

# ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Hydromorphon ratiopharm 4 mg Retardtabletten  
Hydromorphon ratiopharm 8 mg Retardtabletten  
Hydromorphon ratiopharm 16 mg Retardtabletten  
Hydromorphon ratiopharm 24 mg Retardtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hydromorphon ratiopharm 4 mg Retardtablette enthält 4 mg Hydromorphonhydrochlorid (entsprechend 3,55 mg Hydromorphon).

Jede Hydromorphon ratiopharm 8 mg Retardtablette enthält 8 mg Hydromorphonhydrochlorid (entsprechend 7,09 mg Hydromorphon).

Jede Hydromorphon ratiopharm 16 mg Retardtablette enthält 16 mg Hydromorphonhydrochlorid (entsprechend 14,19 mg Hydromorphon).

Jede Hydromorphon ratiopharm 24 mg Retardtablette enthält 24 mg Hydromorphonhydrochlorid (entsprechend 21,28 mg Hydromorphon).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

### Hydromorphon ratiopharm 4 mg Retardtabletten

Weiß, runde, bikonvexe Tabletten mit einer Bruchkerbe auf beiden Seiten.  
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

### Hydromorphon ratiopharm 8 mg Retardtabletten

Pinkfarbene, längliche, bikonvexe Tabletten mit einer Bruchkerbe auf beiden Seiten.  
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

### Hydromorphon ratiopharm 16 mg Retardtabletten

Gelbe, längliche, bikonvexe Tabletten mit einer Bruchkerbe auf beiden Seiten.  
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

### Hydromorphon ratiopharm 24 mg Retardtabletten

Weiß, längliche, bikonvexe Tabletten mit einer Bruchkerbe auf beiden Seiten.  
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von starken Schmerzen.

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

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

### Dosierung

Die Dosierung muss an die Stärke der Schmerzen und an das individuelle Ansprechen des Patienten angepasst werden.

Grundsätzlich sollte eine ausreichend hohe Dosis gegeben werden, während die für den Einzelfall niedrigste analgetisch wirksame Dosis gewählt werden sollte.

Die Dosis sollte schrittweise erhöht werden, bis eine adäquate Schmerzstillung erreicht ist.

#### Erwachsene und Jugendliche (> 12 Jahre)

Die Anfangsdosis Hydromorphon ratiopharm beträgt im Allgemeinen 4 mg alle 12 Stunden.

Die Dosis kann in Abhängigkeit von einer akzeptablen Schmerzlinderung vorsichtig titriert werden.

Bei Patienten, die regelmäßig mit Opioiden behandelt werden, kann eine höhere Anfangsdosis von Hydromorphon ratiopharm in Abhängigkeit von der vorherigen Opioid-Tagesdosis notwendig sein. Hydromorphon ratiopharm sollte mit einem Zeitintervall von 12 Stunden verabreicht werden.

Bei der Behandlung chronischer Schmerzen ist der Verabreichung nach einem festen Zeitplan der Vorzug zu geben.

Eine angemessene Prophylaxe bekannter Nebenwirkungen (zum Beispiel Obstipation) sollte in Betracht gezogen werden.

#### Dauer der Anwendung

Hydromorphon ratiopharm sollte 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, sollte die Hydromorphon-Dosis jeden zweiten Tag um 50 % reduziert werden, bis die niedrigste Dosis erreicht ist, die eine sichere Beendigung der Therapie erlaubt.

Falls Entzugserscheinungen auftreten, ist die Dosisreduktion abzubrechen.

Die Dosis sollte 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.

#### Umstellung von Patienten von parenteraler Anwendung zu einer oralen Einnahme von Hydromorphon

Werden Patienten von einer parenteralen auf eine orale Hydromorphontherapie umgestellt, sollte sich nach der individuell unterschiedlichen Empfindlichkeit der Patienten gerichtet werden. Die orale Anfangsdosis darf nicht überschätzt werden (zur oralen Bioverfügbarkeit siehe Abschnitt 5.2).

### Besondere Patientengruppen

#### Ältere Patienten

Ältere Patienten benötigen unter Umständen eine geringere als die empfohlene Erwachsenen-Dosis um eine ausreichende Analgesie zu erzielen.

#### Patienten mit Leber- und/oder Nierenfunktionsstörungen

Diese Patienten benötigen möglicherweise eine niedrigere als die empfohlene Dosis, um eine ausreichende Analgesie zu erzielen. Die Dosis sollte sorgfältig entsprechend der Analgesie eingestellt werden.

### Kinder und Jugendliche

Hydromorphon ratiopharm wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren aufgrund nicht ausreichender Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit.

### **Art der Anwendung**

Zum Einnehmen.

Die Tabletten sind im Ganzen mit ausreichend Flüssigkeit zu schlucken und dürfen nicht zerkaut oder zermahlen werden (siehe Abschnitt 4.4).

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Atemdepression mit Hypoxie und/oder Hyperkapnie
- schwere, chronisch obstruktive Lungenerkrankung
- schweres Bronchialasthma
- Koma
- akutes Abdomen
- paralytischer Ileus
- gleichzeitige Gabe von Monoaminoxidase-Hemmern oder wenn diese innerhalb der letzten 2 Wochen abgesetzt wurden

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Vorsicht bei der Anwendung von Hydromorphon ist geboten bei:

- älteren und geschwächten Patienten
- schwer beeinträchtigter Atemfunktion
- Schlaf-Apnoe
- gleichzeitiger Anwendung von anderen zentraldämpfend wirkenden Arzneimitteln (siehe unten und Abschnitt 4.5)
- Opioid-Toleranz, physischer Abhängigkeit oder Entzugserscheinungen (siehe unten)
- psychischer Abhängigkeit (Arzneimittelsucht), Missbrauchsprofil und Vorgeschichte von Drogen- und/oder Alkoholmissbrauch (siehe unten)
- Kopfverletzungen, Hirnverletzungen (intrakranielle Läsionen) oder erhöhtem Hirndruck, Bewusstseinsstörungen unklaren Ursprungs
- Hypotonie bei Hypovolämie
- Pankreatitis
- Hypothyreose
- toxischer Psychose
- Prostatahypertrophie
- Nebennierenrindeninsuffizienz (z. B. Morbus Addison)
- schwerer Beeinträchtigung der Nieren- oder Leberfunktion
- Alkoholismus
- Obstipation

### Atemdepression

Eine Atemdepression ist die bedeutsamste Gefährdung einer Opioidüberdosierung.

### 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 der gleichzeitigen Anwendung von Sedativa wie Benzodiazepinen und verwandten Arzneimitteln

Die gleichzeitige Anwendung von Hydromorphon und Sedativa wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und zum Tod führen. Aufgrund dieser Risiken soll die gleichzeitige Verschreibung mit diesen Sedativa nur Patienten vorbehalten sein, für die alternative Behandlungsmöglichkeiten nicht in Frage kommen. Falls entschieden wird, Hydromorphon gleichzeitig mit Sedativa zu verschreiben, soll die niedrigste wirksame Dosis angewendet werden und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich sein.

Die Patienten sollen engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Atemdepression und Sedierung beobachtet werden. Insofern wird dringend empfohlen, Patienten und ihre Betreuer zu informieren, sich dieser Symptome bewusst zu sein (siehe Abschnitt 4.5).

Vorsicht bei der Anwendung ist außerdem geboten bei opioidabhängigen Patienten, Krampfleiden, Delirium tremens, Gallenwegserkrankungen, Gallen- oder Nierenkolik, obstruktiven oder entzündlichen Darmerkrankungen, chronisch-obstruktiver Atemwegserkrankung und verminderter Atemreserve (siehe Abschnitt 4.2). Bei allen vorgenannten Patienten kann eine niedrigere Dosierung ratsam sein.

#### Toleranz und Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

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

Missbrauch (durch parenterale Verabreichung) oder absichtliche Fehlanwendung von Hydromorphon ratiopharm 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.

Eine Kreuztoleranz zu anderen Opioiden kann bestehen.

Nach abruptem Absetzen der Therapie können Entzugssymptome auftreten.

Wenn die Therapie mit Hydromorphon nicht mehr länger erforderlich ist, kann es ratsam sein, die Tagesdosis allmählich zu reduzieren, um das Auftreten eines Entzugssyndroms zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.2).

#### Verabreichung des Arzneimittels

Um zu verhindern, dass die kontrollierte Freisetzung aus den in den Tabletten enthaltenen Pellets beeinträchtigt wird, dürfen die Retardtabletten nicht zerkaut oder zermahlen werden. Die Verabreichung zerkauter oder zermahlener Tabletten führt zu einer schnellen Freisetzung und zur Resorption einer möglicherweise letalen Dosis von Hydromorphon (siehe Abschnitte 4.2 und 4.9).

#### Alkohol

Bei gleichzeitiger Einnahme von Alkohol und Hydromorphon ratiopharm können vermehrt Nebenwirkungen von Hydromorphon auftreten. Die gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden.

#### Paralytischer Ileus

Hydromorphon sollte nicht eingesetzt werden, wenn die Möglichkeit besteht, dass ein paralytischer Ileus auftritt. Sollte ein paralytischer Ileus vermutet werden oder während der Behandlung auftreten, muss die Behandlung mit Hydromorphon sofort abgebrochen werden.

### Operationen

Hydromorphon wird präoperativ und in den ersten 24 Stunden postoperativ nicht empfohlen, aufgrund eines erhöhten Risikos für das Auftreten eines Ileus in der postoperativen Phase gegenüber Nichtoperierten. Nach diesem Zeitraum sollte Hydromorphon mit Vorsicht angewendet werden, insbesondere nach abdominalen Eingriffen.

Patienten, die einer zusätzlichen Schmerztherapie unterzogen werden (z. B. Operation, Plexusblockade), sollten 12 Stunden vor dem Eingriff kein Hydromorphon erhalten. Falls eine Weiterbehandlung mit Hydromorphon indiziert ist, sollte die Dosierung den neuen Erfordernissen nach der Operation entsprechend eingestellt werden.

### Beibehaltung der Therapie

Es ist zu betonen, dass Patienten, die einmal auf eine wirksame Dosis eines bestimmten Opioids eingestellt wurden, nicht ohne klinische Beurteilung und sorgfältige bedarfsorientierte Neueinstellung auf andere Opioid-Analgetika umgestellt werden sollten. Andernfalls ist eine kontinuierliche analgetische Wirkung nicht gewährleistet.

Hydromorphon ratiopharm (8, 16 und 24 mg) ist nicht für eine initiale Opioid-Therapie geeignet. Höhere Dosierungen von Hydromorphon ratiopharm (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.

### Endokrines System

Bei bestehender Nebennierenrindeninsuffizienz sollten die Plasmakortisolkonzentration kontrolliert und ggf. Kortikoide zugeführt werden.

Opioide können die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren- oder -Gonadenachse beeinflussen. Zu den Veränderungen, die beobachtet werden können, zählen ein Anstieg des Serum-Prolaktins und eine Abnahme von Kortisol und Testosteron im Plasma. Eine Manifestation klinischer Symptome aufgrund dieser Hormonveränderungen ist möglich.

### Gastrointestinaltrakt sowie Leber und Gallenwege

Eine adäquate Prophylaxe bekannter Opioid-bedingter Nebenwirkungen (wie z.B. Verstopfung) sollte in Betracht gezogen werden.

Opioide können Krämpfe der Gallenwege induzieren.

### Hyperalgesie

Bei einer seltenen Hyperalgesie, die insbesondere bei hoher Dosierung auftreten kann, wird eine weitere Dosiserhöhung von Hydromorphon zu keiner weiteren Schmerzreduktion führen. Eine Dosisreduktion oder der Wechsel zu einem anderen Opioid kann erforderlich sein.

### Doping

Athleten müssen beachten, dass die Anwendung von Hydromorphon ratiopharm bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen kann.

### Sonstiger Bestandteil

#### *Natrium*

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

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

### Zentralnervensystem (ZNS)

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden und Sedativa wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln erhöht aufgrund der dämpfenden Wirkung auf das ZNS das Risiko für Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod. Die Dosierung und Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollen begrenzt sein (siehe Abschnitt 4.4).

Zu den Arzneimitteln, die das Zentralnervensystem (ZNS) beeinflussen, zählen unter anderem Tranquilizer, Anästhetika wie z. B. Barbiturate, Hypnotika und Sedativa (einschließlich Benzodiazepine), Neuroleptika, Antidepressiva, Antihistaminika/Antiemetika und andere Opioide.

Alkohol kann die pharmakodynamischen Effekte von Hydromorphon verstärken. Die gleichzeitige Einnahme von Alkohol sollte vermieden werden.

Die gleichzeitige Verabreichung von Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmern) und Opioiden kann eine stimulierende oder hemmende Wirkung auf das Zentralnervensystem haben oder eine Hypotonie oder Hypertonie auslösen. Die gleichzeitige Anwendung von Hydromorphon und MAO-Hemmern ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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

Wie andere Opioid-Analgetika kann Hydromorphon die Wirkung von neuromuskulär blockierenden Arzneimitteln verstärken und zu einer übermäßigen Atemdepression führen. Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Hydromorphon ratiopharm wird während der Schwangerschaft und bei stillenden Müttern nicht empfohlen.

##### Schwangerschaft

Es liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangerschaften vor.

Tierstudien ergaben keine teratogenen Wirkungen bei Dosen, die zu einer höheren Exposition führen als sie beim Menschen zu erwarten ist (siehe Abschnitt 5.3).

Hydromorphon sollte während der Schwangerschaft und während der Geburt wegen verminderter Uteruskontraktilität und der Gefahr einer Atemdepression beim Neugeborenen nicht eingenommen werden. Die chronische Einnahme von Hydromorphon während der Schwangerschaft kann zu Entzugserscheinungen beim Neugeborenen führen.

##### Stillzeit

Es liegen keine Daten über die Anwendung von Hydromorphon während der Stillzeit vor.

Hydromorphon ratiopharm sollte daher bei stillenden Müttern nicht angewendet werden, andernfalls sollte das Stillen beendet werden.

##### Fertilität

Tierstudien ergaben keine Hinweise auf eine Auswirkung auf die Fruchtbarkeit oder reproduktive Parameter bei oralen Dosen von bis zu 5 mg/kg/Tag. Bei Ratten, die mit 2 und 5 mg/kg/Tag behandelt wurden, wurde perinatale Toxizität festgestellt.

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

Hydromorphon ratiopharm hat kann die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Dies ist insbesondere zu Beginn einer Hydromorphon-Therapie, nach Dosiserhöhung oder Präparatewechsel sowie bei einer Kombination von Hydromorphon mit Alkohol oder anderen ZNS-dämpfenden Substanzen wahrscheinlich. Patienten, die stabil auf eine spezifische Dosis eingestellt sind, sind nicht unbedingt beeinträchtigt. Deshalb sollten Patienten mit ihrem Arzt besprechen, ob sie Fahrzeuge lenken oder Maschinen bedienen dürfen.

## 4.8 Nebenwirkungen

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Übelkeit (vor allem zu Beginn der Behandlung) und Verstopfung.

### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Für die Häufigkeit der unten aufgeführten Nebenwirkungen wird folgende Konvention 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 (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

|  | <b>Sehr häufig</b>   | <b>Häufig</b>                                | <b>Gelegentlich</b>  | <b>Selten</b>                           | <b>Nicht bekannt</b>  |
|--|----------------------|--|--|---|---|
| <b>Erkrankungen des Immunsystems</b>         |                      |  |  |   | Anaphylaktische Reaktionen, Überempfindlichkeit (einschließlich Schwellungen im Bereich des Oropharynx)           |
| <b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b> |                      | Appetitabnahme                               |  |   |   |
| <b>Psychiatrische Erkrankungen</b>           |                      | Angstzustände, Verwirrtheit, Schlaflosigkeit | Agitiertheit, Depression, euphorische Stimmung, Halluzinationen, Alpträume, verminderte Libido |   | Abhängigkeit (siehe Abschnitt 4.4), Dysphorie   |
| <b>Erkrankungen des Nervensystems</b>        | Schwindel, Somnolenz | Kopfschmerzen                                | Tremor, Myoklonus, Parästhesie   | Lethargie, Sedierung                    | Krampfanfälle, Dyskinesie, Hyperalgesie (siehe Abschnitt 4.4), Schlafapnoe-Syndrom, zentrales Schlafapnoe-Syndrom |
| <b>Augenerkrankungen</b>                     |                      |  | Sehstörungen wie verschwommenes Sehen  |   | Miosis  |
| <b>Herz-erkrankungen</b>                     |                      |  |  | Tachykardie, Bradykardie, Palpitationen |   |
| <b>Gefäß-erkrankungen</b>                    |                      |  | Hypotonie  |   | Hitzegefühl   |

|   |                       |  |  |                                |  |
|---|-----------------------|--|--|--------------------------------|--|
| <b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>   |                       |  | Dyspnoe  | Atemdepression, Bronchospasmus |  |
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>                      | Obstipation, Übelkeit | Bauchschmerzen, Mundtrockenheit, Erbrechen | Diarrhoe, Dyspepsie, Geschmacksstörungen                     |                                | paralytischer Ileus                                    |
| <b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>                                |                       |  | Erhöhung leberspezifischer Enzyme                            | Erhöhung von Pankreasenzymen   | Gallenkoliken  |
| <b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>           |                       | Pruritus, Schwitzen                        | Hautausschlag  | Rötung des Gesichts            | Urtikaria  |
| <b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>                         |                       | verstärkter Harndrang                      | Harnverhalten  |                                |  |
| <b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>        |                       |  | Erektionsstörungen   |                                |  |
| <b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b> |                       | Asthenie                                   | Entzugserscheinungen*, Ermüdung, Unwohlsein, periphere Ödeme |                                | Toleranz, Arzneimittelentzugssyndrom beim Neugeborenen |

\* Entzugserscheinungen können auftreten und Agitiertheit, Angst, Nervosität, Schlaflosigkeit, Hyperkinese, Tremor und gastrointestinale Symptome beinhalten.

#### 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

### Symptome einer Überdosierung

Die Anzeichen und Symptome einer Hydromorphon-Vergiftung und -überdosierung sind durch Beschwerden wie „sich komisch fühlen“, Konzentrationsmangel, Schläfrigkeit und Schwindelgefühl im Stehen gekennzeichnet.

Weitere mögliche charakteristische Symptome einer Überdosierung sind Atemdepression (Verringerung der Atemfrequenz und/oder des Atemzugvolumens, Cheyne-Stokes-Atmung, Zyanose), extreme Schläfrigkeit bis hin zu Stupor oder Koma, Miosis, Erschlaffung der Skelettmuskulatur,

feucht-kalte Haut, Bradykardie und Hypotonie. Es kann zu einer Aspirationspneumonie kommen. Eine exzessive Intoxikation kann zu Apnoe, Kreislaufversagen, Herzstillstand und Tod führen.

#### Behandlung einer Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung ist der zirkulatorische und respiratorische Zustand des Patienten engmaschig zu überwachen und es sind entsprechende unterstützende Maßnahmen einzuleiten. Ein spezifischer Opioid-Antagonist wie Naloxon kann Hydromorphon-induzierte Effekte aufheben. Es ist zu beachten, dass die Wirkungsdauer von Opioiden länger sein kann als die von Naloxon, und dass ein Wiederauftreten der Atemdepression möglich ist. Bei Einnahme großer Mengen Hydromorphons sollte eine Magenspülung in Erwägung gezogen werden.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Opiode, natürliche Opium-Alkaloide, ATC-Code: N02AA03

Hydromorphon ist ein  $\mu$ -selektiver, reiner Opioid-Agonist. 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 Stimmungsveränderungen, Atemdepression, verminderte gastrointestinale Motilität, Übelkeit, Erbrechen und Veränderungen des endokrinen und autonomen Nervensystems auftreten.

Präklinische Studien zeigen unterschiedliche Effekte von Opioiden auf Komponenten des Immunsystems. Die klinische Bedeutung dieser Befunde ist nicht bekannt.

### **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

#### Resorption

Hydromorphon wird im Gastrointestinaltrakt resorbiert und unterliegt einer präsystemischen Elimination, was zu einer oralen Bioverfügbarkeit von etwa 32 % (Bereich 17-62 %) führt.

#### Verteilung

Die Proteinbindung von Hydromorphon ist gering (< 10 %). Dieser Prozentsatz bleibt bis zu sehr hohen Plasmaspiegeln von etwa 80 ng/ml konstant, die bei sehr hohen Hydromorphondosierungen nur sehr selten erreicht werden. Es wird ein hohes Verteilungsvolumen beschrieben ( $1,22 \pm 0,23$  l/kg), was auf eine umfangreiche Aufnahme ins Gewebe hinweist.

#### Biotransformation

Hydromorphon wird durch direkte Konjugation oder Reduktion der Ketogruppe mit nachfolgender Konjugation metabolisiert. Hydromorphon wird hauptsächlich zu Hydromorphon-3-Glucuronid, Hydromorphon-3-Glucosid und Dihydroisomorphin-6-Glucuronid metabolisiert. Kleinere Anteile der Metaboliten Dihydroisomorphin-6-glucosid, Dihydromorphon und Dihydroisomorphin wurden ebenfalls gefunden. Hydromorphon wird über die Leber metabolisiert; ein kleinerer Teil wird unverändert über die Nieren ausgeschieden.

#### Elimination

Hydromorphon-Metaboliten wurden in Plasma, Urin und menschlichen Hepatozyten-Testsystemen gefunden. Es gibt keine Hinweise darauf, dass Hydromorphon *in vivo* über das Enzymsystem Cytochrom P 450 metabolisiert wird. *In vitro* hat Hydromorphon nur eine geringe Hemmwirkung ( $IC_{50} > 50$   $\mu$ M) auf rekombinante CYP-Isoformen, einschließlich CYP1A2, 2A6, 2C8, 2D6 und 3A4. Es ist daher nicht zu erwarten, dass Hydromorphon den Metabolismus anderer Wirkstoffe hemmt, die über diese CYP-Isoformen metabolisiert werden.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Nicht-klinische Daten basierend auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Anwendung und Genotoxizität lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

#### Reproduktions- und Entwicklungstoxikologie

Es sind keine Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität oder die Spermienparameter bei Ratten beobachtet worden, die orale Hydromorphon-Dosen von bis zu 5 mg/kg/Tag (30 mg/m<sup>2</sup>/Tag bzw. das 1,4 fache der nach Körperoberfläche errechneten, erwarteten Dosis für den Menschen) erhielten.

Hydromorphon erwies sich weder bei trächtigen Ratten, noch bei Kaninchen, denen orale Dosen während der Hauptperiode der Organentwicklung verabreicht wurden, als teratogen. Eine eingeschränkte fetale Entwicklung war bei Kaninchen nach einer Dosis von 50 mg/kg zu beobachten (der No-Effect-Level für die Entwicklung lag bei einer Dosis von 25 mg/kg oder 380 mg/m<sup>2</sup> bei einer Wirkstoffexposition (AUC), die ungefähr um das 4fache über der beim Menschen zu erwartenden lag). Ratten, die oral mit Hydromorphon in Dosen von bis zu 10 mg/kg (308 mg/m<sup>2</sup> mit einer AUC, die ungefähr um das 1,8 fache über der für den Menschen erwarteten liegt), behandelt wurden, zeigten keine fetale Toxizität.

In der Literatur gibt es Hinweise auf eine teratogene Wirkung von Hydromorphon bei Mäusen und Hamstern.

Eine prä- und postnatale Studie an Ratten zeigte eine erhöhte Mortalität von Rattenbabies und eine reduzierte Zunahme ihres Körpergewichts in der frühen postnatalen Phase bei Hydromorphon-Hydrochlorid-Dosen von 2 und 5 mg/kg/Tag, einhergehend mit maternaler Toxizität. Es wurden keine Auswirkungen auf die weitere Entwicklung der Jungtiere oder die Reproduktionsfähigkeit beobachtet.

#### Kanzerogenität

Hydromorphon war im bakteriellen Mutationstest, im *In-vitro*-Chromosomenaberrationstest an menschlichen Lymphozyten und im *In-vivo*-Mikronukleustest an Mäusen nicht genotoxisch, aber positiv im Maus-Lymphomtest mit metabolischer Aktivierung. Ähnliche Ergebnisse wurden für andere Opioid-Analgetika berichtet.

Langzeitstudien zur Kanzerogenität wurden nicht durchgeführt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose  
Hypromellose  
Ethylcellulose  
Hyprolose  
Propylenglycol  
Talkum  
Carmellose-Natrium  
Magnesiumstearat  
Hochdisperses Siliciumdioxid

#### Tablettenüberzug

Hypromellose  
Macrogol 6000  
Talkum  
Titandioxid (E 171)

#### Außerdem

*Hydromorphon ratiopharm 8 mg*  
Eisen-(III)-oxid (E 172)  
*Hydromorphon ratiopharm 16 mg*  
Eisen-(III)-oxid-hydroxid x H<sub>2</sub>O (E 172)

## **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Blister: 4 Jahre

HDPE Flasche: 2 Jahre.

## **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Kindergesicherte Aluminium/PVC-PE-PVDC-Blister.  
HDPE-Flaschen mit kindergesicherten PE-Schraubdeckeln.

Packungsgrößen:

10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100 Retardtabletten in Blistern.

10, 20, 30, 50, 100 Retardtabletten in Flaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

TEVA B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Niederlande  
Tel.Nr.: +43/1/97007-0 Fax-Nr.: +43/1/97007-66  
e-mail: info@ratiopharm.at

## **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

|  |         |
|--|---------|
| Hydromorphon ratiopharm 4 mg Retardtabletten:  | 1-29272 |
| Hydromorphon ratiopharm 8 mg Retardtabletten:  | 1-29273 |
| Hydromorphon ratiopharm 16 mg Retardtabletten: | 1-29274 |
| Hydromorphon ratiopharm 24 mg Retardtabletten: | 1-29275 |

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 23. Juni 2010

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 05. Dezember 2014

## **10. STAND DER INFORMATION**

08.2023

### **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Suchtgift, Abgabe nur auf Suchtgiftrezept, apothekenpflichtig.