

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Hydal retard 2 mg Kapseln
Hydal retard 4 mg Kapseln
Hydal retard 8 mg Kapseln
Hydal retard 16 mg Kapseln
Hydal retard 24 mg Kapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Je 1 Hartkapsel enthält:

2 mg Hydromorphon-Hydrochlorid, bzw.
4 mg Hydromorphon-Hydrochlorid, bzw.
8 mg Hydromorphon-Hydrochlorid, bzw.
16 mg Hydromorphon-Hydrochlorid, bzw.
24 mg Hydromorphon-Hydrochlorid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Hartkapsel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg).
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retard-Pellets in einer Hartkapsel mit färbigem Oberteil:

2 mg – gelb, markiert mit HCR2
4 mg – hellblau, markiert mit HCR4
8 mg – rosa, markiert mit HCR8
16 mg – braun, markiert mit HCR16
24 mg – dunkelblau, markiert mit HCR24

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von starken Schmerzen.

Hydal retard Kapseln werden angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahre

Hydal retard Kapseln sollen alle 12 Stunden verabreicht werden. Die Dosierung ist abhängig von der Stärke der Schmerzen, dem Alter des Patienten und dem vorhergehenden Analgetikagebrauch. Bei Patienten mit starken Schmerzen, die noch nicht mit Opioiden vorbehandelt waren, ist die übliche Initialdosis Hydral retard 4 mg alle 12 Stunden. Bei nicht ausreichender Analgesie oder Zunahme der Schmerzen soll die Dosis, wenn möglich, um 30 - 50 % erhöht werden. Die geeignete Dosis für jeden einzelnen Patienten ist jene, die seine Schmerzen über volle 12 Stunden beherrscht und keine bzw. nur tolerable Nebenwirkungen verursacht.

Umstellung von Patienten zwischen oralem und parenteralem Hydromorphon

Patienten, die von einer parenteralen Hydromorphontherapie auf Hydromorphon-tabletten umgestellt werden, müssen unter Berücksichtigung der individuell unterschiedlichen Empfindlichkeit vorsichtig behandelt werden, d. h. die orale Startdosis darf nicht überschätzt werden (siehe Sektion 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion kann mit einer geringeren Dosis eine ausreichende Analgesie erzielt werden. Bei diesen Patienten soll die Dosis sorgfältig bis zur klinischen Wirkung titriert werden.

Ältere Patienten (ab 65 Jahren)

Bei älteren Patienten soll die Dosis mit Hydal retard Kapseln titriert werden, bis eine adäquate Analgesie erreicht wird. Es soll beachtet werden, dass bei älteren Patienten ev. mit einer niedrigeren Dosis eine ausreichende Analgesie erzielt wird.

Kinder unter 12 Jahren

Hydal retard Kapseln sollen bei Kindern unter 12 Jahren nicht angewendet werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Kapseln können unabhängig von der Nahrungsaufnahme mit ausreichend Wasser eingenommen werden. Sie dürfen nicht zerkaut werden. Bei Patienten mit Schluckschwierigkeiten können die Kapseln geöffnet und die Retard-Pellets auf kalte, weiche Speisen, wie z.B. Joghurt, gestreut bzw. in wenig Wasser (ca. 30 ml) innerhalb von maximal 30 Minuten eingenommen werden. Um die Retardierung des Kapselinhaltes nicht zu beeinträchtigen, darf dieser nicht zerbrochen, zerkaut oder zerstoßen werden, da bei Einnahme eine potentiell letale Dosis freigesetzt und resorbiert werden kann. Einige Patienten, die Hydal retard Kapseln nach einem festen Zeitschema erhalten, benötigen schnellfreisetzende Analgetika als Bedarfsmedikation zur Therapie von Durchbruchschmerzen. Hydal retard Kapseln sind Retard-Arzneiformen und daher nicht für die Behandlung von Durchbruchschmerzen vorgesehen.

Dauer der Anwendung

Hydal retard Kapseln sollen nicht länger als nötig eingenommen werden. Wenn aufgrund der Art und Schwere der Erkrankung eine Langzeitbehandlung erforderlich ist, ist eine sorgfältige und regelmäßige Überprüfung notwendig, um zu ermitteln, ob und in welchem Umfang die Behandlung fortzuführen ist.

Therapieende

Bei Patienten mit einer physischen Abhängigkeit von Opioiden kann ein abruptes Absetzen der Hydromorphon-Therapie zu Entzugserscheinungen führen. Ist eine Hydromorphon-Therapie nicht länger angezeigt, wird die Hydromorphon-Dosis jeden zweiten Tag um 50 % reduziert, bis die niedrigste Dosis erreicht ist, die eine sichere Beendigung der Therapie erlaubt.

Falls Entzugserscheinungen auftreten, ist die Dosisreduktion abzubrechen.

Die Dosis soll dann geringfügig erhöht werden, bis die Anzeichen eines Opioid-Entzugs verschwinden. Danach ist die Dosisreduktion von Hydromorphon fortzusetzen, entweder mit längeren Zeitintervallen zwischen den einzelnen Hydromorphon-Dosisreduktionen oder durch Ersetzen der reduzierten Dosis durch eine äquianalgetische Dosis eines anderen Opioids.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Atemdepression mit Hypoxie oder Hyperkapnie.
- schwere chronisch obstruktive Atemwegserkrankungen.
- schweres Bronchialasthma.
- Koma.
- paralytischer Ileus, akutes Abdomen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hydal retard 8, 16 und 24 mg Kapseln sind nicht für eine initiale Opioid-Therapie geeignet. Höhere Dosierungen von Hydromorphon (8, 16 und 24 mg) sollten nur bei Patienten angewendet werden, bei denen trotz chronischer Schmerzbehandlung mit niedrigeren Hydromorphon-Dosen (2 mg und 4 mg) oder anderen vergleichbar starken Analgetika, keine ausreichende Schmerzlinderung mehr erreicht werden kann.

Hydromorphon muss mit Vorsicht bei geschwächten älteren Personen und bei Patienten unter folgenden Umständen verabreicht werden:

- schwer beeinträchtigte respiratorische Funktion.
- Schlafapnoe.
- gleichzeitige Verabreichung von sedierenden Arzneimitteln (siehe unten und Abschnitt 4.5).
- Monoaminoxidase-Inhibitoren (MAO-Hemmer, siehe unten und Abschnitt 4.5).
- Toleranz, physische Abhängigkeit und Entzug (siehe unten).
- psychische Abhängigkeit (Sucht), Missbrauchsprofil und Substanz- und/oder Alkoholmissbrauch in der Anamnese (siehe unten).
- Kopfverletzung, Gehirnverletzungen oder erhöhter Hirndruck, Bewusstseinsstörungen unklarer Genese.
- Hypotonie mit Hypovolämie.
- Pankreatitis.
- Hypothyreose.
- toxische Psychose.
- Prostatahyperplasie.
- eingeschränkte Nebennierenrindenfunktion (z.B. Morbus Addison).
- schwer eingeschränkte Nierenfunktion.
- schwer eingeschränkte Leberfunktion.
- Alkoholabhängigkeit.
- Obstipation.

Schlafbezogene Atemstörungen

Opioide können schlafbezogene Atemstörungen einschließlich zentraler Schlafapnoe und schlafbezogener Hypoxämie verursachen. Die Anwendung von Opioiden geht mit einer dosisabhängigen Erhöhung des Risikos für eine zentrale Schlafapnoe einher (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit zentraler Schlafapnoe sollte eine Verringerung der Opioidgesamtdosis in Betracht gezogen werden.

Risiko bei gleichzeitiger Anwendung von jeglichen sedierenden Arzneimitteln wie zum Beispiel Benzodiazepinen

Die gleichzeitige Anwendung von Hydral retard Kapseln mit jeglichen Arzneimitteln mit sedierenden Eigenschaften wie z.B. Benzodiazepinen kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma oder zu einem tödlichen Ausgang führen. Aufgrund dieser Risiken sollten Hydral retard Kapseln und derartige sedierende Arzneimittel nur dann gleichzeitig verschrieben werden, wenn für den Patienten keine alternativen Behandlungsoptionen möglich sind.

Sollte entschieden werden, Hydral retard Kapseln zusammen mit sedierenden Arzneimitteln zu verordnen, müssen die niedrigste wirksame Dosis und die kürzest mögliche Dauer der Behandlung gewählt werden.

Die Patienten sollen engmaschig hinsichtlich Zeichen und Symptomen von Atemdepression und Sedierung beobachtet werden. Diesbezüglich wird sehr empfohlen, bei den Patienten selbst und den diese betreuenden Personen ein Bewusstsein für derartige Symptome zu schaffen (siehe Abschnitt 4.5).

MAO-Hemmer

Hydal retard Kapseln müssen mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die MAO-Hemmer einnehmen oder diese innerhalb der vorangegangenen zwei Wochen eingenommen haben.

Toleranz und Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

Bei wiederholter Anwendung von Opioiden können sich Toleranz, eine physische und psychische Abhängigkeit sowie eine Opioidgebrauchsstörung entwickeln.

Hydal retard Kapseln sind nur für die orale Anwendung bestimmt. Um zu verhindern, dass die kontrollierte Freisetzung aus den in den Kapseln enthaltenen Pellets beeinträchtigt wird, dürfen die Retardkapseln nicht zerkaut oder zermahlen werden. Missbrauch oder absichtliche Fehlanwendung von Hydral retard Kapseln 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 Folgezepten). 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.

Toleranz, physische Abhängigkeit und Entzug

Bei Langzeitanwendung kann sich Toleranz entwickeln, die immer höhere Dosen zur Schmerzkontrolle erfordert. Es kann auch Kreuztoleranz mit anderen Opioiden bestehen. Physische Abhängigkeit kann unter Hydromorphon auftreten und abruptes Absetzen kann ein Entzugssyndrom hervorrufen.

Langsames Ausschleichen zur Vermeidung von Entzugssymptomen kann angezeigt sein.

Hydal retard Kapseln werden präoperativ und in den ersten 24 Stunden postoperativ wegen des gegenüber Nichtoperierten in der postoperativen Phase höheren Risikos eines Ileus nicht empfohlen. Danach sollten Hydral retard Kapseln – insbesondere bei abdominalen Eingriffen – mit Vorsicht angewendet werden.

Bei Gefahr eines paralytischen Ileus, sollten Hydral retard Kapseln nicht eingesetzt werden. Bei Auftreten oder Verdacht auf paralytischen Ileus muss die Behandlung mit Hydromorphon unverzüglich beendet werden.

Opioide, wie Hydromorphon, können das Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren- oder Gonaden-System beeinflussen. Sichtbare Veränderungen sind ein Anstieg des Serum-Prolaktins, eine Senkung des Plasma-Kortisols und -Testosterons. Diese Hormonveränderungen können auch klinische Symptome zur Folge haben.

Bei bestehender Nebennierenrindeninsuffizienz sollten die Plasmakortisol-konzentration kontrolliert und gegebenenfalls Kortikoide zugeführt werden.

Wie bei anderen starken Opioidagonisten kann insbesondere in hohen Dosierungen Hyperalgesie auftreten, die nicht auf eine weitere Dosiserhöhung von Hydromorphon anspricht. Eine Dosisreduktion oder ein Wechsel des Opioids wird empfohlen.

Bei Patienten, die einer Chordotomie oder einer anderen schmerzfreienden Operation unterzogen werden, sollten Hydral retard Kapseln 12 Stunden vor dem Eingriff abgesetzt werden. Falls eine Weiterbehandlung mit Hydral retard Kapseln indiziert ist, muss die Dosis postoperativ neu eingestellt werden.

Bei eventueller Umstellung auf ein anderes Opioid-hältiges Arzneimittel muss eine neuerliche Dositration mit entsprechender klinischer Beobachtung erfolgen, um eine kontinuierliche Analgesie zu gewährleisten.

Natrium

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

Dopinghinweis

Die Anwendung von Hydal retard Kapseln kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von Hydal retard Kapseln als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Zentralnervensystem (ZNS)

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

Zu den Arzneimittel, die das ZNS beeinflussen, zählen u.a.: andere Opioide, Anxiolytika, Hypnotika und Beruhigungsmitteln (einschließlich Benzodiazepine), Antipsychotika, Anästhetika (zum Beispiel Barbiturate), Antiemetika, Antidepressiva, Antihistaminika, Phenothiazine und Alkohol.

Wie andere Opioid-Analgetika können Hydal retard Kapseln die Wirkung von neuromuskulär blockierenden Arzneimitteln verstärken und zu einer übermäßigen Atemdepression führen.

Alkohol kann ebenfalls die pharmakodynamischen Effekte von Hydromorphon verstärken; eine gleichzeitige Anwendung ist zu vermeiden..

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden und Gabapentinoide (Gabapentin und Pregabalin) erhöht das Risiko für Opioid-Überdosierung, Atemdepression und Tod.

Gleichzeitige Anwendung von Monoaminoxidase-Hemmern bzw. Anwendung innerhalb zwei Wochen nach deren Absetzen ist mit Vorsicht anzuwenden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Es wurden keine formalen Interaktionsstudien mit Hydal retard Kapseln durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Die Verabreichung von Hydromorphon während der Schwangerschaft und Stillzeit wird nicht empfohlen.

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten bezüglich Exposition in der Schwangerschaft vor.

Es wurde in Tierstudien mit höheren Dosen, als sie beim Menschen angewendet werden, keine teratogene Wirkung festgestellt (siehe Abschnitt 5.3). Fertilität oder Reproduktionsparameter in Tierstudien wurden selbst durch derart hohe Dosen (5 mg/kg/Tag oral) nicht beeinflusst. Perinatale Toxizität wurde bei Ratten, die mit 2 bzw. 5 mg/kg/Tag behandelt wurden, festgestellt.

Hydal retard Kapseln sind jedoch nicht während der Schwangerschaft und nicht während der Wehen zu verwenden, da sie die Kontraktilität des Uterus beeinträchtigen und das Risiko einer neonatalen Atemdepression erhöhen. Eine chronische Einnahme von Hydromorphon während der Schwangerschaft kann zu einem Entzugssyndrom beim Neugeborenen führen.

Stillzeit

Es sind keine Daten zur Anwendung von Hydromorphon während der Stillzeit verfügbar. Hydal retard Kapseln sind daher während der Stillzeit nicht anzuwenden.

Fertilität

Es sind keine Daten zur Wirkung von Hydromorphon auf die Fertilität beim Menschen verfügbar. Studien an Ratten haben keine Auswirkung auf die männliche oder weibliche Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

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

Hydromorphon kann Benommenheit verursachen. Das kann insbesondere zu Behandlungsbeginn, nach Dosiserhöhung oder bei Opioidrotation der Fall sein oder wenn Hydromorphon gemeinsam mit anderen ZNS-wirksamen Substanzen verabreicht wird. Patienten mit stabiler Dosierung müssen nicht unbedingt beeinträchtigt sein. Je nach individueller Situation muss mit dem Patienten über die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen entschieden werden.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Obstipation und Übelkeit. Obstipation soll präventiv mit einem Laxans behandelt werden. Wenn Übelkeit und Erbrechen beschwerlich sind, können Antiemetika verabreicht werden.

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)

Sehr selten ($< 1/10\ 000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Immunsystems

Nicht bekannt: anaphylaktische Reaktion, Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich oropharyngealer Schwellung)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Appetit vermindert

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Angst, Verwirrtheit, Schlaflosigkeit

Gelegentlich: Depression, Euphorie, Halluzinationen, Alpträume, Agitiertheit

Nicht bekannt: Arzneimittelabhängigkeit (siehe Abschnitt 4.4), Dysphorie

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Schwindelgefühl, Somnolenz

Häufig: Kopfschmerzen

Gelegentlich: Tremor, Myoklonus, Parästhesien

Selten: Sedierung Lethargie

Nicht bekannt: Konvulsionen, Dyskinesien, Hyperalgesie (siehe Abschnitt 4.4), Zentrales Schlafapnoe-Syndrom

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Sehbehinderung

Nicht bekannt: Miosis

Herzkrankungen

Selten: Tachykardie, Bradykardie, Palpitationen

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Hypotonie

Nicht bekannt: Rötung des Gesichts

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums

Gelegentlich: Dyspnoe

Selten: Atemdepression, Bronchospasmus

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Sehr häufig: Obstipation, Übelkeit

Häufig: Bauchschmerzen, Mundtrockenheit, Erbrechen

Gelegentlich: Dyspepsie, Diarrhoe, Geschmacksstörungen

Selten: Erhöhung von Pankreasenzymen

Nicht bekannt: paralytischer Ileus

Leber und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Erhöhung leberspezifischer Enzyme

Selten: Gallenkoliken

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Pruritus, Hyperhidrose

Gelegentlich: Rash

Nicht bekannt: Urtikaria

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Harnretention sowie verstärkter Harndrang

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: verminderte Libido, erektile Dysfunktion

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Asthenie

Gelegentlich: Entzugserscheinungen, Ermüdung, Unwohlsein, periphere Ödeme

Nicht bekannt: Toleranz, Arzneimittelentzugssyndrom beim Neugeborenen

Toleranz und Abhängigkeit können sich, insbesondere durch regelmäßige, missbräuchliche Anwendung, entwickeln. Bei bestimmungsgemäßer Anwendung bei Schmerzpatienten stellt das jedoch kein besonderes Problem dar.

Entzugserscheinungen können auftreten und sich in gesteigerter Erregbarkeit, Angst, Nervosität, Schlaflosigkeit, Hyperkinesien, Tremor und gastrointestinalen Symptomen äußern. Langsames Ausschleichen zur Vermeidung von Entzugssymptomen kann angezeigt sein.

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Zeichen von Hydromorphon-Intoxikation und Überdosierung sind stecknadel-kopfgroße Pupillen, Atemdepression und Somnolenz bis hin zu Stupor oder Koma, Aspirationspneumonie, Bradykardie, Apnoe, Kreislaufversagen, Hypotonie und Koma mit letalem Ausgang.

Toxische Leukoenzephalopathie wurde bei Überdosierung von Hydromorphon beobachtet.

Behandlung der Hydromorphon-Überdosierung

Es sind unverzüglich Notfallmedizinische oder gegebenenfalls intensivmedizinische Maßnahmen erforderlich (z.B. Intubation und Beatmung). Zur Behandlung der Intoxikationssymptome können spezifische Opiat-Antagonisten (z.B. Naloxon) angewendet werden. Die Dosierung einzelner Opiat-Antagonisten unterscheidet sich voneinander (Herstellerinformationen beachten!).

Naloxon sollte nicht verabreicht werden, wenn keine signifikanten klinischen Zeichen einer Atem- oder Kreislaufdepression vorliegen. Naloxon soll bei Patienten, von denen bekannt oder anzunehmen ist, dass sie physisch von Hydromorphon abhängig sind, mit Vorsicht verabreicht werden. Abrupte oder völlige Aufhebung der Hydromorphon-Wirkung kann ein akutes Entzugssyndrom bewirken. Eine Magenspülung kann besonders nach der Gabe von Retard-Präparaten angezeigt sein, um den nicht resorbierten Arzneimittelanteil zu entfernen. Wenn nötig, muss künstlich beatmet werden. Flüssigkeits- und Elektrolytspiegel sollen aufrecht erhalten werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetika, Opioide, Natürliche Opium -Alkaloide, ATC Code: N02AA03.

Hydromorphon ist ein $\mu 1$ -selektiver reiner Opioid-Agonist. Hydromorphon und verwandte Opioide wirken hauptsächlich auf das ZNS und den Darm. Die therapeutischen Wirkungen sind vornehmlich analgetisch, anxiolytisch, antitussiv und sedativ, einschließlich Stimmungsveränderungen, Atemdepression, verminderte gastrointestinale Motilität, Übelkeit, Erbrechen und Veränderungen des endokrinen Systems (siehe Abschnitt 4.4) und des autonomen Nervensystems.

Präklinische Studien zeigen verschiedene Wirkungen von Opioiden auf Komponenten des Immunsystems, deren klinische Bedeutung unbekannt ist.

Klinische Langzeitstudien mit Hydral retard Kapseln wurden nicht durchgeführt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Hydromorphon wird im Gastrointestinaltrakt resorbiert und unterliegt einer präsystemischen Elimination. Das Ausmaß der absoluten Bioverfügbarkeit beträgt 36,4% (C.I. 90%: 32,7 – 40,5%) für Hydral retard und 32,3% (C.I. 90%: 29,0 – 35,9%) für die orale Hydromorphonlösung. Die relative Bioverfügbarkeit von Hydral retard ist vergleichbar mit der Bioverfügbarkeit des normal freisetzenden Hydromorphonhydrochlorid, jedoch mit geringerer Fluktuation der Plasmaspiegel. Die maximale Plasmakonzentration nach Einnahme von Hydral retard wird nach 2 bis 5 Stunden ($T_{max} = 3 (2 - 5)$) erreicht gefolgt von einer langgestreckten Plateauphase mit relativ konstantem therapeutischen Plasmaspiegel von mindestens 12 Stunden.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung des Hydromorphons ist gering (<10%), wobei dieser Prozentsatz von 2,46 ng/ml bis zu sehr hohen Plasmaspiegeln von 81,99 ng/ml, die nur bei sehr hohen Hydromorphon-

Dosen erreicht werden, konstant bleibt. Hydromorphonhydrochlorid weist ein relativ hohes Verteilungsvolumen von $1,22 \pm 0,23$ l/kg (C.I. 90%: 0,97 – 1,60 l/kg) auf, was auf eine deutliche Gewebeaufnahme hinweist.

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 Metabolite Dihydroisomorphin-6-Glukosid, Dihydromorphin und Dihydroisomorphin beobachtet. Hydromorphon wird hepatisch metabolisiert und zum geringen Teil unverändert hauptsächlich renal ausgeschieden.

Elimination

Hydromorphonmetaboliten wurden im Plasma, Urin und in humanen Hepatozyten-Test-Systemen festgestellt. Es gibt keine Hinweise, dass Hydromorphon in-vivo durch das Cytochrom P 450-Enzymsystem metabolisiert wird. In-vitro hemmt Hydromorphon mit einer $IC_{50} > 50$ μ 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.

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). Bei Patienten mit einer leicht bis mäßig stark eingeschränkten Nierenfunktion sind die Hydromorphonkonzentrationen im Plasma geringfügig höher als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es wurde auf die männliche oder weibliche Fertilität bzw. auf die Spermien bei Ratten selbst nach 5 mg/kg/Tag (30 mg/m²/Tag oder das 1,4fache der erwarteten Humandosis auf die Oberfläche bezogen) von oralem Hydromorphon keine Wirkung beobachtet.

Hydromorphon war bei Ratten und Kaninchen in Dosen, die im Muttertier toxisch waren, nicht teratogen. Es gab keinen Nachweis einer fötalen Toxizität bei Ratten, auch nicht bei Dosen von 10 mg/kg oralem Hydromorphon-Hydrochlorid. Eine verzögerte fötale Entwicklung wurde bei Ratten bei Dosen von 50 mg/kg festgestellt, die no-observed-effect-level-Dosis betrug 25 mg/kg. Die höchste geschätzte Einmalgabe bei weiblichen Ratten und Kaninchen in diesen Studien betrug ca. das 3- bzw. 6fache einer oralen Humandosis von 32 mg/Tag (AUC_{0-24h}).

Die Peripartum/Postpartum-Mortalität von Rattenjungen (F1) war bei 2 und 5 mg/kg/Tag erhöht und die Körpergewichte waren geringer während der Stillzeit. Klinische oder Nekropsiebeobachtungen aufgrund der Verabreichung an die Muttertiere wurden nicht beobachtet.

Hydromorphon war im Rückmutationsassay an Bakterien (Ames) und im Maus-Mikronukleus-Assay nicht mutagen. Hydromorphon war auch nicht mutagen im Maus-Lymphoma-Assay in Abwesenheit exogener Metabolisierung (S9). In Gegenwart exogener Metabolisierung war es bei Konzentrationen von 100 μ g/ml und darunter nicht mutagen. Bei Konzentrationen von 200 μ g/ml und darüber, was deutlich über zu erwartenden durchschnittlichen Human-Plasmaspitzenkonzentrationen liegt, wurde eine positive Reaktion festgestellt.

Karzinogenitätsstudien wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Retard-Pellets: Mikrokristalline Cellulose, Hypromellose, Ethylcellulose, hochdisperses Siliciumdioxid, Dibutyl-sebacat.

Kapsel: Gelatine, Natriumdodecylsulfat, gereinigtes Wasser, Titandioxid (E171), sowie zusätzlich bei
2 mg: Chinolingelb (E 104),
4 mg: Erythrosin (E127), Indigocarmin (E132),
8 mg: Erythrosin (E 127),
16 mg: Eisenoxid rot, gelb und schwarz (E 172),
24 mg: Indigocarmin (E 132).

Markierungstinte: Schellack, Propylenglycol, Eisenoxid schwarz (E 172).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 mg: 18 Monate
4 mg, 8 mg, 16 mg, 24 mg: 2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25° C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Verpackungsart: Blisterpackung aus PVdC/PVC und Aluminiumfolie
Packungsgrößen: 10 und 30 Kapseln

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Mundipharma Gesellschaft m.b.H.,
A-1100 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

2 mg: 1-21973
4 mg: 1-21975
8 mg: 1-21976

16 mg: 1-21977

24 mg: 1-21978

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 27.05.1997

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 14.01.2013

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Suchtgift, Abgabe nur auf Suchtgiftrezept, apothekenpflichtig