

Hydromorphen-ratiopharm® Retardtabletten

ratiopharm

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Hydromorphen-ratiopharm® 4 mg Retardtabletten

Hydromorphen-ratiopharm® 8 mg Retardtabletten

Hydromorphen-ratiopharm® 16 mg Retardtabletten

Hydromorphen-ratiopharm® 24 mg Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

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

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

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

Hydromorphen-ratiopharm® 4 mg Retardtabletten

Weisse, runde, bikonvexe Tabletten mit einer Bruchkerbe auf beiden Seiten.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Hydromorphen-ratiopharm® 8 mg Retardtabletten

Pinkfarbene, längliche, bikonvexe Tabletten mit einer Bruchkerbe auf beiden Seiten.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Hydromorphen-ratiopharm® 16 mg Retardtabletten

Gelbe, längliche, bikonvexe Tabletten mit einer Bruchkerbe auf beiden Seiten.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Hydromorphen-ratiopharm® 24 mg Retardtabletten

Weisse, 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.

Hydromorphen-ratiopharm® wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung muss der Stärke der Schmerzen und dem individuellen Ansprechen des Patienten angepasst werden.

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

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

Hydromorphen-ratiopharm® Retardtabletten

ratiopharm

Erwachsene und Jugendliche (über 12 Jahre)

Die Anfangsdosis *Hydromorphen-ratiopharm®* beträgt im Allgemeinen 4 mg alle 12 Stunden.

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

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

Hydromorphen-ratiopharm® sollte mit einem Zeitintervall von 12 Stunden eingenommen werden.

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

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

Behandlungsziele und Abbruch

Vor Einleitung der Behandlung mit *Hydromorphen-ratiopharm®* 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.

Umwstellung von Patienten von parenteraler Anwendung zu einer oralen Einnahme von Hydromorphen

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 unter 12 Jahren

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vorsicht bei der Anwendung von Hydromorphen ist geboten bei:

- älteren und geschwächten Patienten

Hydromorphen-ratiopharm® Retardtabletten

ratiopharm

- schwer beeinträchtigter Atemfunktion
- Schlaf-Apnoe
- gleichzeitiger Anwendung von anderen zentraleldämpfend 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 Schlafapnoe einher (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit zentraler Schlafapnoe sollte eine Verringerung der Opioidgesamtosis in Betracht gezogen werden.

Risiken einer gleichzeitige Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel

Die gleichzeitige Anwendung von Hydromorphen 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 Hydromorphen 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.

Opiidgebrauchsstörung (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-ratiopharm®* kann zu einer Opiidgebrauchsstörung führen. Eine höhere Dosis und längere Dauer der Opioidbehandlung können das Risiko erhöhen, eine Opiidgebrauchsstörung zu entwickeln. Durch Missbrauch oder absichtliche Falschanwendung von *Hydromorphen-ratiopharm®* kann es zu einer Überdosierung und/oder zum Tod kommen. Das Risiko, eine Opiidgebrauchsstörung 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-ratiopharm®* 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 Opiidgebrauchsstörung aufgeklärt werden. Den Patienten sollte geraten werden, sich bei Auftreten dieser Anzeichen mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen.

Die Patienten müssen auf Anzeichen eines Suchtverhaltens (drug-seeking behaviour) überwacht werden (z. B. zu frühes Nachfragen nach Folgerezepeten). 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.

Hydromorphen-ratiopharm® Retardtabletten

ratiopharm

Therapieende

Nach abruptem Absetzen 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 eines Entzugssyndroms zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.2).

Verabreichung des Arzneimittels

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

Alkohol

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

Paralytischer Ileus

Hydromorphen 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 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 Hydromorphen 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 Hydromorphen mehr erhalten. Falls eine Weiterbehandlung mit Hydromorphen indiziert ist, sollte die Dosierung nach dem Eingriff den neuen Erfordernissen entsprechend eingestellt werden.

Beibehaltung der Therapie

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

Hydromorphen-ratiopharm® 8, 16 und 24 mg ist nicht für eine initiale Opioid-Therapie geeignet. Höhere Dosierungen von Hydromorphen-ratiopharm® (8, 16 und 24 mg) sollten nur bei Patienten angewendet werden, bei denen trotz chronischer Schmerzbehandlung mit niedrigeren Hydromorphen-Dosen (2 mg und 4 mg) oder anderen vergleichbar starken Analgetika, keine ausreichende Schmerzlinderung mehr erreicht werden kann.

Endokrines System

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

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

Gastrointestinaltrakt sowie Leber und Gallenwege

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

Opiode können Krämpfe der Gallenwege induzieren.

Hyperalgesie

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

Doping

Die Anwendung von Hydromorphen-ratiopharm® kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Sonstige Bestandteile

Natrium

Hydromorphen-ratiopharm® enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Retardtablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Hydromorphen-ratiopharm® Retardtabletten

ratiopharm

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Zentralnervensystem (ZNS)

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).

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

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

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

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

Wie andere Opioid-Analgetika kann Hydromorphen die Wirkung von Muskelrelaxantien verstärken und zu einer ausgeprägten Atemdepression führen.

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Hydromorphen-ratiopharm® wird während der Schwangerschaft und bei stillenden Müttern nicht empfohlen.

Schwangerschaft

Es liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangerschaften vor.

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

Hydromorphen 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 Hydromorphen während der Schwangerschaft kann zu einem Entzugssyndrom beim Neugeborenen führen.

Stillzeit

Es liegen keine Daten über die Anwendung von Hydromorphen während der Stillzeit vor. Hydromorphen-ratiopharm® sollte daher bei stillenden Müttern nicht angewendet werden, andernfalls sollte das Stillen beendet werden.

Fertilität

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

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

Hydromorphen-ratiopharm® kann die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Dies ist insbesondere zu Beginn einer Hydromorphen-Therapie, nach Dosiserhöhung oder Präparatewechsel sowie bei einer Kombination von Hydromorphen 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

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Hydromorphen-ratiopharm® Retardtabletten**ratiopharm**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)

	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems					Anaphylaktische Reaktionen, Überempfindlichkeit (einschließlich Schwel-lungen im Bereich des Oropharynx)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Appetitabnahme			
Psychiatrische Erkrankungen		Angstzustände, Verwirrtheit, Schlaflosigkeit	Agitiertheit, Depression, euphorische Stimmung, Halluzinationen, Albträume, verminderte Libido		Abhängigkeit (siehe Abschnitt 4.4), Dysphorie
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel, Somnolenz	Kopfschmerzen	Tremor, Myoklonus, Parästhesie	Lethargie, Sedierung	Krampfanfälle, Dyskinesie, Hyperalgesie (s. Abschnitt 4.4), Schlaf-Apnoe-Syndrom, Zentrales Schlafapnoe-Syndrom
Augenerkrankungen			Sehstörungen wie verschwommenes Sehen		Miosis
Herzerkrankungen				Tachykardie, Bradykardie, Palpitationen	
Gefäßerkrankungen			Hypotonie		Hitzegefühl
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Dyspnoe	Atemdepression, Bronchospasmus	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Obstipation, Übelkeit	Bauchschmerzen, Mundtrockenheit, Erbrechen	Diarrhoe, Dyspepsie, Geschmacksstörungen		paralytischer Ileus
Leber- und Gallenerkrankungen			Erhöhung leberspezifischer Enzyme	Erhöhung von Pankreasenzymen	Gallenkoliken
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Pruritus, Schwitzen	Hautausschlag	Rötung des Gesichts	Urtikaria
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		verstärkter Harndrang	Harnverhalten		

Hydromorphen-ratiopharm® Retardtabletten

ratiopharm

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Erektionsstörungen		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie	Entzugserscheinungen*, Ermüdung, Unwohlsein, periphere Ödeme		Toleranz, Arzneimittelentzugs-syndrom beim Neugeborenen

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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Arzneimittelabhängigkeit

Die wiederholte Anwendung von *Hydromorphen-ratiopharm®* 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 einer Überdosierung

Anzeichen und Symptome einer Hydromorphen-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.

Toxische Leukoenzephalopathie wurde bei Überdosierung von Hydromorphen beobachtet.

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 hydromorphen-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 Hydromorphen sollte eine Magenspülung in Erwägung gezogen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Hydromorphen ist ein μ -selektiver, reiner Opioidagonist. Hydromorphen und verwandte Opioide 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.

Hydromorphen-ratiopharm® Retardtabletten

ratiopharm

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

Verteilung

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

Biotransformation

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

Elimination

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Reproduktions- und Entwicklungstoxikologie

Bei Ratten, die orale Hydromorphon-Dosen von bis zu 5 mg/kg/Tag ($30 \text{ mg/m}^2/\text{Tag}$ bzw. das 1,4-fache der nach Körperoberfläche errechneten, erwarteten Dosis für den Menschen) erhielten, sind keine Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität oder die Eigenschaften der Spermien beobachtet worden.

Hydromorphon erwies sich weder bei trächtigen Ratten noch bei Kaninchen, denen orale Dosen während der Hauptperiode der Organentwicklung verabreicht wurden, als teratogen. Eine Beeinträchtigung der fetalen Entwicklung war bei Kaninchen bei 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^2 bei einer Wirkstoffexposition (AUC), die ungefähr das 4-fache der beim Menschen zu erwartenden beträgt). Bei Ratten, die oral mit Hydromorphon in Dosen von bis zu 10 mg/kg (308 mg/m^2 mit einer AUC, die ungefähr das 1,8-fache der für den Menschen zu erwartenden beträgt), behandelt wurden, wurden keine Hinweise auf fetale Toxizität beobachtet.

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

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

Kanzerogenität

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

Langzeitstudien zur Kanzerogenität wurden nicht durchgeführt.

Hydromorphon-ratiopharm® Retardtabletten

ratiopharm

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose
Hypromellose
Ethylcellulose
Hyprolose
Propylenglycol
Talcum
Carmellose-Natrium (Ph.Eur.)
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
Hochdisperses Siliciumdioxid

Filmüberzug:

Hypromellose
Macrogol 6000
Talcum
Titandioxid (E 171)

Zusätzlich:

Hydromorphon-ratiopharm® 8 mg

Eisen-(III)-oxid (E 172)

Hydromorphon-ratiopharm® 16 mg

Eisen-(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 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-Blisterpackungen

Packungsgrößen:

20, 50 und 100 Retardtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

Hydromorphon-ratiopharm[®] Retardtabletten

ratiopharm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Hydromorphon-ratiopharm® 4 mg

76821.00.00

Hydromorphon-ratiopharm® 8 mg

76822.00.00

Hydromorphon-ratiopharm® 16 mg

76823.00.00

Hydromorphon-ratiopharm® 24 mg

76824.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 26. Januar 2010

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 4. November 2014

10. STAND DER INFORMATION

September 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel