

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Hydromorphon STADA 4 mg Retardtabletten  
Hydromorphon STADA 8 mg Retardtabletten  
Hydromorphon STADA 16 mg Retardtabletten  
Hydromorphon STADA 24 mg Retardtabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

#### Hydromorphon STADA 4 mg Retardtabletten

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

#### Hydromorphon STADA 8 mg Retardtabletten

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

#### Hydromorphon STADA 16 mg Retardtabletten

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

#### Hydromorphon STADA 24 mg Retardtabletten

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

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

#### Hydromorphon STADA 4 mg Retardtabletten

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

#### Hydromorphon STADA 8 mg Retardtabletten

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

#### Hydromorphon STADA 16 mg Retardtabletten

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

#### Hydromorphon STADA 24 mg Retardtabletten

Weißer, längliche, bikonvexe Tablette mit einer Bruchkerbe auf beiden Seiten. Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Behandlung von starken Schmerzen.

Zur Anwendung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren.

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

#### **Dosierung**

Die Dosierung von Hydromorphon STADA Retardtabletten muss der Stärke der Schmerzen und der individuellen Reaktion des Patienten angepasst werden. Grundsätzlich sollte eine ausreichend hohe Dosis gegeben werden und gleichzeitig die im Einzelfall kleinste analgetisch wirksame Dosis angestrebt werden.

Die Dosis sollte schrittweise bis zur optimalen Schmerzstillung gesteigert werden.

#### Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahre

Die Anfangsdosis Hydromorphon STADA Retardtabletten beträgt im Allgemeinen 4 mg 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 STADA beginnen, wobei die vorausgegangene Opioidtagesdosis zu berücksichtigen ist. Bei der Behandlung chronischer Schmerzen ist der Dosierung nach festem Zeitplan der Vorzug zu geben. Dabei sollte ein Zeitintervall von 12 Stunden nicht unterschritten werden.

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

#### Dauer der Anwendung

Hydromorphon STADA Retardtabletten sollte nicht länger als unbedingt notwendig verabreicht werden. Wenn entsprechend Art und Schwere der Erkrankung eine Langzeitbehandlung erforderlich ist, sollte eine sorgfältige und regelmäßige Überprüfung sicherstellen, ob und in welchem Ausmaß eine Weiterbehandlung notwendig ist.

#### Therapieende

Bei Patienten mit einer physischen Abhängigkeit von Opioiden kann ein abruptes Absetzen von Hydromorphon zu einem Abstinenz-/Entzugssyndrom führen. Ist eine Beendigung der Therapie mit Hydromorphon indiziert, sollte die Hydromorphon-Dosis deshalb alle 2 Tage um jeweils 50 % verringert werden, bis die niedrigste Dosis erreicht ist, bei der die Therapie sicher beendet werden kann. Falls Entzugserscheinungen auftreten, ist die Dosisreduktion abzubrechen. Die Dosis sollte dann geringfügig erhöht werden, bis die Anzeichen und Symptome eines Opioidentzugs verschwinden. Danach ist die Dosisreduktion von Hydromorphon fortzusetzen, jedoch mit längeren Zeitintervallen zwischen jeder Hydromorphon-Dosisreduktion oder indem die Reduktion mit einer äquianalgetischen Dosis eines anderen Opioids fortgeführt wird.

#### 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 < 12 Jahre

Hydromorphon STADA Retardtabletten wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren, da keine ausreichend dokumentierten Erfahrungen bei Kindern unter 12 Jahren vorliegen.

## **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 Atemwegserkrankung
- schweres Bronchialasthma
- Koma
- akutes Abdomen
- paralytischer Ileus
- gleichzeitige Gabe von Monoaminoxidasehemmern oder wenn diese innerhalb der letzten 14 Tage 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
- Schlafapnoe
- 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
- Prostatahyperplasie
- Nebennierenrindeninsuffizienz (z. B. Morbus Addison)
- schwerer Beeinträchtigung der Nieren- oder Leberfunktion
- Alkoholismus
- Obstipation

#### Atemdepression

Eine Atemdepression ist das Hauptrisiko einer Opioidüberdosierung.

#### Schlafbezogene Atemstörungen

Opioide können schlafbezogene Atemstörungen einschließlich zentraler Schlafapnoe und schlafbedingter 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 Schlaf-Apnoe sollte eine Verringerung der Opioid-Gesamtdosis in Betracht gezogen werden.

#### Risiken einer gleichzeitigen Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder vergleichbaren Arzneimitteln:

- Die gleichzeitige Anwendung von Hydromorphon STADA Retardtabletten und sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder vergleichbaren 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 STADA Retardtabletten 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 ihre Bezugspersonen über diese Symptome zu informieren (siehe Abschnitt 4.5).

Vorsicht bei der Anwendung ist geboten bei Patienten mit bekannter Opioidabhängigkeit, bei Patienten mit Kopfverletzungen (wegen des Risikos eines erhöhten intrakraniellen Drucks), 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.

#### Opioid-Toleranz, physische Abhängigkeit und Entzugsserscheinungen

Die Langzeitanwendung von Hydromorphon kann zur Entwicklung einer Toleranz mit dem 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.

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

Bei wiederholter Anwendung von Opioiden können sich Toleranz, eine physische und

psychische Abhängigkeit sowie eine Opioidgebrauchsstörung entwickeln.

Missbrauch oder absichtliche Fehlanwendung von Hydromorphon STADA Retardtabletten 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 Folgerezepten). 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.

#### Alkohol

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

#### Missbrauch parenteraler Anwendung

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

#### Paralytischer Ileus

Hydromorphon STADA Retardtabletten 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.

#### Hyperalgesie

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

#### Operative Eingriffe und zusätzliche Schmerztherapie

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

#### Umstellung auf andere Opioid-Analgetika

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.

### Andere Warnhinweise

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

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

Opioide wie Hydromorphon können die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren- oder -Gonaden- Achsen beeinflussen. Zu den möglichen Veränderungen zählen ein Anstieg von Prolaktin im Serum und eine Abnahme von Kortisol und Testosteron im Plasma. Auf Grundlage dieser Hormonveränderungen können sich klinische Symptome manifestieren.

Opioide können Krämpfe der Gallenwege induzieren.

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).

### Dopingkontrollen

Die Anwendung von Hydromorphon STADA Retardtabletten kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen

### Besondere Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, 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 ähnliche Arzneimittel erhöht das Risiko von Sedierung, Atemdepression, Koma oder Todes 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 Beruhigungsmittel (einschließlich Benzodiazepine), Antipsychotika, Anästhetika (z. B. Barbiturate), Antiemetika, Antidepressiva, Antihistaminika, Phenothiazine und Alkohol.

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

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

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 STADA Retardtabletten und MAO-Hemmern ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Wie andere Opioid-Analgetika kann Hydromorphon STADA Retardtabletten 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 STADA wird während der Schwangerschaft und Stillzeit nicht empfohlen.

##### Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Hydromorphon STADA Retardtabletten bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Untersuchungen haben eine Reproduktionstoxizität aufgezeigt (s. Abschnitt 5.3). Das mögliche Risiko für den Menschen ist unbekannt.

Die Anwendung von Hydromorphon während Schwangerschaft und Geburt wird wegen einer verminderten Uteruskontraktilität und der Gefahr einer Atemdepression beim Neugeborenen nicht empfohlen. Eine chronische Einnahme von Hydromorphon während der Schwangerschaft kann beim Neugeborenen zu Entzugserscheinungen führen. Deshalb sollte Hydromorphon während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist unbedingt notwendig.

##### Stillzeit

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

##### Fertilität

Es liegen keine ausreichenden Daten der Wirkung von Hydromorphon in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien an Ratten ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen von Hydromorphon bei männlichen oder weiblichen Tieren in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

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

Hydromorphon kann die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, 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 ein Fahrzeug lenken 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	≥1/10
Häufig	≥1/100, <1/10
Gelegentlich	≥1/1 000, <1/100
Selten	≥1/10 000, <1/1 000
Sehr selten	<1/10 000

Nicht bekannt Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

### ***Erkrankungen des Immunsystems***

Sehr selten: Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Schwellung im Bereich des Oropharynx)

### ***Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen***

Häufig: Appetitabnahme

### ***Psychiatrische Erkrankungen***

Häufig: Angstzustände, Verwirrtheit, Schlaflosigkeit

Gelegentlich: Agitiertheit, Depression, euphorische Stimmung, Halluzinationen, Alpträume, verminderte Libido

Nicht bekannt: Abhängigkeit (siehe Abschnitt 4.4), Dysphorie

### ***Erkrankungen des Nervensystems***

Sehr häufig: Schwindel, Schläfrigkeit

Häufig: Kopfschmerzen

Gelegentlich: Tremor, Myoklonus, Parästhesie

Selten: Sedierung, Lethargie

Nicht bekannt: Krampfanfälle, Dyskinesie, Hyperalgesie (siehe Abschnitt 4.4), zentrales Schlafapnoe-Syndrom

### ***Augenerkrankungen***

Gelegentlich: Sehstörungen

Nicht bekannt: Miosis

### ***Herzkrankungen***

Selten: Tachykardie, Bradykardie, Palpitationen

### ***Gefäßkrankungen***

Häufig: Hypotonie

Nicht bekannt: Hitzegefühl

### ***Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums***

Gelegentlich: Dyspnoe

Selten: Atemdepression, Bronchospasmen

### ***Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts***

Sehr häufig: Obstipation, Übelkeit

Häufig: Bauchschmerzen, Mundtrockenheit, Erbrechen

Gelegentlich: Dyspepsie, Diarrhoe, Geschmacksstörungen,

Sehr selten: paralytischer Ileus

### ***Leber- und Gallenerkrankungen***

Gelegentlich: Erhöhung leberspezifischer Enzyme

Selten: Erhöhung von Pankreasenzymen

Nicht bekannt: Gallenkolik

### ***Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes***

Häufig: Pruritus, Schwitzen

Gelegentlich: Hautausschlag,

Selten: Rötung des Gesichts

Nicht bekannt: Urtikaria

### **Erkrankungen der Nieren und Harnwege**

Häufig: verstärkter Harndrang  
Gelegentlich: Harnverhalten

### **Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse**

Gelegentlich: Erektionsstörungen

### **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort**

Häufig: Asthenie  
Gelegentlich: Entzugserscheinungen\*, Ermüdung, Unwohlsein, periphere Ödeme  
Nicht bekannt: Toleranz, Arzneimittelenzugssyndrom beim Neugeborenen

\*Entzugserscheinungen können auftreten und sich in Symptomen wie Agitiertheit, Angst, Nervosität, Schlaflosigkeit, Hyperkinese, Tremor und gastrointestinale Symptome 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 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 der Intoxikation:**

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. Es kann zu einer Aspirationspneumonie kommen. Massive Intoxikation können Atemstillstand, Kreislaufversagen, Herzstillstand und Tod führen.

### **Behandlung:**

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 STADA sollte eine Magenspülung in Erwägung gezogen werden.

## **5. PHARMAKOLGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

Hydromorphon ist ein  $\mu$ -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 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 und Distribution***

Hydromorphon wird im Gastrointestinaltrakt resorbiert und unterliegt einer präsystemischen Elimination, was zu einer oralen Bioverfügbarkeit von etwa 32 % (Bereich 17-62 %) führt. Die relative Bioverfügbarkeit der Retardformulierungen von Hydromorphon ist vergleichbar mit der von sofort freisetzenden Formulierungen, jedoch mit geringerer Fluktuation der Plasmaspiegel. 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 und Elimination***

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, Dihydromorphin 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.

### Spezielle Patientengruppen

#### ***Pädiatrische Patienten***

Über die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Hydromorphon bei Kindern unter 12 Jahren liegen keine ausreichenden Daten vor. Hydromorphon STADA 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**

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

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.

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

Peripartal und postpartal stieg die Mortalität von Rattenbabies (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.

#### Kanzerogenität

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 STADA 8 mg Retardtabletten

Eisen-(III)-oxid (E 172)

Hydromorphon STADA 16 mg Retardtabletten

Eisen-(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172)

## **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Aluminium/PVC-PE-PVDC 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-Schraubdeckel.

Packungsgrößen:

10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 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**

STADA Arzneimittel GmbH, 1190 Wien

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

*Hydromorphon STADA 4 mg Retardtabletten*  
Z.Nr.: 1-29528

*Hydromorphon STADA 8 mg Retardtabletten*  
Z.Nr.: 1-29529

*Hydromorphon STADA 16 mg Retardtabletten*  
Z.Nr.: 1-29530

*Hydromorphon STADA 24 mg Retardtabletten*  
Z.Nr.: 1-29531

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 06.08.2010

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 30.11.2014

## **10. STAND DER INFORMATION**

10.2022

### **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Suchtgift, Abgabe nur auf Suchtgiftrezept, apothekenpflichtig