode 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

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



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 IC₅₀ > 50 µM 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 mg/m²/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/m² 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/m² mit einer AUC, die ungefähr 1,8-fach über der für den Menschen erwarteten liegt) behandelt wurden, wurde kein Hinweis auf fetale Toxizität beobachtet.

Peri- und postpartal stieg die Mortalität von Rattenjungtieren (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

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

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 Ethypharm 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 Ethypharm Kalceks ist außerdem mit folgenden Arzneimitteln kompatibel:

- Butylscopolaminiumbromid
- 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 53
 1057 Riga
 Lettland

Mitvertrieb
 ETHYPHARM GmbH
 Mittelstraße 5/5a
 12529 Schönefeld
 Deutschland
 Telefon: +49 (0) 30 634 99 393
 Telefax: +49 (0) 30 634 99 395

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

2201455.00.00
 2201456.00.00
 2201457.00.00
 2201458.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

30.01.2019

10. STAND DER INFORMATION

04/2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig,
 Betäubungsmittel