



## Fachinformation

### 1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Hydromorphon-HEXAL retard 4 mg Retardtabletten  
Hydromorphon-HEXAL retard 8 mg Retardtabletten  
Hydromorphon-HEXAL retard 16 mg Retardtabletten  
Hydromorphon-HEXAL retard 24 mg Retardtabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

#### *Hydromorphon-HEXAL retard 4 mg*

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 Retardtablette enthält 4,68 mg Propylenglycol.

#### *Hydromorphon-HEXAL retard 8 mg*

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 Retardtablette enthält 9,36 mg Propylenglycol.

#### *Hydromorphon-HEXAL retard 16 mg*

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 Retardtablette enthält 18,72 mg Propylenglycol.

#### *Hydromorphon-HEXAL retard 24 mg*

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 Retardtablette enthält 28,08 mg Propylenglycol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

#### *Hydromorphon-HEXAL retard 4 mg*

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

#### *Hydromorphon-HEXAL retard 8 mg*

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

#### *Hydromorphon-HEXAL retard 16 mg*

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

#### *Hydromorphon-HEXAL retard 24 mg*

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



## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von starken Schmerzen.

Zur Anwendung bei Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Die Dosierung muss der Stärke der Schmerzen und dem individuellen Ansprechen des Patienten angepasst werden. Hydromorphon-HEXAL retard sollte mit einem Zeitintervall von 12 Stunden eingenommen werden.

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

Grundsätzlich sollte eine ausreichend hohe Dosis gegeben werden und gleichzeitig die im Einzelfall niedrigste analgetisch wirksame Dosis gewählt werden.

Bei der Behandlung chronischer Schmerzen ist der Einnahme nach einem festen Zeitplan der Vorzug zu geben. Dabei sollte ein Zeitintervall von 12 Stunden nicht unterschritten werden.

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

#### Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahre

Die Anfangsdosis beträgt im Allgemeinen 4 mg Hydromorphonhydrochlorid alle 12 Stunden. Die Dosis kann abhängig von der Schmerzlinderung vorsichtig titriert werden.

Bei Patienten, die regelmäßig mit Opioiden behandelt werden, kann eine höhere Anfangsdosis von Hydromorphon in Abhängigkeit von der vorherigen Opioid-Tagesdosis notwendig sein.

#### Dauer der Anwendung

Hydromorphon-HEXAL retard sollte nicht länger als nötig eingenommen werden. Wenn entsprechend Art und Schwere der Erkrankung eine Langzeitbehandlung erforderlich ist, sollte eine sorgfältige und regelmäßige Überprüfung sicherstellen, ob und in welchem Ausmaß 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 indiziert, sollte die Hydromorphon-Dosis jeden 2. Tag um 50 % reduziert werden, bis die niedrigste Dosis erreicht ist, bei der die Therapie sicher beendet werden kann.

Falls Entzugserscheinungen auftreten, ist die Dosisreduktion abzurechnen. 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 jeder Hydromorphon-Dosisreduktion oder indem die Reduktion mit einer äquianalgetischen Dosis eines anderen Opioids fortgeführt wird.

#### 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 unter 12 Jahren

Hydromorphon-HEXAL retard 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 Retardtabletten sind unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit zu schlucken und dürfen nicht zerkaut oder zermahlen/zerstoßen 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 Monoaminoxidasehemmern 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 Opioid-Überdosierung. Vorsicht bei der Anwendung ist geboten bei Patienten mit:

- bekannter Opioidabhängigkeit
- 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
- Prostatahyperplasie
- 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 vorgenannten Patienten kann eine niedrigere Dosierung ratsam sein.

#### 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 ihre Bezugspersonen über diese Symptome zu informieren (siehe Abschnitt 4.5).

Bei gleichzeitiger Einnahme von Alkohol und Hydromorphon-HEXAL retard können vermehrt Nebenwirkungen von Hydromorphon-HEXAL retard 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.

Das Missbrauchsprofil von Hydromorphon ähnelt dem anderer starker Opioidagonisten und kann von Personen mit latenten oder manifesten Suchterkrankungen bewusst missbraucht werden. Eine psychische Abhängigkeit kann sich infolge der Anwendung opioidhaltiger Analgetika wie Hydromorphon-HEXAL retard entwickeln. Hydromorphon-HEXAL retard sollte daher bei Patienten mit Alkohol-, Drogen- oder Arzneimittelmisbrauch in der Vorgeschichte mit besonderer Vorsicht angewendet werden.

Hydromorphon-HEXAL retard 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 retard nicht anspricht. Eine Dosisreduktion oder der Wechsel zu einem anderen Opioid kann erforderlich sein.

Hydromorphon kann 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.

Hydromorphon-HEXAL retard 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 retard 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 mehr erhalten. Falls eine Weiterbehandlung mit Hydromorphon-HEXAL retard indiziert ist, sollte die Dosierung nach dem Eingriff den neuen Erfordernissen 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 retard 8 mg, 16 mg und 24 mg sind nicht für eine initiale Opioid-Therapie geeignet. Höhere Dosierungen von Hydromorphon-HEXAL retard (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 gegebenenfalls Kortikoide zugeführt werden.

Hydromorphon-HEXAL retard ist nur für die orale Anwendung bestimmt. Bei missbräuchlicher parenteraler Anwendung von Hydromorphon-HEXAL retard 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/zerstoßen werden. Die Anwendung zerkauter oder zermahlener/zerstoßener Retardtabletten führt zu einer schnellen Freisetzung und zur Resorption einer möglicherweise letalen Dosis von Hydromorphon (siehe Abschnitt 4.9).

Die Anwendung des Arzneimittels Hydromorphon-HEXAL retard kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.



Hydromorphon-HEXAL retard 4 mg enthält 4,7 mg Propylenglycol pro Retardtablette.  
Hydromorphon-HEXAL retard 8 mg enthält 9,4 mg Propylenglycol pro Retardtablette.  
Hydromorphon-HEXAL retard 16 mg enthält 18,7 mg Propylenglycol pro Retardtablette.  
Hydromorphon-HEXAL retard 24 mg enthält 28,1 mg Propylenglycol pro Retardtablette.

Hydromorphon-HEXAL retard enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Retardtablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

### Sedativa wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel:

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 sind z. B. Tranquilizer, Anästhetika (wie z. B. Barbiturate), Hypnotika und Sedativa, Antipsychotika, Antidepressiva und Antihistaminika/Antiemetika, andere Opioide, Phenothiazine.

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

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

Wie andere Opioid-Analgetika kann Hydromorphon-HEXAL retard die Wirkung von Muskelrelaxanzien verstärken und zu einer ausgeprägten Atemdepression führen.

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### **Schwangerschaft**

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Hydromorphon 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 nicht angewendet werden, da es zu verminderter Uteruskontraktilität und der Gefahr einer Atemdepression beim Neugeborenen kommen kann. Eine chronische Einnahme von Hydromorphon während der Schwangerschaft kann zu einem Entzugssyndrom beim Neugeborenen führen.

### **Stillzeit**

Hydromorphon wird in geringen Mengen in die Muttermilch sezerniert. Hydromorphon-HEXAL retard sollte deshalb während der Stillzeit nicht eingenommen werden, anderenfalls sollte abgestillt werden.

### **Fertilität**

In tierexperimentellen toxikologischen Studien an Ratten wurden keine negativen Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

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

Hydromorphon-HEXAL retard 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 behandelnden Arzt besprechen, ob sie ein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen dürfen.

## 4.8 Nebenwirkungen

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



Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien 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 (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

## **Erkrankungen des Immunsystems**

*Nicht bekannt:* Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Schwellung im Bereich des Oropharynx), anaphylaktische Reaktionen

## **Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen**

*Häufig:* Appetitabnahme

## **Psychiatrische Erkrankungen**

*Häufig:* Angstzustände, Verwirrtheit, Schlaflosigkeit

*Gelegentlich:* Agitiertheit, Depression, Euphorie, Halluzinationen, Albträume, verminderte Libido

*Nicht bekannt:* Abhängigkeit, Dysphorie

## **Erkrankungen des Nervensystems**

*Sehr häufig:* Schwindel, Somnolenz

*Häufig:* Kopfschmerzen

*Gelegentlich:* Tremor, Myoklonus, Parästhesie

*Selten:* Sedierung, Lethargie

*Nicht bekannt:* Krampfanfälle, Dyskinesie, Hyperalgesie (siehe Abschnitt 4.4)

## **Augenerkrankungen**

*Gelegentlich:* Sehstörungen

*Nicht bekannt:* Miosis

## **Herzerkrankungen**

*Selten:* Tachykardie, Bradykardie, Palpitationen

## **Gefäßerkrankungen**

*Gelegentlich:* Hypotonie

*Nicht bekannt:* Hitzegefühl

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

*Gelegentlich:* Dyspnoe

*Selten:* Atemdepression, Bronchospasmen

## **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts**

*Sehr häufig:* Obstipation, Übelkeit

*Häufig:* Bauchschmerzen, Mundtrockenheit, Erbrechen

*Gelegentlich:* Dyspepsie, Diarrhö, Geschmacksstörungen

*Nicht bekannt:* paralytischer Ileus

## **Leber- und Gallenerkrankungen**

*Gelegentlich:* Erhöhung von Leberenzymen

*Selten:* Erhöhung von Pankreasenzymen

*Nicht bekannt:* Gallenkoliken

## **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:* Harnverhalt

## **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, Arzneimittelentzugssyndrom 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 dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de)

anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

### **Symptome einer Überdosierung**

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 massive Intoxikation kann zu Apnoe, Kreislaufversagen, Herzstillstand und Tod führen.

### **Therapie 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, wodurch ein Wiederauftreten der Atemdepression möglich ist. Bei Einnahme großer Mengen Hydromorphon-HEXAL retard 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 System und Leber- und Gallensystem

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 % (KI 90 %: 32,7 – 40,5 %) für Hydromorphon in retardierter Form und 32,3 % (KI 90 %: 29,0 – 35,9 %) für eine 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); dies weist auf eine deutliche Aufnahme ins Gewebe hin.

### Biotransformation

Hydromorphon wird durch direkte Konjugation oder Reduktion der Ketogruppe mit nachfolgender Konjugation metabolisiert. Nach 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-Metaboliten wurden im Plasma, Urin und in humanen Hepatozyten-Testsystemen nachgewiesen. Es gibt keine Hinweise, dass Hydromorphon *in vivo* durch das Cytochrom-P450(CYP)-Enzymsystem metabolisiert wird. *In vitro* hemmt Hydromorphon mit einer  $IC_{50}$  größer 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 in der Leber verstoffwechselt und nur ein geringer Teil der Hydromorphon-Dosis wird unverändert im Urin ausgeschieden.

### Spezielle Patientengruppen

#### Kinder und Jugendliche

Über die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Hydromorphon bei Kindern unter 12 Jahren liegen keine ausreichenden Daten vor. Hydromorphon-HEXAL retard 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 Grundlage der Kreatinin-Clearance berechnet) waren die Hydromorphon-Konzentrationen 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.

Bei Ratten, 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, wurden keine Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität oder die Eigenschaften der Spermien beobachtet.

Hydromorphon erwies sich in Dosen, die für das Muttertier toxisch waren, weder bei Ratten noch bei Kaninchen als teratogen. Eine Beeinträchtigung der fetalen Entwicklung war bei Kaninchen in einer Dosis von 50 mg/kg zu beobachten (der No-Effect-Level für Entwicklungsparameter lag bei einer Dosis von 25 mg/kg oder 380 mg/m<sup>2</sup> bei einer Wirkstoffexposition [AUC], die ungefähr das 4-Fache der beim Menschen zu erwartenden beträgt). Ratten, die oral mit Hydromorphon in Dosen von bis zu 10 mg/kg (308 mg/m<sup>2</sup> mit einer AUC, die ungefähr das 1,8-Fache der für den Menschen zu erwartenden beträgt) behandelt wurden, zeigten keinen Hinweis auf fetale Toxizität.

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

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

Außerdem war Hydromorphon im Maus-Lymphoma-Test ohne exogene Metabolisierung (S9) ebenfalls nicht mutagen. Unter den Bedingungen exogener Metabolisierung war Hydromorphon in Konzentrationen von 100 Mikrogramm/ml und niedriger nicht mutagen. Ein positives Ergebnis wurde bei Konzentrationen von 200 Mikrogramm/ml und höher beobachtet, welche signifikant höher liegen als die erwarteten durchschnittlichen Plasmaspitzenkonzentrationen im Menschen.

Langzeitstudien zur Kanzerogenität wurden nicht durchgeführt.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Tablettenkern

- mikrokristalline Cellulose
- Hypromellose
- Ethylcellulose
- Hyprolöse
- Propylenglycol
- Talkum
- Carmellose-Natrium (Ph.Eur.)
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]
- hochdisperses Siliciumdioxid

#### Filmüberzug

- Hypromellose
- Macrogol 6000
- Talkum
- Titandioxid (E 171)

*Zusätzlich für Hydromorphon-HEXAL retard 8 mg*

- Eisen(III)-oxid (E 172)

*Zusätzlich für Hydromorphon-HEXAL retard 16 mg*

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



## 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

## 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

## 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Kindergesicherte Aluminium/PVC-PE-PVDC-Blisterpackungen

Packungen mit 20, 50 und 100 Retardtabletten

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 ZULASSUNGEN

Hexal AG

Industriestraße 25

83607 Holzkirchen

Telefon: (08024) 908-0

Telefax: (08024) 908-1290

E-Mail: medwiss@hexal.com

## 8. ZULASSUNGSNUMMERN

*Hydromorphon-HEXAL retard 4 mg*

76833.00.00

*Hydromorphon-HEXAL retard 8 mg*

76834.00.00

*Hydromorphon-HEXAL retard 16 mg*

76835.00.00

*Hydromorphon-HEXAL retard 24 mg*

76836.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassungen: 26. Januar 2010

Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen: 01. Juni 2015

## 10. STAND DER INFORMATION

April 2019

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel