STADAPHARM Hydromorphon-STADA®

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 Retardtablette enthält 4 mg Hydromorphonhydrochlorid entsprechend 3,55 mg Hydromorphon.

Hydromorphon-STADA® 8 mg Retardtabletten
Jede Retardtablette enthält 8 mg Hydromorphonhydrochlorid entsprechend 7,09 mg Hydromorphon.

Hydromorphon-STADA® 16 mg Retardtabletten
Jede Retardtablette enthält 16 mg Hydromorphonhydrochlorid entsprechend 14,19 mg Hydromorphon.

Hydromorphon-STADA® 24 mg Retardtabletten
Jede Retardtablette enthält 24 mg Hydromorphonhydrochlorid entsprechend 21,28 mg Hydromorphon.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Retardtablette

Hydromorphon-STADA® 4 mg Retardtabletten
Weiße bis fast weiße, runde, bikonvexe Retardtablette mit beidseitiger Bruchkerbe.
Die Retardtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Hydromorphon-STADA® 8 mg Retardtabletten
Rosa, oblonge, bikonvexe Retardtablette mit beidseitiger Bruchkerbe.
Die Retardtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Hydromorphon-STADA® 16 mg Retardtabletten
Hellgelbe, oblonge, bikonvexe Retardtablette mit beidseitiger Bruchkerbe.
Die Retardtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Hydromorphon-STADA® 24 mg Retardtabletten
Weiße bis fast weiße, oblonge, bikonvexe Retardtablette mit beidseitiger Bruchkerbe.
Die Retardtablette kann in gleiche Dosen 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® 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 Jahren
Die Anfangsdosis von Hydromorphon-STADA® beträgt im Allgemeinen 4 mg alle 12 Stunden.
Die Dosis kann abhängig von der akzeptablen Schmerzlinderung vorsichtig titriert werden.

Bei Patienten, die regelmäßig mit Opioiden behandelt werden, kann eine höhere Anfangsdosis von Hydromorphon-STADA® 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.

Dauer der Anwendung
Hydromorphon-STADA® 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 Entzugssymptomen 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
Bei älteren Patienten kann eventuell mit einer geringeren Dosierung als bei 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 Jahren
Hydromorphon-STADA® wird für die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren nicht empfohlen, da bei Kindern keine ausreichend dokumentierten Erfahrungen vorliegen.

Art der Anwendung
Zum Einnehmen.

Die Retardtabletten sind unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit zu schlucken und dürfen nicht zerkaut, 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 und/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.

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 die bedeutsamste Gefährdung einer Opioidüberdosierung.

Schlafbezogene Atemstörungen
Opioide 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 verwandten Arzneimitteln

- Die gleichzeitige Anwendung von Hydromorphon-STADA® und sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten 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® 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.

Opioid-Toleranz, physische Abhängigkeit und Entzugserscheinungen
Bei längerfristiger Anwendung von Hydromorphon kann es zur Entwicklung einer Toleranz mit der Notwendigkeit höherer Dosen zum Erzielen des erwünschten analgetischen Effektes kommen. Eine Kreuztoleranz zu anderen Opioiden kann bestehen. Die chronische Anwendung von Hydromorphon kann zu physischer Abhängigkeit führen, und bei abrupter Beendigung der Therapie kann ein Entzugssyndrom auftreten. Wenn die Therapie mit Hydromorphon nicht mehr länger erforderlich ist, kann es ratsam sein, die Tagesdosis allmählich zu reduzieren, um das Auftreten der Symptome 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® 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® können vermehrt Nebenwirkungen von Hydromorphon-STADA® auftreten. Die gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden.

Parenteraler Missbrauch
Hydromorphon-STADA® ist nur für die orale Anwendung bestimmt. Eine missbräuchliche parenterale Verabreichung von Hydromorphon-STADA® kann zu schwerwiegenden, potenziell letalen unerwünschten Ereignissen führen.

Paralytischer Ileus
Hydromorphon-STADA® 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
Bei einer Hyperalgesie, die insbesondere bei hoher Dosierung auftreten kann, wird eine weitere Dosiserhöhung von Hydromorphon-STADA® zu keiner weiteren Schmerzreduktion führen. Eine Dosisreduktion oder der Wechsel zu einem anderen Opioid kann dann erforderlich werden.

Operationen und andere schmerzlindernde Therapien
Hydromorphon-STADA® 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 Hydromorphon-STADA® – insbesondere nach 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 Hydromorphon mehr erhalten. Falls eine Weiterbehandlung mit Hydromorphon-STADA® indiziert ist, sollte die Dosierung nach dem Eingriff den neuen Erfordernissen entsprechend eingestellt werden.

Wechsel von Hydromorphon-STADA® auf andere Opioidanalgetika
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 ein anderes Opioid umgestellt werden sollten. Andernfalls ist eine kontinuierliche analgetische Wirkung nicht gewährleistet.

Andere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Hydromorphon-STADA® 8 mg, -16 mg und -24 mg ist nicht für eine initiale Opioid-Therapie geeignet. Die höheren Wirkstärken von Hydromorphon-STADA® (8 mg, 16 mg und 24 mg) dürfen nur bei Patienten angewendet werden, bei denen im Rahmen einer langfristigen Schmerzbehandlung mit niedriger dosierten Hydromorphon-Präparaten (2 mg und 4 mg) oder anderen vergleichbar starken Schmerzmitteln keine ausreichende Schmerzlinderung mehr erreicht werden kann.

Bei bestehender Nebennierenrindeninsuffizienz sollten die Plasmacortisolkonzentration kontrolliert und ggf. Corticoide 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 Cortisol 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/zerstoßen werden. Die Anwendung zerkauter oder zermahlener/zerstoßener Tabletten führt zu einer schnellen Freisetzung und zur Resorption einer möglicherweise letalen Dosis von Hydromorphon (siehe Abschnitt 4.9).

Auswirkungen bei Fehlgebrauch zu Dopingzwecken
Die Anwendung von Hydromorphon-STADA® kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Sonstige Bestandteile
Hydromorphon-STADA® 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

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 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 verstärken; eine gleichzeitige Anwendung ist zu vermeiden.

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

Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer) können bei gleichzeitiger Anwendung mit Opioiden entweder stimulierend oder hemmend auf das ZNS wirken oder zu einer Hypotonie oder Hypertonie führen. Hydromorphon-STADA® ist bei gleichzeitiger Therapie mit MAO-Hemmern kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Ebenso wie andere Opioide kann Hydromorphon-STADA® die neuromuskuläre Blockadewirkung von **Muskelrelaxantien** erhöhen und zu einer verstärkten Atemdepression führen.

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Hydromorphon-STADA® wird während der Schwangerschaft und Stillzeit nicht empfohlen.

Schwangerschaft
Für die Anwendung von Hydromorphon 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 Hydromorphon-STADA® 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 zu einem Entzugssyndrom beim Neugeborenen führen.

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

Stillzeit
Hydromorphon wird in geringen Mengen in die Muttermilch sezerniert. Hydromorphon-STADA® sollte deshalb während der Stillzeit nicht eingenommen werden. Wenn die Einnahme erforderlich ist, 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 beim Zusammenwirken von Hydromorphon mit Alkohol oder anderen 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.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben 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
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, 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: Hitzegefühl.

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, Diarrhö, 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.
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 gastrointestinalen Symptomen 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 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
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, feuchtkalte Haut, Bradykardie und Hypotonie. Es kann zu einer Aspirationspneumonie kommen. Massive Vergiftungen können Atemstillstand, Kreislaufversagen, Herzstillstand und den Tod hervorrufen.

Therapie der Intoxikation
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-STADA® sollte eine Magenspülung in Erwägung gezogen werden.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Hydromorphon ist ein μ-selektiver, reiner Opioid-Agonist. Hydromorphon 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.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Verteilung
Hydromorphon wird im Gastrointestinaltrakt resorbiert und unterliegt einer präsystemischen Elimination; dies führt zu einer oralen Bioverfügbarkeit von etwa 32% (Bereich 17 – 62%). 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 ± 0,23 l/kg); dies weist auf eine deutliche Aufnahme ins Gewebe hin.

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 μM 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
Bei Ratten, die orale Hydromorphon-Dosen von 5 mg/kg/Tag (30 mg/m²/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 bei Dosierungen, 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 die Entwicklung lag bei einer Dosis von 25 mg/kg oder 380 mg/m² 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/m² mit einer AUC, die ungefähr das 1,8-Fache der für den Menschen erwarteten 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.

Peripartal und postpartal stieg die Mortalität von Rattenjungen (F1) bei 2 und 5 mg/kg/Tag an und das Körpergewicht war während der Stillperiode reduziert. Es wurden keine klinischen Befunde oder Befunde nach Autopsie beobachtet, 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-Assay.

Außerdem war Hydromorphon im Maus-Lymphom-Test ohne exogene Metabolisierung (S9) ebenfalls nicht mutagen. Unter den Bedingungen 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: Carmellose-Natrium (Ph.Eur.) (E 466), Mikrokristalline Cellulose (E 460a), Ethylcellulose, Hyprolose (E 463), Hypromellose (E 464), Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich] (E 470b), Propylenglycol (E 1520), Hochdisperses Siliciumdioxid (E 551), Talkum (E 553b).

Filmüberzug: Hypromellose (E 464), Macrogol 6000 (E 1521), Talkum (E 553b), Titandioxid (E 171).

Zusätzlich für Hydromorphon-STADA® 8 mg Retardtabletten:
Eisen-(III)-oxid (E 172).

Zusätzlich für Hydromorphon-STADA® 16 mg Retardtabletten:
Eisen-(III)-hydroxid-oxid × H_2O (E 172).

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.

Originalpackung mit 20, 50, 60 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 Zulassungen

STADAPHARM GmbH
Stadastraße 2-18
61118 Bad Vilbel
Telefon: 06101 603-0
Telefax: 06101 603-3888
Internet: www.stadapharm.de

8. Zulassungsnummern

77417.00.00
77418.00.00
77419.00.00
77420.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
26. Januar 2010

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
30. November 2014

10. Stand der Information

März 2023

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin