

# ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Hydromorphon Hexal 4 mg – Retardtabletten  
Hydromorphon Hexal 8 mg – Retardtabletten  
Hydromorphon Hexal 16 mg – Retardtabletten  
Hydromorphon Hexal 24 mg – Retardtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

### Hydromorphon Hexal 4 mg – Retardtabletten:

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

### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Retardtablette enthält 4,68 mg Propylenglycol.

### Hydromorphon Hexal 8 mg – Retardtabletten:

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

### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Retardtablette enthält 9,36 mg Propylenglycol.

### Hydromorphon Hexal 16 mg – Retardtabletten:

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

### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Retardtablette enthält 18,72 mg Propylenglycol.

### Hydromorphon Hexal 24 mg – Retardtabletten:

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

### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Retardtablette enthält 28,08 mg Propylenglycol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

### Hydromorphon Hexal 4 mg – Retardtabletten:

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

### Hydromorphon Hexal 8 mg – Retardtabletten:

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

#### Hydromorphon Hexal 16 mg – Retardtabletten:

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

#### Hydromorphon Hexal 24 mg – Retardtabletten:

Weißer, 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 Hexal Retardtabletten werden 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. Hydromorphon Hexal sollte mit einem Zeitintervall von 12 Stunden verabreicht werden.

Die Dosis sollte schrittweise erhöht werden, bis eine adäquate Schmerzstillung erreicht ist. Grundsätzlich sollte eine ausreichend hohe Dosis gegeben werden, während die für den Einzelfall niedrigste analgetisch wirksame Dosis gewählt werden sollte.

Bei der Behandlung chronischer Schmerzen ist der Verabreichung nach einem festen Zeitplan der Vorzug zu geben und das Dosisintervall sollte nicht geringer als 12 Stunden sein.

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

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

Die Anfangsdosis beträgt im Allgemeinen 4 mg Hydromorphonhydrochlorid alle 12 Stunden. Die Dosis kann in Abhängigkeit von einer akzeptablen Schmerzlinderung vorsichtig titriert werden. Patienten, die bereits regelmäßig mit Opioiden behandelt werden, können die Behandlung mit höheren Anfangsdosen von Hydromorphon Hexal beginnen, wobei die vorausgegangene Opioidtagesdosis zu berücksichtigen ist.

#### Dauer der Anwendung

Hydromorphon Hexal 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 abubrechen.

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.

### **Besondere Patientengruppen**

#### Ältere Patienten

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

#### Eingeschränkte Leber- und/oder Nierenfunktion

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.

#### Pädiatrische Patienten (unter 12 Jahren)

Hydromorphon Hexal 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.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Schwere Atemdepression mit Hypoxie und/oder Hyperkapnie
- Schwere, chronisch obstruktive Lungenerkrankung
- 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**

Eine Atemdepression ist das Hauptrisiko einer Opioidüberdosierung. Vorsicht bei der Anwendung ist geboten bei Patienten mit:

- bekannter Opioidabhängigkeit,
- bei Patienten mit Kopfverletzungen (wegen des Risikos eines erhöhten intrakraniellen Drucks),
- Krampfleiden,
- Alkoholismus,
- Delirium tremens,
- toxischer Psychose,
- Hypotonie in Verbindung mit Hypovolämie,
- Bewusstseinsstörungen,
- Gallenwegserkrankungen,
- Gallen- oder Nierenkolik,
- Pankreatitis,
- obstruktiven oder entzündlichen Darmerkrankungen,
- Prostatahypertrophie,

- Nebennierenrindeninsuffizienz (z. B. Morbus Addison),
- Hypothyreose,
- chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung,
- verminderter Atemreserve,
- bei älteren oder geschwächten Patienten
- bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nieren- oder Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.2).

Bei allen zuvor erwähnten Patienten ist eine geringere Dosierung ratsam.

Risiken einer gleichzeitigen Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel:

Die gleichzeitige Anwendung von Hydromorphon und sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verschreibung mit diesen sedierenden Arzneimitteln nur bei den Patienten angebracht, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn dennoch eine gleichzeitige Verschreibung von Hydromorphon zusammen mit Sedativa für notwendig erachtet wird, sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden und die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein.

Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Atemdepression und Sedierung überwacht werden. In diesem Zusammenhang wird dringend empfohlen, Patienten und deren Bezugspersonen über diese Symptome zu informieren (siehe Abschnitt 4.5).

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

Die Langzeitanwendung von Hydromorphon kann zur Entwicklung einer Toleranz mit der Erfordernis höherer Dosen zur Erzielung des erwünschten analgetischen Effekts führen. Eine Kreuztoleranz zu anderen Opioiden kann bestehen. Die chronische Anwendung von Hydromorphon kann zu physischer Abhängigkeit führen und bei abrupter Beendigung 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.

Hydromorphon besitzt ähnlich wie andere starke Opioidagonisten ein Missbrauchsprofil und kann daher von Personen mit latenten oder manifesten Suchterkrankungen bewusst missbraucht werden. Eine psychische Abhängigkeit kann sich infolge der Anwendung opioidhaltiger Analgetika wie Hydromorphon Hexal entwickeln. Hydromorphon Hexal sollte daher bei Patienten mit Alkohol- oder Drogenmissbrauch in der Vorgeschichte mit besonderer Vorsicht angewendet werden.

Hydromorphon Hexal 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.

Vor allem bei hohen Dosierungen kann in seltenen Fällen eine Hyperalgesie auftreten, die auf eine weitere Dosiserhöhung von Hydromorphon Hexal nicht ansprechen wird. Eine Dosisreduktion oder der Wechsel zu einem anderen Opioid kann erforderlich sein.

Hydromorphon kann 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.

Opioide können Krämpfe im Sphinkter Oddi verursachen.

Hydromorphon Hexal 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 Hexal 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 Hexal indiziert ist, sollte die Dosierung den neuen Erfordernissen nach der Operation entsprechend eingestellt werden.

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

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

Hydromorphon Hexal ist nur für die orale Anwendung bestimmt. Bei missbräuchlicher parenteraler Anwendung von Hydromorphon Hexal ist mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen zu rechnen, die tödlich verlaufen können.

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 Abschnitt 4.9).

Die Anwendung von Hydromorphon Hexal kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

#### **Hydromorphon Hexal 4 mg – Retardtabletten:**

Hydromorphon Hexal 4 mg – Retardtabletten enthalten 4,7 mg Propylenglycol pro Retardtablette.

#### **Hydromorphon Hexal 8 mg – Retardtabletten:**

Hydromorphon Hexal 8 mg – Retardtabletten enthalten 9,4 mg Propylenglycol pro Retardtablette.

#### **Hydromorphon Hexal 16 mg – Retardtabletten:**

Hydromorphon Hexal 16 mg – Retardtabletten enthalten 18,7 mg Propylenglycol pro Retardtablette.

#### **Hydromorphon Hexal 24 mg – Retardtabletten:**

Hydromorphon Hexal 24 mg – Retardtabletten enthalten 28,1 mg Propylenglycol pro

Retardtablette.

Hydromorphon Hexal 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**

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

Zentralwirksame Arzneimittel können Tranquilizer, Anästhetika, wie z. B. Barbiturate, Hypnotika und Sedativa, Antipsychotika, Antidepressiva und Antihistaminika/Antiemetika, andere Opioide, Phenothiazine sein.

Alkohol kann die pharmakodynamischen Effekte von Hydromorphon verstärken. Die gleichzeitige Einnahme 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 Hexal und MAO-Hemmern ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Wie andere Opioid-Analgetika kann Hydromorphon Hexal die Wirkung von neuromuskulär blockierenden Arzneimitteln verstärken und zu einer übermäßigen Atemdepression führen.

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

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

##### Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Hydromorphon Hexal bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das mögliche Risiko für den Menschen ist unbekannt.

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

##### Stillzeit

Hydromorphon geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Deshalb sollte Hydromorphon Hexal während der Stillzeit nicht eingenommen werden, anderenfalls sollte abgestillt werden.

##### Fertilität

Nichtklinische Toxizitätsstudien 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 Hexal 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 Autofahren oder Maschinen bedienen dürfen.

#### 4.8 Nebenwirkungen

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

Für die Häufigkeit der unten aufgeführten Nebenwirkungen wird folgende Konvention zugrunde gelegt:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )

Häufig ( $\geq 1/100, < 1/10$ )

Gelegentlich ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ )

Selten ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ )

Sehr selten ( $< 1/10.000$ )

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

Systemorgan klasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Häufigkeit nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystem s					Überempfindlichkeit sreaktionen (einschließlich Schwellung im Bereich des Oropharynx), anaphylaktische Reaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungsst örungen		Reduzierte r Appetit			
Psychiatrisch e Erkrankungen		Ängstlichke it, Verwirrtheit , Schlaflosig keit	Agitiertheit, Depression, Euphorie, Halluzinationen , Alpträume, verminderte Libido		Abhängigkeit, Dysphorie
Erkrankungen des Nervensyste ms	Schwin del, Schläfri gkeit	Kopfschme rzen	Tremor, Muskelkontrakti onen, Parästhesie	Sedierung, Lethargie	Krampfanfälle, Dyskinesie, Hyperalgesie (siehe Abschnitt 4.4)
Augenerkrank ungen			Sehstörungen		Miosis
Herzerkranku ngen				Tachykardi e, Bradykardi e, Palpitatione n	
Gefäßerkrank ungen			Hypotonie		Hitzewallungen
Erkrankungen der			Dyspnoe	Atemdepre ssion,	

Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums				Bronchospasmen	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Verstopfung, Übelkeit	Bauchschmerzen, Mundtrockenheit, Erbrechen	Dyspepsie, Diarrhoe, Dysgeusie		Paralytischer Ileus
Leber- und Gallenerkrankungen			Erhöhung von Leberenzymen	Erhöhung von Pankreasenzymen	Gallenkolik
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Pruritus, Hyperhidrose	Hautausschlag	Rötung des Gesichts	Urtikaria
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Verstärkter Harndrang	Harnverhalt		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Erektile Dysfunktion		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie	Entzugserscheinungen*, Müdigkeit, Unwohlsein, peripheres Ödem		Toleranz, Entzugserscheinungen beim Neugeborenen

\* Entzugserscheinungen können auftreten und Symptome wie 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 von Überdosierung:**

Die Zeichen 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. Aspirationspneumonie kann sich entwickeln.

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 Opioidantagonist 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 Hydromorphon Hexal sollte eine Magenspülung in Erwägung gezogen werden.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

#### Wirkmechanismus

Hydromorphon ist ein  $\mu$ -selektiver, reiner Opioidagonist. Hydromorphon und verwandte Opioide wirken hauptsächlich auf das zentrale Nervensystem und den Darm.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

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.

#### *Endokrines und hepatobiliäres System*

Siehe Abschnitt 4.4.

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. Das Ausmaß der absoluten Bioverfügbarkeit beträgt 36,4% (C.I. 90%: 32,7 – 40,5%) für Hydromorphon retard und 32,3% (C.I. 90%: 29,0 – 35,9%) für die orale Hydromorphonlösung.

Die relative Bioverfügbarkeit der Retardformulierungen von Hydromorphon ist vergleichbar mit der von sofort freisetzenden Formulierungen, jedoch mit geringerer Fluktuation der Plasmaspiegel.

### **Verteilung**

Die Proteinbindung von Hydromorphon ist gering (5-10 %) und unabhängig von der Konzentration. 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. Nach der Resorption wird Hydromorphon hauptsächlich zu Hydromorphon-3-Glucuronid, Hydromorphon-3-Glucosid und Dihydroisomorphin-6-Glucuronid metabolisiert. Zu einem kleineren Anteil wurden auch die Metaboliten Dihydroisomorphin-6-Glucosid, Dihydromorphon und Dihydroisomorphin gefunden.

Hydromorphon wird in der Leber verstoffwechselt und nur ein geringer Teil der Hydromorphon-Dosis wird unverändert im Urin ausgeschieden. Hydromorphonmetaboliten wurden im Plasma, Urin und in humanen Hepatozyten-Test-Systemen nachgewiesen. Es gibt keine Hinweise, dass Hydromorphon *in vivo* durch das Cytochrom-P450-Enzymsystem metabolisiert wird. *In vitro* hemmt Hydromorphon mit einer  $IC_{50} > 50 \mu M$  die humanen rekombinanten CYP-Isoformen, einschließlich CYP1A2, 2A6, 2C8, 2D6 und 3A4, nur geringfügig. Es ist deshalb nicht zu erwarten, dass Hydromorphon den Metabolismus von anderen Wirkstoffen, die durch diese CYP-Isoformen metabolisiert werden, hemmt.

### **Elimination**

Hydromorphon wird über die Leber metabolisiert und nur kleine Mengen der Hydromorphon Dosis wird unverändert über den Urin ausgeschieden.

### Spezielle Patientengruppen

#### *Pädiatrische Patienten*

Über die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Hydromorphon bei Kindern unter 12 Jahren liegen keine ausreichenden Daten vor. Hydromorphon Hexal wird daher für diese Patientengruppe nicht empfohlen.

#### *Ältere Patienten*

Altersabhängige Anstiege der Exposition wurden in klinischen Studien bei älteren im Vergleich zu jüngeren erwachsenen Patienten beobachtet. Eine höhere Empfindlichkeit kann bei manchen älteren Patienten nicht ausgeschlossen werden. Die Dosierung sollte daher der klinischen Situation angepasst werden.

#### *Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion*

Bei Patienten mit einer leicht bis mäßig stark eingeschränkten Nierenfunktion (auf der Grundlage der Kreatininclearance berechnet) waren die Hydromorphonkonzentrationen im Plasma geringfügig höher als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Die Dosis sollte sorgfältig an das Ansprechen auf die analgetische Behandlung angepasst werden.

#### *Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion*

Die Anwendung von Hydromorphon bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion wurde nicht untersucht. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion von geringerem Ausmaß sind eine sorgfältige Auswahl der Anfangsdosis und eine engmaschige Überwachung des Patienten erforderlich.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Nichtklinische Daten zeigen keine besondere Gefahr für Menschen basierend auf konventionellen Studien zu Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter

Verabreichung und Genotoxizität.

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

Hydromorphon erwies sich bei Dosierungen, die für das Muttertier toxisch waren, weder bei Ratten noch bei Kaninchen 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 1,8fache über der für den Menschen erwarteten liegt), behandelt wurden, zeigten keine fetale Toxizität.

Peripartal und postpartal stieg die Mortalität von Rattenbabys (F1) bei 2 und 5 mg/kg/Tag an und das Körpergewicht blieb während der Stillperiode reduziert. Es wurden keine klinischen Befunde oder Befunde nach Autopsie erhoben, die in Zusammenhang mit der Gabe von Hydromorphon an das Muttertier standen.

Hydromorphon war im Bakterien-Rückmutationstest (Ames-Test) und im Maus-Mikronukleus-Assay nicht mutagen.

Außerdem war Hydromorphon im Maus-Lymphom-Test ohne exogene Metabolisierung (S9) nicht mutagen. In Gegenwart einer exogenen Metabolisierung war Hydromorphon in Konzentrationen von 100 µg/ml und niedriger nicht mutagen. Ein positives Ergebnis wurde bei Konzentrationen von 200 µg/ml und höher beobachtet, welche signifikant höher liegen als die erwarteten durchschnittlichen Plasmaspitzenkonzentrationen beim Menschen.

Langzeitstudien zur Kanzerogenität wurden nicht durchgeführt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

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

#### *Tablettenkern:*

Mikrokristalline Cellulose  
Hypromellose  
Ethylcellulose  
Hydroxypropylcellulose  
Propylenglycol  
Talkum  
Carmellose-Natrium  
Magnesiumstearat  
Hochdisperses Siliciumdioxid (wasserfrei)

#### *Tablettenüberzug:*

Hypromellose  
Macrogol 6000  
Talkum  
Titandioxid (E 171)

Außerdem:

Hydromorphon Hexal 8 mg Retardtabletten  
Eisenoxid rot (E 172)  
Hydromorphon Hexal 16 mg Retardtabletten  
Eisenoxid gelb (E172)

## **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Aluminium/PVC-PE-PVDC-Blister: 3 Jahre  
HDPE-Flaschen: 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 kindergesichertem PP-Schraubdeckel mit Trocknungsmittel.

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**

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Hexal Pharma GmbH, 1020 Wien, Österreich

## **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

Hydromorphon 4 mg – Retardtabletten, Z.Nr.: 1-29429  
Hydromorphon 8 mg – Retardtabletten, Z.Nr.: 1-29430  
Hydromorphon 16 mg – Retardtabletten, Z.Nr.: 1-29431  
Hydromorphon 24 mg – Retardtabletten, Z.Nr.: 1-29432

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 03.08.2010

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 30.11.2014

## **10. STAND DER INFORMATION**

April 2019

## **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Suchtgift, Abgabe nur auf Suchtgiftrezept, apothekenpflichtig