

Hydromorphen-HCl AbZ Hartkapseln, retardiert



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Hydromorphen-HCl AbZ 4 mg Hartkapseln, retardiert

Hydromorphen-HCl AbZ 8 mg Hartkapseln, retardiert

Hydromorphen-HCl AbZ 16 mg Hartkapseln, retardiert

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Hydromorphen-HCl AbZ 4 mg Hartkapseln, retardiert

Jede Hartkapsel, retardiert enthält 4 mg Hydromorphonhydrochlorid (entsprechend 3,54 mg Hydromorphon).

Hydromorphen-HCl AbZ 8 mg Hartkapseln, retardiert

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

Hydromorphen-HCl AbZ 16 mg Hartkapseln, retardiert

Jede Hartkapsel, retardiert enthält 16 mg Hydromorphonhydrochlorid (entsprechend 14,18 mg Hydromorphon).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede *Hydromorphen-HCl AbZ 4 mg Hartkapsel, retardiert* enthält 68,126 mg Saccharose.

Jede *Hydromorphen-HCl AbZ 8 mg Hartkapsel, retardiert* enthält 136,252 mg Saccharose.

Jede *Hydromorphen-HCl AbZ 16 mg Hartkapsel, retardiert* enthält 272,504 mg Saccharose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel, retardiert

Die Kapsel enthält kugelförmige retardierte Pellets.

Hydromorphen-HCl AbZ 4 mg Hartkapseln, retardiert

Kapsel bestehend aus einem weißen Unterteil und einem elfenbeinfarbenen Oberteil.

Hydromorphen-HCl AbZ 8 mg Hartkapseln, retardiert

Kapsel bestehend aus einem weißen Unterteil und einem dunkelgelben Oberteil.

Hydromorphen-HCl AbZ 16 mg Hartkapseln, retardiert

Kapsel bestehend aus einem weißen Unterteil und einem lachsrosa Oberteil.

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 *Hydromorphen-HCl AbZ* 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.

Hydromorphen-HCl AbZ Hartkapseln, retardiert



Die Dosis sollte schrittweise bis zur optimalen Schmerzstillung gesteigert werden.

Erwachsene und Jugendliche (> 12 Jahre)

Die Anfangsdosis *Hydromorphen-HCl AbZ* beträgt im Allgemeinen 4 mg 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 *Hydromorphen-HCl AbZ* in Abhängigkeit von der vorherigen Opioid-Tagesdosis notwendig sein.

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.

Behandlungsziele und Abbruch

Vor Einleitung der Behandlung mit *Hydromorphen-HCl AbZ* sollten eine Behandlungsstrategie, einschließlich Behandlungsdauer und Behandlungszielen, sowie ein Plan für das Behandlungsende gemeinsam mit dem Patienten und in Übereinstimmung mit den Leitlinien zur Schmerzbehandlung vereinbart werden. Während der Behandlung sollte ein häufiger Kontakt zwischen Arzt und Patient stattfinden, um die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Behandlung zu beurteilen, die Beendigung der Behandlung in Erwägung zu ziehen und die Dosis bei Bedarf anzupassen. Wenn ein Patient die *Hydromorphen*-Therapie nicht mehr benötigt, kann es ratsam sein, die Dosis schrittweise zu reduzieren, um Entzugserscheinungen zu vermeiden. Bei fehlender adäquater Schmerzkontrolle sollte die Möglichkeit einer Hyperalgesie, einer Gewöhnung (Toleranz) und einer Progression der zugrundeliegenden Erkrankung in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Behandlungsdauer

Hydromorphen sollte nicht länger als notwendig eingenommen werden.

Umstellung von Patienten von parenteraler Anwendung zu einer oralen Einnahme von *Hydromorphen*

Werden Patienten von einer parenteralen auf eine orale *Hydromorphon*therapie 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

Bei älteren Patienten (in der Regel über 75 Jahre) kann eventuell mit einer geringeren Dosierung als bei anderen Erwachsenen eine ausreichende Analgesie erzielt werden.

Patienten mit Leber- und/oder Nierenfunktionsstörungen

Diese Patienten benötigen möglicherweise niedrigere Dosen als andere Patientengruppen, um eine ausreichende Analgesie zu erreichen. Sie sollen vorsichtig entsprechend der Wirkung eingestellt werden.

Kinder < 12 Jahre

Hydromorphen-HCl AbZ wird für die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren nicht empfohlen, da bei Kindern unter 12 Jahren keine ausreichend dokumentierten Erfahrungen vorliegen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Die Hartkapseln, retardiert sind unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit einzunehmen und dürfen nicht zermahlen oder zerstoßen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Schwere Atemdepression mit Hypoxie oder Hyperkapnie
- Schwere, chronisch obstruktive Atemwegserkrankung
- Schweres Bronchialasthma
- Koma
- Akutes Abdomen
- Paralytischer Ileus
- Gleichzeitige Gabe von Monoaminoxidase-Hemmern oder wenn diese innerhalb der letzten 14 Tage abgesetzt wurden.

Hydromorphen-HCl AbZ Hartkapseln, retardiert



4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vorsicht bei der Anwendung von Hydromorphen 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 Vorgesichte 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

Opiode können schlafbezogene Atemstörungen, einschließlich zentraler Schlafapnoe und schlafbezogener Hypoxämie, verursachen. Die Anwendung von Opioiden geht mit einer dosisabhängigen Erhöhung des Risikos für eine zentrale Schafapnoe einher (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten mit zentraler Schlafapnoe sollte eine Verringerung der Opioidgesamtdosis in Betracht gezogen werden.

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

Die gleichzeitige Anwendung von *Hydromorphen-HCl AbZ* 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 *Hydromorphen-HCl AbZ* 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 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.

Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

Bei wiederholter Anwendung von Opioiden wie Hydromorphen können sich eine Toleranz sowie eine physische und/oder psychische Abhängigkeit entwickeln.

Die wiederholte Anwendung von *Hydromorphen-HCl AbZ* kann zu einer Opioidgebrauchsstörung führen. Eine höhere Dosis und längere Dauer der Opioidbehandlung können das Risiko erhöhen, eine Opioidgebrauchsstörung zu entwickeln. Durch Missbrauch oder absichtliche Falschanwendung von *Hydromorphen-HCl AbZ* kann es zu einer Überdosierung und/oder zum Tod kommen. Das Risiko, eine Opioidgebrauchsstörung zu entwickeln, ist bei Patienten mit einer Substanzgebrauchsstörung (einschließlich Alkoholgebrauchsstörung) in der persönlichen oder familiären Vorgesichte (Eltern oder Geschwister), bei Rauchern oder bei Patienten mit anderen psychischen Erkrankungen in der persönlichen Vorgesichte (z. B. Major Depression, Angststörungen und Persönlichkeitsstörungen) erhöht.

Vor Beginn der Behandlung mit *Hydromorphen-HCl AbZ* und während der Behandlung sollten die Behandlungsziele und ein Plan für die Beendigung der Behandlung mit dem Patienten vereinbart werden (siehe Abschnitt 4.2). Vor und während der Behandlung sollte der Patient außerdem über die Risiken und Anzeichen einer Opioidgebrauchsstörung aufgeklärt werden. Den Patienten sollte geraten werden, sich bei Auftreten dieser Anzeichen mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen.

Hydromorphen-HCl AbZ Hartkapseln, retardiert



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 Opiidgebrauchsstörung sollte die Konsultation eines Suchtspezialisten in Betracht gezogen werden.

Die Langzeitanwendung von *Hydromorphen-HCl AbZ* 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 *Hydromorphen-HCl AbZ* kann zu physischer Abhängigkeit führen und bei abrupter Beendigung der Therapie können Entzugssymptome auftreten.

Wenn die Therapie mit Hydromorphen nicht mehr länger erforderlich ist, kann es ratsam sein, die Tagesdosis allmählich zu reduzieren, um das Auftreten der Symptome eines Entzugssyndroms zu vermeiden.

Um zu verhindern, dass die kontrollierte Freisetzung aus den in den Kapseln enthaltenen Pellets beeinträchtigt wird, dürfen die retardierten Hartkapseln nicht zerkaus oder zerkleinert werden. Die Verabreichung zerkauter oder zerkleinerter Kapseln führt zu einer schnellen Freisetzung und zur Resorption einer möglicherweise letalen Dosis von Hydromorphen (siehe Abschnitt 4.9).

Bei gleichzeitiger Einnahme von Alkohol und *Hydromorphen-HCl AbZ* können vermehrt Nebenwirkungen von *Hydromorphen-HCl AbZ* auftreten. Die gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden.

Hydromorphen-HCl AbZ ist nur für die orale Einnahme bestimmt. Eine missbräuchliche parenterale Verabreichung von *Hydromorphen-HCl AbZ* kann zu schwerwiegenden, potenziell letalen unerwünschten Ereignissen führen.

Paralytischer Ileus

Hydromorphen-HCl AbZ 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 Hydromorphen sofort abgebrochen werden.

Operationen

Hydromorphen-HCl AbZ wird präoperativ und in den ersten 24 Stunden postoperativ wegen des gegenüber Nichtoperierten in der postoperativen Phase höheren Risikos eines Ileus nicht empfohlen. Danach sollte *Hydromorphen-HCl AbZ* - insbesondere bei abdominalen Eingriffen - mit Vorsicht angewendet werden.

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

Es ist zu beachten, dass Patienten nach erfolgter Einstellung (Titration) auf wirksame Dosen eines bestimmten Opioids nicht ohne ärztliche Beurteilung und sorgfältige bedarfsorientierte Neueinstellung auf andere Opioid umgestellt werden sollten. Andernfalls ist eine kontinuierliche, analgetische Wirkung nicht gewährleistet.

Hydromorphen (8 mg, 16 mg und 24 mg) sind nicht für eine initiale Opioid-Therapie geeignet. Die höheren Wirkstärken von Hydromorphen (8 mg, 16 mg und 24 mg) dürfen nur bei Patienten angewendet werden, bei denen im Rahmen einer langfristigen Schmerzbehandlung mit niedriger dosierten Hydromorphen-Präparaten (4 mg) oder anderen vergleichbar starken Schmerzmitteln keine ausreichende Schmerzfreiheit mehr erreicht werden kann.

Hormonsystem

Bei bestehender Nebennierenrinden-Insuffizienz sollte die Plasmakortisolkonzentration kontrolliert und ggf. Kortikoide zugeführt werden.

Opiode wie Hydromorphen 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.

Hyperalgesie

Bei einer Hyperalgesie, die insbesondere bei hoher Dosierung auftreten kann, wird eine weitere Dosiserhöhung von *Hydromorphen-HCl AbZ* zu keiner weiteren Schmerzreduktion führen. Eine Dosisreduktion oder der Wechsel zu einem anderen Opioid kann dann erforderlich werden.

Opiode können Krämpfe der Gallenwege induzieren.

Doping

Die Anwendung von *Hydromorphen-HCl AbZ* kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Hydromorphen-HCl AbZ Hartkapseln, retardiert



Sonstige Bestandteile

Saccharose

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder einem Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Hydromorphen-HCl AbZ nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Zentralnervensystem (ZNS)

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden zusammen mit sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder vergleichbaren Arzneimitteln 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). Zu den Arzneimitteln, die das Zentralnervensystem (ZNS) beeinflussen, zählen unter anderem Tranquillizer, Anästhetika wie z.B. Barbiturate, Hypnotika und Sedativa (einschließlich Benzodiazepine), Neuroleptika (einschließlich Benzodiazepine), Antidepressiva, Antihistaminika/Antiemetika und andere Opioide.

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

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

Die gleichzeitige Anwendung 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 Hydromorphen-HCl AbZ und MAO-Hemmern ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Ebenso wie andere Opioide kann Hydromorphen-HCl AbZ die neuromuskuläre Blockadewirkung von Muskelrelaxantien erhöhen und zu einer verstärkten Atemdepression führen.

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Für die Anwendung von Hydromorphen bei schwangeren Frauen liegen keine adäquaten Daten vor.

Tierexperimentelle Untersuchungen haben eine Reproduktionstoxizität aufgezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das mögliche Risiko für den Menschen ist unbekannt.

Die Anwendung von Hydromorphen-HCl AbZ während Schwangerschaft und Geburt wird wegen einer verminderten Uteruskontraktilität und der Gefahr einer Atemdepression beim Neugeborenen nicht empfohlen. Eine chronische Einnahme von Hydromorphen während der Schwangerschaft kann zu einem Entzugssyndrom beim Neugeborenen führen.

Hydromorphen sollte deshalb in der Schwangerschaft nicht angewendet werden, außer dies ist eindeutig erforderlich.

Stillzeit

Hydromorphen wird in geringen Mengen in die Muttermilch sezerniert. Hydromorphen-HCl AbZ sollte deshalb von stillenden Müttern nicht eingenommen werden. Wenn die Einnahme erforderlich ist, sollte abgestillt werden.

Fertilität

Es liegen keine ausreichenden Daten der Wirkung von Hydromorphen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien an Ratten ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen von Hydromorphen 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

Hydromorphen kann die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, beeinträchtigen. Dies ist insbesondere zu Beginn einer Hydromorphen-Therapie, nach Dosiserhöhung oder Präparatewechsel sowie beim Zusammenwirken von Hydromorphen mit ZNS dämpfenden Substanzen zu erwarten. Bei einer stabilen Therapie sind Beschränkungen nicht zwangsläufig erforderlich. Deshalb sollten Patienten mit ihrem behandelnden Arzt besprechen, ob sie ein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen dürfen.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Übelkeit (vor allem zu Beginn der Therapie) und Obstipation.

Hydromorphen-HCl AbZ Hartkapseln, retardiert



Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben 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:	Überempfindlichkeit (einschließlich Schwellungen im Bereich des Oropharynx), anaphylaktische Reaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Häufig:	Appetitabnahme
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig:	Angstzustände, Verwirrtheit, Schlaflosigkeit
Gelegentlich:	Agitiertheit, Depression, euphorische Stimmung, Halluzinationen, Albträume, verminderte Libido
Nicht bekannt:	Abhängigkeit (siehe Abschnitt 4.4), 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), zentrales Schlafapnoe-Syndrom
Augenerkrankungen	
Gelegentlich:	Sehstörung
Nicht bekannt:	Miosis
Herzerkrankungen	
Selten:	Tachykardie, Bradykardie, Palpitationen
Gefäßerkrankungen	
Gelegentlich:	Hypotonie
Nicht bekannt:	Hitzgefühl
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	
Gelegentlich:	Dyspnoe
Selten:	Atemdepression, Bronchospasmus
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig:	Obstipation, Übelkeit
Häufig:	Bauchschmerzen, Mundtrockenheit, Erbrechen
Gelegentlich:	Dyspepsie, Diarrhoe, Geschmacksstörungen
Nicht bekannt:	Paralytischer Ileus
Leber- und Gallenerkrankungen	
Gelegentlich:	Erhöhung leberspezifischer Enzyme
Selten:	Erhöhung von Pankreasenzymen
Nicht bekannt:	Gallenkoliken
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Häufig:	Pruritus, Schwitzen
Gelegentlich:	Hautausschlag

Hydromorphen-HCl AbZ Hartkapseln, retardiert



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, Arzneimittelentzugssyndrom beim Neugeborenen

* Entzugserscheinungen können auftreten und sich in Symptomen wie gesteigerter Erregbarkeit, Angstzuständen, Nervosität, Schlaflosigkeit, Hyperkinesie, Tremor und gastrointestinale Symptomen äußern.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Arzneimittelabhängigkeit

Die wiederholte Anwendung von *Hydromorphen-HCl AbZ* kann, auch in therapeutischer Dosierung, zu einer Arzneimittelabhängigkeit führen. Das Risiko für eine Arzneimittelabhängigkeit kann je nach individuellen Risikofaktoren des Patienten, Dosierung und Dauer der Opioidbehandlung variieren (siehe Abschnitt 4.4).

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 anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome der Intoxikation:

Zeichen und Symptome einer übermäßigen *Hydromorphen*-Wirkung sind durch Beschwerden wie „sich komisch fühlen“, schlechte Konzentrationsfähigkeit, Schläfrigkeit und möglicherweise Schwindelgefühl im Stehen gekennzeichnet. Weitere mögliche typische Symptome einer Überdosierung sind Atemdepression (Verringerung der Atemfrequenz und/oder des Atemzugvolumens, Cheyne-Stokes-Atmung, Zyanose), extreme Schläfrigkeit, Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma, Miosis, Erschlaffung der Skelettmuskulatur, feuchtkalte Haut, Bradykardie und Hypotension. Es kann zu einer Aspirationspneumonie kommen. Massive Vergiftungen können Atemstillstand, Kreislaufversagen, Herzstillstand und den Tod hervorrufen.

Toxische Leukoenzephalopathie wurde bei Überdosierung von *Hydromorphen* beobachtet.

Therapie der Intoxikation:

Im Falle einer Überdosierung ist der kardiale und respiratorische Zustand des Patienten engmaschig zu überwachen und es sind entsprechende unterstützende Maßnahmen einzuleiten. Ein spezifischer Opioidantagonist wie Naloxon kann die Wirkungen von *Hydromorphen* aufheben. Es muss darauf geachtet werden, dass die Wirkungsdauer von Opioiden länger sein kann als die von Naloxon, wodurch ein Wiederauftreten der Atemdepression möglich ist. Bei Einnahme größerer Mengen *Hydromorphen-HCl AbZ* sollte eine Magenspülung erwogen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetika, Opioide, natürliches Opium-Alkaloid, ATC-Code: N02AA03

Hydromorphen-HCl AbZ Hartkapseln, retardiert

Hydromorphen ist ein μ -selektiver, reiner Opioid-Agonist. Hydromorphen und verwandte Opioide wirken hauptsächlich auf das zentrale Nervensystem und den Darm.

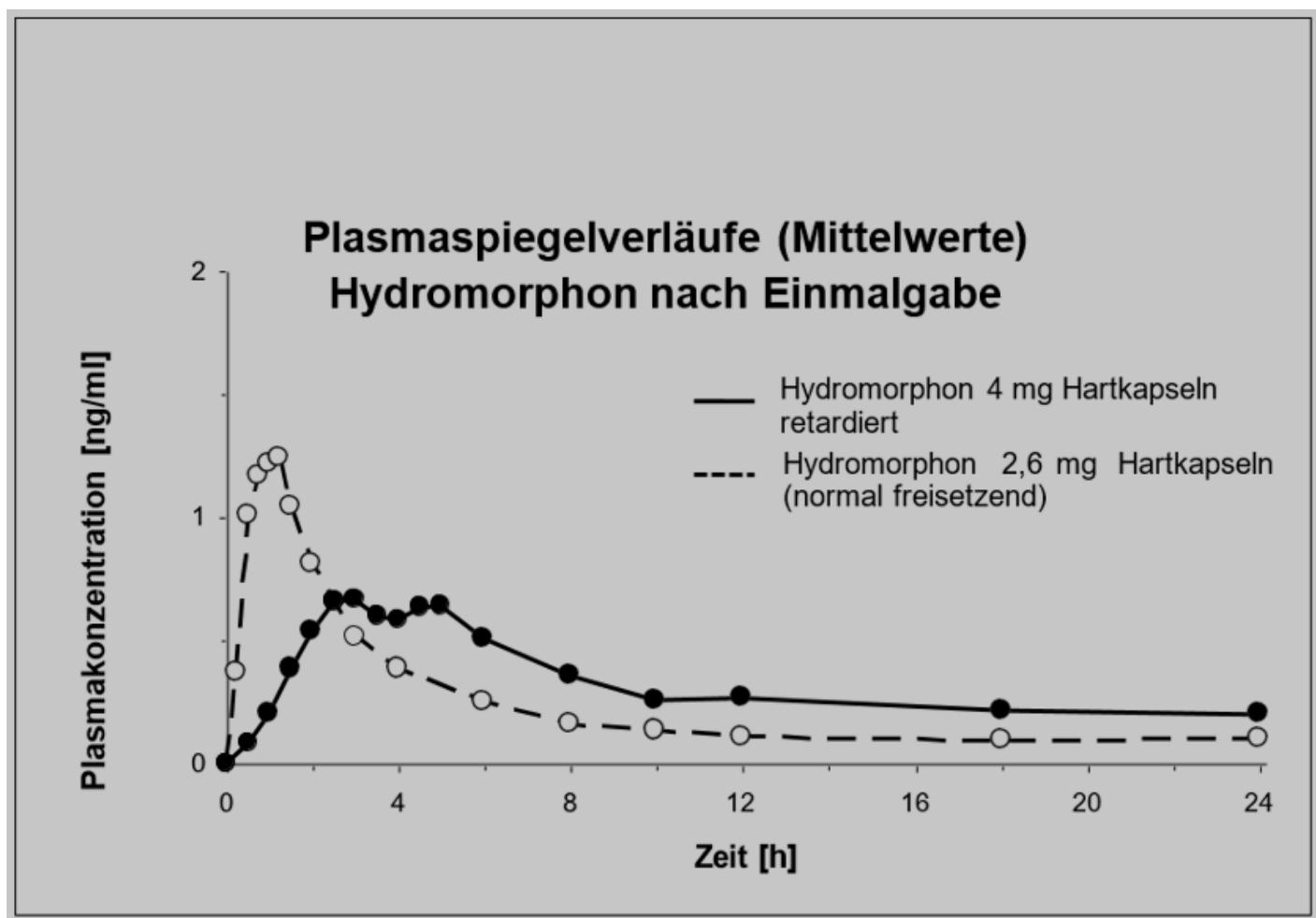
Die Wirkungen sind vornehmlich analgetisch, anxiolytisch, antitussiv und sedativ. Darüber hinaus können Stimmungsveränderungen, Atemdepression, verminderte gastrointestinale Motilität, Übelkeit, Erbrechen und Veränderungen des endokrinen und autonomen Nervensystems auftreten.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Hydromorphen 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 die Retardformulierung von Hydromorphen und 32,3 % (C.I. 90 %: 29,0 - 35,9 %) für die orale Hydromorphonlösung. Die relative Bioverfügbarkeit der Retardformulierung von Hydromorphen ist vergleichbar mit der Bioverfügbarkeit des normal freisetzenden Hydromorphonhydrochlorid, jedoch mit geringerer Fluktuation der Plasmaspiegel. Die maximale Plasmakonzentration ($C_{max} = 1,2 \pm 1,24 \text{ ng/ml}$) nach Einnahme von der Retardformulierung von Hydromorphen wird nach 2 bis 5 Stunden ($T_{max} = 3 \text{ (2-5)}$) erreicht, gefolgt von einer langgestreckten Plateauphase mit relativ konstantem therapeutischen Plasmaspiegel von mindestens 12 Stunden.



Verteilung

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

Hydromorphonhydrochlorid weist ein relativ hohes Verteilungsvolumen von $1,22 \pm 0,23 \text{ l/kg}$ (C.I.: 90 %: 0,97 - 1,60 l/kg, N = 6 männliche Probanden) auf. Dies weist auf eine deutliche Gewebeaufnahme hin.

Hydromorphen-HCl AbZ Hartkapseln, retardiert



Aus dem Verlauf der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven nach einmaliger Gabe von Hydromorphenhydrochlorid 2 mg i.v. oder 4 mg oral an 6 gesunde Probanden im randomisierten Cross-over- Versuch ergab sich eine relative kurze Eliminationshalbwertszeit von $2,64 \pm 0,88$ Stunden (1,68- 3,87 Stunden).

Biotransformation

Hydromorphen wird durch direkte Konjugation oder durch Reduktion der Ketogruppe mit nachfolgender Konjugation metabolisiert. Nach der Resorption wird Hydromorphen hauptsächlich zu Hydromorphen-3-Glukuronid, Hydromorphen-3-Glukosid und Dihydroisomorphin-6-Glukuronid metabolisiert. Zu einem kleineren Anteil wurden auch die Metaboliten Dihydroisomorphin-6-Glukosid, Dihydromorphin und Dihydroisomorphin beobachtet. Hydromorphen wird hepatisch metabolisiert und zum geringen Teil unverändert hauptsächlich renal ausgeschieden.

Elimination

Hydromorphen-Metaboliten wurden im Plasma, Urin und in humanen Hepatozyten-Test-Systemen festgestellt. Es gibt keine Hinweise, dass Hydromorphen *in vivo* durch das Cytochrom-P450-Enzymsystem metabolisiert wird. *In vitro* hemmt Hydromorphen mit einer $IC_{50} > 50 \mu M$ nur geringfügig die rekombinanten CYP-Isoformen, einschließlich CYP1A2, 2A6, 2C8, 2D6 und 3A4. Es ist deshalb nicht zu erwarten, dass Hydromorphen den Metabolismus von anderen Arzneistoffen, die durch diese CYP-Isoformen metabolisiert werden, inhibiert.

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

Bei Ratten, die oral Hydromorphen-Dosen von 5 mg/kg/Tag erhielten ($30 \text{ mg/m}^2/\text{Tag}$, was 1,4fach höher ist, als die für den Menschen auf Basis der Körperoberfläche zu erwartende Dosis), wurden keine Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität oder die Eigenschaften der Spermien beobachtet.

Hydromorphen, welches oral während der Hauptentwicklungszeit der Organe gegeben wurde, war weder in schwangeren Ratten noch Kaninchen teratogen. Eine Beeinträchtigung der fetalen Entwicklung ergab sich in Kaninchen bei einer Dosis von 50 mg/kg (der No-Effect-Level für Entwicklungsparameter lag bei einer Dosis von 25 mg/kg oder 380 mg/m^2 bei einer Exposition mit der Wirksubstanz (AUC), die ungefähr 4fach über der für den Menschen zu erwartenden liegt). Bei Ratten, die oral mit Hydromorphen-Dosen bis zu 10 mg/kg (308 mg/m^2 mit einer AUC, die ungefähr 1,8fach über der für den Menschen zu erwartenden liegt) behandelt wurden, wurden keine Anzeichen für fetale Toxizität beobachtet.

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

Eine prä- und postnatale Studie an Ratten zeigte eine erhöhte Mortalität von Rattenjungen und eine reduzierte Zunahme ihres Körpergewichts in der frühen postnatalen Phase bei Hydromorphen 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

Langzeitstudien zur Kanzerogenität wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:

Zucker-Stärke-Pellets
Ascorbinsäure
Hypromellose
Ethylcellulose
Hyprolose
Dibutyldecandioat

Kapselhülle:

Hypromellose
Titandioxid (E 171)

Hydromorphen-HCl AbZ Hartkapseln, retardiert



Farbstoffe in der Kapselhülle:

Hydromorphen-HCl AbZ 4 mg Hartkapseln, retardiert:

Eisen-(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)

Hydromorphen-HCl AbZ 8 mg Hartkapseln, retardiert:

Eisen-(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)

Hydromorphen-HCl AbZ 16 mg Hartkapseln, retardiert:

Eisen-(III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Blisterpackung:

3 Jahre

Flasche:

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Blisterpackung:

Nicht über 25 °C lagern.

Flasche:

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Kindergesicherte Aluminium/PVC-PVDC-Blisterpackungen

HDPE-Flaschen mit kindergesicherten PP-Schraubdeckeln, die eine Kapsel mit Silicagel (Trocknungsmittel) enthalten.

Packungsgrößen:

20, 50 und 100 Hartkapseln, retardiert in Blisterpackungen oder 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

AbZ-Pharma GmbH

Graf-Arco-Str. 3

89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Hydromorphen-HCl AbZ 4 mg Hartkapseln, retardiert

84811.00.00

Hydromorphen-HCl AbZ 8 mg Hartkapseln, retardiert

84812.00.00

Hydromorphon-HCl AbZ Hartkapseln, retardiert



Hydromorphon-HCl AbZ 16 mg Hartkapseln, retardiert
84813.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 9. September 2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 9. März 2016

10. STAND DER INFORMATION

September 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel