

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Hydromorphon STADA® 1,3 mg Hartkapseln
Hydromorphon STADA® 2,6 mg Hartkapseln

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung***Hydromorphon STADA® 1,3 mg Hartkapseln***

Jede Hartkapsel enthält 1,3 mg Hydromorphonhydrochlorid (entsprechend 1,16 mg Hydromorphon).

Hydromorphon STADA® 2,6 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 2,6 mg Hydromorphonhydrochlorid (entsprechend 2,32 mg Hydromorphon).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Hydromorphon STADA® 1,3 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 50,43 mg Lactose und 0,0052 mg Allurarot-Aluminium-Komplex.

Hydromorphon STADA® 2,6 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 100,85 mg Lactose und 0,0672 mg Allurarot-Aluminium-Komplex.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Hartkapsel

Hydromorphon STADA® 1,3 mg Hartkapseln

Gelatine-Hartkapseln Nr. 4 mit weißem Unterteil und orangefarbenem Oberteil, die weißes bis gebrochen-weißes Granulat enthalten.

Hydromorphon STADA® 2,6 mg Hartkapseln

Gelatine-Hartkapseln Nr. 3 mit rot-orangefarbenem Unterteil und rot-orangefarbenem Oberteil, die weißes bis gebrochen-weißes Granulat enthalten.

4. Klinische Angaben**4.1 Anwendungsgebiete**

Zur Linderung starker Schmerzen.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung***Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren***

Die Dosierung hängt ab von der Stärke der Schmerzen und dem vorangegangenen Analgetikabedarf des Patienten. Die Wirksamkeit von 1,3 mg Hydromorphonhydrochlorid entspricht der von 10 mg oral gegebenem Morphinsulfat. Die Wirksamkeit von 2,6 mg Hydromorphonhydrochlorid entspricht der von 20 mg oral gegebenem Morphinsulfat. Es sind Kapseln in den Stärken 1,3 mg und 2,6 mg erhältlich. Die Behandlung sollte normalerweise mit einer Dosierung von 1,3 mg oder 2,6 mg Hydromorphonhydrochlorid alle 4 Stunden begonnen werden. Zunehmende Schmerzen machen höhere Hydromorphon-Dosierungen erforderlich. Um die

gewünschte Schmerzlinderung zu erzielen, werden 1,3 mg oder 2,6 mg Kapseln allein oder in Kombination mit retardiert freisetzenden Hydromorphon-haltigen Arzneimitteln angewendet.

Ältere Patienten

Wie bei Erwachsenen sollte bei älteren Patienten die Dosis von Hydromorphon STADA® Kapseln schrittweise gesteigert werden, bis eine angemessene Analgesie erreicht ist. Eventuell können bei älteren Menschen bereits niedrigere Dosen zur Schmerzstillung ausreichend sein.

Kinder und Jugendliche

Hydromorphon STADA® Kapseln werden für Kinder unter 12 Jahren nicht empfohlen.

Patienten mit Nieren- und/oder Leberfunktionsstörungen

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Kapseln können im Ganzen geschluckt oder sie können geöffnet und ihr Inhalt auf kalte, weiche Nahrung gestreut 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,
- paralytischer Ileus,
- akutes Abdomen,
- Koma,
- gleichzeitige Gabe von Monoaminoxidasehemmern oder wenn diese innerhalb der letzten 14 Tage abgesetzt wurden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine Atemdepression ist das Hauptrisiko einer Opioidüberdosierung.

Vorsicht bei der Anwendung von Hydromorphon ist geboten bei:

- 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),
- chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung,
- verminderter Atemreserve,
- psychischer Abhängigkeit (Arzneimittelsucht), Missbrauchsprofil und Vorgesichte von Drogen- und/oder Alkoholmissbrauch (siehe unten),
- älteren und geschwächten Patienten,
- Kopfverletzungen, Hirnverletzungen (intrakranielle Läsionen) oder erhöhtem Hirndruck, Bewusstseinsstörungen unklaren Ursprungs (wegen des Risikos eines erhöhten Hirndrucks durch Opiode),
- Hypotonie bei Hypovolämie,

- Pankreatitis,
- Hypothyreose,
- toxischer Psychose,
- Prostatahypertrophie,
- Gallenwegserkrankungen,
- Gallen- oder Nierenkolik,
- Nebennierenrindeninsuffizienz (z.B. Morbus Addison),
- schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion,
- schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion,
- Alkoholismus,
- Delirium tremens,
- Krampfleiden,
- bestehende Obstipation,
- obstruktiven oder entzündlichen Darmerkrankungen.

Bei Patienten, bei denen Vorsicht geboten ist, kann eine niedrigere Dosierung ratsam sein.

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 Opioidgesamtdosis in Betracht gezogen werden.

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

Die gleichzeitige Anwendung von Hydromorphon und sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder vergleichbaren Arzneimitteln kann zu tiefer Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verordnung mit diesen sedierenden Arzneimitteln nur bei den Patienten angebracht, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn dennoch eine gleichzeitige Verordnung von Hydromorphon-Kapseln zusammen mit Sedativa für notwendig erachtet wird, sollte die niedrigste wirksame Dosis angewendet werden und die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein.

Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Atemdepression und Sedierung überwacht werden. In diesem Zusammenhang wird dringend empfohlen, Patienten und ihre Bezugspersonen über diese Symptome zu informieren (siehe Abschnitt 4.5).

Toleranz, körperliche Abhängigkeit und Entzug

Bei längerfristiger Anwendung von Hydromorphon kann es zur Entwicklung einer Toleranz mit der Notwendigkeit höherer Dosen zum Erzielen des erwünschten analgetischen Effektes kommen. Es kann eine Kreuztoleranz zu anderen Opioiden 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

Hydromorphon STADA® 1,3 mg /-2,6 mg Hartkapseln

STADAPHARM

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-Kapseln 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 Folge Rezepten). 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.

Psychische Abhängigkeit [Sucht], Missbrauchsprofil und Vorgeschichte von Drogen- und/oder Alkoholmissbrauch

Hydromorphon-Kapseln sind für die orale Einnahme bestimmt. Eine missbräuchliche parenterale Anwendung von oralen Darreichungsformen kann zu schwerwiegenden, potenziell letalen unerwünschten Ereignissen führen.

Hydromorphon sollte nicht angewendet werden, wenn die Möglichkeit besteht, dass ein paralytischer Ileus auftritt. Sollte ein paralytischer Ileus vermutet werden oder während der Behandlung auftreten, so muss die Behandlung mit Hydromorphon sofort abgebrochen werden.

Hydromorphon STADA® sollte präoperativ und in den ersten 24 Stunden nach einer Operation nur vorsichtig angewendet werden. Danach sollte es insbesondere nach abdominalen Eingriffen mit Vorsicht angewendet werden.

Patienten, die einer zusätzlichen Schmerztherapie (z.B. Operation, Plexusblockade) unterzogen werden, sollten vier Stunden vor dem Eingriff kein Hydromorphon mehr erhalten. Falls eine Weiterbehandlung mit Hydromorphon indiziert ist, sollte die Dosierung postoperativ den neuen Erfordernissen entsprechend eingestellt werden.

Es ist zu beachten, dass Patienten nach erfolgter Einstellung 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.

Opiode wie Hydromorphon können die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-

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

Die Behandlung von Patienten mit vorbestehender Obstipation sollte mit Vorsicht erfolgen. Eventuell kommt eine angepasste abführende Behandlung in Betracht.

Hyperalgesie, die nicht auf eine weitere Dosiserhöhung von Hydromorphon anspricht, kann insbesondere bei hoher Dosierung auftreten. Eine Dosisreduktion oder der Wechsel zu einem anderen Opioid kann erforderlich sein.

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

Sonstige Bestandteile

Lactose: Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glukose-Galactose-Malabsorption sollten Hydromorphon STADA® nicht einnehmen.

Allurarot-Aluminium-Komplex kann allergische Reaktionen hervorrufen.

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 andere Opiode, Anxiolytika, Hypnotika und Sedativa (einschließlich Benzodiazepinen), Antipsychotika, Anästhetika (z.B. Barbiturate), Antidepressiva, Antiemetika, 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.

Die gleichzeitige Anwendung von Hydromorphon und Monoaminoxidasehemmern oder die Gabe von Hydromorphon innerhalb von 14 Tagen nach Absetzen von Monoaminoxidasehemmern ist zu vermeiden.

Gezielte Studien zu Wechselwirkungen von Hydromorphon STADA® mit anderen Wirkstoffen sind nicht durchgeführt worden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Die Anwendung von Hydromorphon STADA® während der Schwangerschaft und Stillzeit wird nicht empfohlen.

Schwangerschaft

Es sind keine klinischen Daten zur Anwendung beim Menschen während der Schwangerschaft verfügbar.

Tierexperimentelle Studien zeigten keine teratogenen Wirkungen bei Dosen, die zu einer Wirkstoffexposition führen, die über der beim Menschen erwarteten Exposition liegt (siehe Abschnitt 5.3).

Hydromorphon-Kapseln sollten während der Schwangerschaft und während der Geburt wegen verminderter Uteruskontraktilität und der Gefahr einer Atemdepression beim Neugeborenen nicht eingenommen werden. Eine chronische Einnahme von Hydromorphon während der Schwangerschaft kann zu einem Entzugssyndrom beim Neugeborenen führen.

Stillzeit

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Hydromorphon während der Stillzeit vor. Deshalb sollten Hydromorphon-Kapseln von stillenden Müttern nicht eingenommen werden; wenn die Einnahme erforderlich ist, sollte abgestillt werden.

Fertilität

Bei oraler Gabe von 5 mg/kg/Tag haben Tierstudien keine Auswirkungen auf die Fertilität und Reproduktionsfähigkeit gezeigt. Perinatale Toxizität war bei Ratten, die mit 2 und 5 mg/kg/Tag behandelt wurden, zu beobachten.

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

Hydromorphon kann die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Dies ist insbesondere zu Beginn einer Therapie mit Hydromorphon, nach Dosiserhöhung oder Präparatwechsel 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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle auf Seite 3

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

	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems					anaphylaktische Reaktionen, Überempfindlichkeit (einschließlich Schwellungen im Bereich des Oropharynx)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Appetitabnahme			
Psychiatrische Erkrankungen		Angstzustände, Verwirrtheit, Schlaflosigkeit	Agitiertheit, Depression, Euphorie, Halluzinationen, Alpträume	Aggression.	Abhängigkeit (siehe Abschnitt 4.4), Dysphorie
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel, Somnolenz	Kopfschmerzen	Tremor, Myoklonus, Parästhesie	Sedierung, Lethargie	Krampfanfälle, Dyskinesie, Hyperalgesie, Zentrales Schlafapnoe-Syndrom (siehe Abschnitt 4.4)
Augenerkrankungen			Sehstörung		Miosis
Herzerkrankungen				Bradykardie, Palpitationen, Tachykardie	
Gefäßerkrankungen			Hypotonie		Hitzegefühl
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Dyspnoe	Atemdepression, Bronchospasmus	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Obstipation, Übelkeit	Bauchschmerzen, Mundtrockenheit, Erbrechen	Dyspepsie, Diarrhoe, Geschmacksstörungen		paralytischer Ileus
Leber- und Gallenerkrankungen			Erhöhung leberspezifischer Enzyme	Erhöhung von Pankreasenzymen	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Pruritus, Schwitzen	Hautausschlag		Urtikaria
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		verstärkter Harn-drang	Harnverhalten		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			verminderte Libido, Erektionsstörungen		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie	Entzugerscheinungen*, Erschöpfung, Unwohlsein, periphere Ödeme		Toleranz, Arzneimittelentzugssyndrom beim Neugeborenen

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

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 Vergiftung und einer Überdosierung mit Hydromorphon sind Miosis, Bradykardie, Atemdepression, Hypotonie, fortschreitende Somnolenz bis hin zu Stupor und Koma sowie Aspirationspneumonie. In schwereren Fällen können Kreislaufversagen und vertieftes Koma unter Umständen mit letalem Ausgang auftreten.

Bei bewussten Patienten mit Atemstillstand sind Intubation und künstliche Beatmung erforderlich. Es sollten 0,8 mg Naloxon intravenös verabreicht werden. Gegebenenfalls ist die Gabe in Abständen von 2–3 Minuten zu wiederholen oder mittels einer Infusion von 2 mg in 500 ml

(0,004 mg/ml) Natriumchlorid-Lösung 9 mg/ml (0,9%) oder Glucose-Lösung 50 mg/ml (5%) zu verabreichen. Die Geschwindigkeit der Infusion sollte auf die zuvor verabreichte Bolus-Dosierung und die Reaktion des Patienten abgestimmt sein. Die Atmung ist gegebenenfalls mittels künstlicher Beatmung zu unterstützen. Der Flüssigkeitshaushalt und die Elektrolytspiegel sind aufrecht zu erhalten.

Engmaschige Überwachung (mindestens 24 Stunden) ist notwendig, da die Wirkung des Opioidantagonisten kürzer ist als die des Hydromorphons, so dass mit einem erneuten Auftreten der Überdosierungssymptome wie z.B. Ateminsuffizienz gerechnet werden muss.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Opiode; natürliche Opium-Alkaloide
ATC-Code: N02A A03

Wie Morphin ist Hydromorphon ein Opioidagonist ohne antagonistische Aktivität. Die pharmakologischen Wirkungen von Hydromorphon und Morphin unterscheiden sich nicht signifikant. Hydromorphon und verwandte Opiode wirken hauptsächlich auf das zentrale Nervensystem und den Darm. Seine therapeutische Wirkung ist vornehmlich analgetisch, anxiolytisch, antitussiv und sedativ. Darüber hinaus können Stimmungsschwankungen, Atemdepression, verminderte gastrointestinale Motilität, Übelkeit, Erbrechen und Veränderungen des endokrinen Systems und des autonomen Nervensystems auftreten.

Klinische Langzeituntersuchungen mit Hydromorphon liegen nicht vor.

Endokrines System

Siehe Abschnitt 4.4.

Leber- und Gallensystem

Opiode können Krämpfe der Gallenwege induzieren.

Hydromorphon STADA® 1,3 mg /-2,6 mg Hartkapseln

STADAPHARM

Andere pharmakologische Wirkungen

In-vitro-Tierstudien zeigen unterschiedliche Wirkungen von natürlichen Opioiden wie z.B. Morphine auf Komponenten des Immunsystems. Die klinische Bedeutung dieser Befunde ist nicht bekannt. Ob Hydromorphon als semisynthetisches Opioid immunologische Wirkungen ähnlich wie natürliche Opium-Alkaloide besitzt, ist nicht bekannt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Hydromorphon wird im Gastrointestinaltrakt resorbiert und unterliegt einer präsystemischen Elimination, was zu einer mittleren, oralen Bioverfügbarkeit von 32% (Streubreite 17–62%) führt.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung des Hydromorphons ist gering (<10%), wobei dieser Prozentsatz bis zu sehr hohen Plasmaspiegeln von ungefähr 80 ng/ml, die nur bei sehr hohen Hydromorphon-Dosen erreicht werden, konstant bleibt.

Biotransformation

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

Elimination

Hydromorphonmetaboliten wurden im Plasma, Urin und in humanen Hepatozyten-Test-Systemen gefunden. Es gibt keine Hinweise, dass Hydromorphon *in-vivo* durch das Cytochrom P 450 Enzymsystem metabolisiert wird. *In-vitro* hemmt Hydromorphon mit einer IC₅₀ >50 µM nur geringfügig die rekombinanten CYP-Isoformen, einschließlich CYP1A2, 2A6, 2C8, 2D6 und 3A4. Es ist deshalb nicht zu erwarten, dass Hydromorphon den Metabolismus von anderen Arzneistoffen, die durch diese CYP-Isoformen metabolisiert werden, inhibiert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Reproduktions- und Entwicklungstoxikologie

Bei Ratten, die orale Hydromorphon-Dosen von bis zu 5 mg/kg/Tag (30 mg/m²/Tag und damit 1,4-fach höher als die auf Basis der Körperoberfläche berechnete, erwartete Dosis für den Menschen) erhielten, wurden keine Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität oder die Eigenschaften der Spermien beobachtet.

Hydromorphon war weder bei trächtigen Ratten noch bei Kaninchen, denen orale Dosen während der Hauptperiode der Organentwicklung verabreicht wurden, teratogen. Eine Beeinträchtigung der fetalen Entwicklung war bei Kaninchen in einer Dosis von 50 mg/kg zu beobachten (als No-Effect-Level für die Entwicklung wurde eine Dosis

von 25 mg/kg oder 380 mg/m² etabliert, bei einer Wirkstoffexposition (AUC), die ungefähr um das 4-fache über der beim Menschen zu erwartenden liegt). Bei Ratten, die oral mit Hydromorphon-Dosen von bis zu 10 mg/kg (308 mg/m² mit einer AUC, die ungefähr 1,8-mal über der für den Menschen erwarteten liegt) behandelt wurden, wurde kein Hinweis auf fetale Toxizität beobachtet.

In der Literatur gibt es Belege für die teratogene Wirkung von Hydromorphon bei Mäusen und Hamstern.

Eine prä- und eine postnatale Studie an Ratten zeigte eine erhöhte Mortalität von Rattenbabys (F₁) bei einer Dosis von 2 und 5 mg/kg/Tag an und eine reduzierte Zunahme des Körpergewichts in der früheren postnatalen Phase, was mit der mütterlichen Intoxikation in Verbindung steht. Es wurden keine Auswirkungen auf die weitere Entwicklung oder Reproduktionsfähigkeit beobachtet.

Karzinogenität

Hydromorphon war in einem bakteriellen Mutationstest, im *in-vitro* Human-Lymphocyte-Chromosome-Aberration-Assay und im *in-vivo* Maus-Mikronukleus-Assay nicht genotoxisch. Positive Ergebnisse wurden jedoch im Maus-Lymphoma-Assay unter den Bedingungen metabolischer Aktivierung beobachtet. Ähnliche Befunde wurden für andere Opioidanalgetika berichtet.

Langzeitstudien zur Kanzerogenität wurden nicht durchgeführt.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Lactose
Mikrokristalline Cellulose
Maltodextrin
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]
Gereinigtes Wasser
Salzsäure 36%

Hydromorphon STADA® 1,3 mg Hartkapseln

Kapselhülle:

Gelatine
Titandioxid (E 171)
Chinolingelb (E 104)
Allurarot-Aluminium-Komplex (E 129)

Hydromorphon STADA® 2,6 mg Hartkapseln

Kapselhülle:

Gelatine
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E 172)
Allurarot-Aluminium-Komplex (E 129)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Kapseln aller Stärken sind in Blisterpackungen verpackt, bestehend aus:

- oPA/Al/PVC-Folie
- Aluminiumfolie oder
- Papier/Aluminiumfolie

Die Blister enthalten 10, 20, 30, 50, 100, 10 × 1, 20 × 1, 30 × 1, 50 × 1, 100 × 1 Kapseln.

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 Zulassung

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

8. Zulassungsnummern

7011769.00.00
7011771.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung

10. September 2024

10. Stand der Information

November 2024

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin