

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Hydromorphon-HEXAL 1,3 mg Hartkapseln

Hydromorphon-HEXAL 2,6 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Hydromorphon-HEXAL 1,3 mg

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

Hydromorphon-HEXAL 2,6 mg

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Hydromorphon-HEXAL 1,3 mg Hartkapseln

Orangefarbene, opake Hartgelatine kapsel mit einer Länge von 15,9 mm und einem Durchmesser von 5,57 mm und dem Aufdruck „1.3“.

Hydromorphon-HEXAL 2,6 mg Hartkapseln

Rote, opake Hartgelatine kapsel mit einer Länge von 15,9 mm und einem Durchmesser von 5,57 mm und dem Aufdruck „2.6“.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Linderung starker Schmerzen.

Hydromorphon-HEXAL ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahre

Die Dosierung ist abhängig von der Stärke der Schmerzen und dem bisherigen Bedarf des Patienten an Schmerzmitteln. Die Wirksamkeit von 1,3 mg Hydromorphonhydrochlorid entspricht der von 10 mg oral gegebenem Morphinsulfat. Die Behandlung beginnt gewöhnlich mit einer Dosis von 1,3 mg oder 2,6 mg Hydromorphonhydrochlorid alle 4 Stunden. Bei einer Zunahme des Schweregrads der Schmerzen ist eine höhere Dosis von Hydromorphon erforderlich. In diesem Fall werden schnell freisetzende Kapseln allein oder in Kombination mit Retardformulierungen von Hydromorphon angewendet, um die gewünschte Schmerzlinderung zu erzielen.

Dauer der Anwendung

Hydromorphon sollte nicht länger als nötig eingenommen werden. Wenn entsprechend Art und Schwere der Erkrankung eine Langzeitbehandlung erforderlich ist, sollte eine sorgfältige und regelmäßige Überprüfung sicherstellen, ob und in welchem Ausmaß die Behandlung fortzuführen ist.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten sollte zum Erreichen einer adäquaten Schmerzlinderung die Dosis mit Hydromorphon-HEXAL titriert werden. Es ist jedoch zu beachten, dass ältere Patienten möglicherweise eine geringere als die empfohlene Dosis für Erwachsene benötigen, um eine ausreichende Analgesie zu erzielen.

Patienten mit eingeschränkter Leber- und/oder Nierenfunktion

Diese Patienten benötigen möglicherweise eine niedrigere als die für Erwachsene empfohlene Dosis, um eine ausreichende Analgesie zu erzielen. Die Dosis sollte sorgfältig entsprechend der Analgesie eingestellt werden (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Hydromorphon-HEXAL wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren, da die Sicherheit und Wirksamkeit bisher noch nicht erwiesen sind.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Die Kapseln können entweder im Ganzen geschluckt oder geöffnet und der Inhalt auf eine kalte, weiche Speise 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
- Koma
- akutes Abdomen
- paralytischer Ileus
- gleichzeitige Gabe von Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmer) oder wenn diese innerhalb der letzten 2 Wochen 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
- Schlaf-Apnoe (siehe unten)
- gleichzeitiger Anwendung von anderen zentraldämpfend wirkenden Arzneimitteln (siehe unten und Abschnitt 4.5)
- Opioidtoleranz, 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
- Prostatahypertrophie
- Nebennierenrindeninsuffizienz (z. B. Morbus Addison)
- schwerer Beeinträchtigung der Nieren- oder Leberfunktion
- Alkoholismus
- Obstipation

Atemdepression

Eine Atemdepression ist das Hauptrisiko einer Opioidüberdosierung.

Schlafbezogene Atemstörungen

Opiode können schlafbezogene Atemstörungen, einschließlich zentraler Schlaf-Apnoe (ZSA) und schlafbedingter Hypoxämie, verursachen. Die Anwendung von Opioiden geht mit einer dosisabhängigen Erhöhung des Risikos für eine zentrale Schlaf-Apnoe einher. Opiode können auch eine Verschlimmerung einer bereits bestehenden Schlaf-Apnoe verursachen (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit zentraler Schlaf-Apnoe sollte eine Verringerung der Opioid-Gesamtdosis in Betracht gezogen werden.

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

Die gleichzeitige Anwendung von Hydromorphon-HEXAL 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-HEXAL 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).

Die gleichzeitige Einnahme von Alkohol und Hydromorphon kann die unerwünschten Wirkungen verstärken; die gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden.

Eine vorsichtige Anwendung wird auch empfohlen bei:

- opioidabhängigen Patienten
- Krampfleiden
- Delirium tremens
- Erkrankungen der Gallenwege
- Koliken der Gallenwege oder des Harnleiters
- obstruktiven oder entzündlichen Darmerkrankungen
- chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung
- verminderter Atemreserve

Bei allen oben genannten Patienten kann eine niedrigere Dosis ratsam sein.

Opioidtoleranz, Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit), physische Abhängigkeit und Entzugerscheinungen

Bei wiederholter Anwendung von Opioiden können sich Toleranz, eine physische und psychische Abhängigkeit sowie eine Opioidgebrauchsstörung entwickeln.

Missbrauch oder absichtliche Fehlanwendung von Hydromorphon 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.

Bei längerfristiger Anwendung von Hydromorphon kann es zur Entwicklung einer Toleranz mit der Notwendigkeit höherer Dosen zum Erzielen des erwünschten analgetischen Effekts 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 eines Entzugssyndroms zu vermeiden.

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

Wegen des höheren Ileusrisikos in der postoperativen Phase im Vergleich zu nicht operierten Patienten wird Hydromorphon präoperativ und in den ersten 24 Stunden postoperativ nicht empfohlen. Danach sollte Hydromorphon mit Vorsicht angewendet werden, insbesondere bei abdominalen Operationen.

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

Im Falle einer Hyperalgesie, die insbesondere bei hohen Dosen auftreten kann, führt eine weitere Erhöhung der Hydromorphon-Dosis nicht zu einer weiteren Schmerzlinderung. Eine Dosisreduktion oder ein Wechsel zu einem anderen Opioid kann dann erforderlich sein.

Im Falle einer Nebennierenrindeninsuffizienz sollten die Plasmakortisonspiegel kontrolliert und gegebenenfalls Kortikosteroide ergänzt werden.

Hydromorphon kann 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.

Opioide können Krämpfe der Gallenwege auslösen.

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

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

Doping

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Zentralnervensystem (ZNS)

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden zusammen mit sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten 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).

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

Alkohol kann die pharmakodynamischen Wirkungen von Hydromorphon verstärken; die gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden.

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 Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmer) kann eine stimulierende oder hemmende Wirkung auf das Zentralnervensystem haben oder eine Hypotonie oder Hypertonie auslösen. Die gleichzeitige Anwendung von Hydromorphon und MAO-Hemmern oder die Anwendung von Hydromorphon innerhalb von 14 Tagen nach Absetzen eines MAO-Hemmers ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Wie andere Opioid-Analgetika kann Hydromorphon die Wirkung neuromuskulärer Blocker verstärken und ein übermäßiges Maß an Atemdepression hervorrufen.

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Die Anwendung von Hydromorphon-HEXAL während der Schwangerschaft oder Stillzeit wird nicht empfohlen.

Schwangerschaft

Es liegen keine klinischen Daten zur Anwendung während der Schwangerschaft vor.

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

Hydromorphon-HEXAL sollte während der Schwangerschaft und während der Geburt wegen einer verminderten 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

Hydromorphon wird in geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden. Deshalb sollte Hydromorphon von stillenden Müttern nicht angewendet werden, anderenfalls 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 Hydromorphon-Therapie, nach Dosiserhöhung oder Wechsel des Arzneimittels sowie bei einer Kombination von Hydromorphon mit Alkohol oder anderen ZNS-dämpfenden Substanzen wahrscheinlich. Patienten, die stabil auf eine spezifische Dosis eingestellt sind, sind nicht unbedingt beeinträchtigt. Deshalb sollten Patienten mit ihrem behandelnden Arzt besprechen, ob sie ein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen dürfen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	(≥ 1/10)
Häufig	(≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten	(≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten	(< 1/10.000)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Tabellarische Auflistung unerwünschter Reaktionen

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems					Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich oropharyngealer Schwellung), anaphylaktische Reaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		verminderter Appetit			
Psychiatrische Erkrankungen		Angst, Verwirrtheit, Schlaflosigkeit	Agitiertheit, Depression, Euphorie, Halluzinationen, Alpträume	Aggression	Arzneimittelabhängigkeit (siehe Abschnitt 4.4), Dysphorie

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel, Somnolenz	Kopfschmerzen	Tremor, Myoklonus, Parästhesie	Sedierung, Lethargie	Krampfanfälle, Dyskinesie, Hyperalgesie (siehe Abschnitt 4.4), zentrales Schlaf-Apnoe-Syndrom
Augenerkrankungen			Sehstörung		Miosis
Herzerkrankungen				Tachykardie, Bradykardie, Palpitationen	
Gefäßerkrankungen			Hypotonie		Hitzegefühl
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Dyspnoe	Atem-depression, Broncho-spasmen	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Obstipation, Übelkeit	Bauchschmerzen, Mundtrockenheit, Erbrechen	Dyspepsie, Diarrhö, Geschmacksstörung		paralytischer Ileus
Leber- und Gallenerkrankungen			Erhöhung leberspezifischer Enzyme	Erhöhung von Pankreas-enzymen	Gallenkolik
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Pruritus, Hyperhidrosis	Ausschlag	Hitzegefühl im Gesicht	Urtikaria
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		verstärkter Harndrang	Harnverhalt		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			verminderte Libido, erektile Dysfunktion		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie	Entzugssyndrom*, Ermüdung, Unwohlsein, periphere Ödeme		Toleranz, Arzneimittel-entzugssyndrom beim Neugeborenen

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

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 Hydromorphon-Vergiftung und -Überdosierung sind durch Störungen wie "sich komisch fühlen", Konzentrationsmangel, Schläfrigkeit und Schwindelgefühl beim Aufstehen gekennzeichnet.

Weitere mögliche charakteristische Symptome einer Überdosierung sind Atemdepression (verringerte Atemfrequenz und/oder verringertes Atemzugvolumen, Cheyne-Stokes-Atmung, Zyanose), extreme Schläfrigkeit bis hin zu Stupor oder Koma, Miosis, Schlaffheit der Skelettmuskeln, feuchtkalte Haut, Bradykardie und Hypotonie. Es kann sich eine Aspirationspneumonie entwickeln.

Bei übermäßiger Intoxikation kann es zu Atemstillstand, Kreislaufversagen, Herzstillstand und Tod kommen.

Therapie einer Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung sollten der Kreislauf und die Atmung des Patienten engmaschig überwacht werden, und es müssen angemessene unterstützende Maßnahmen ergriffen werden. Ein spezifischer Opioid-Antagonist wie Naloxon kann die durch Hydromorphon ausgelösten Wirkungen aufheben. Es ist zu bedenken, dass die Dauer der Opioidwirkung länger sein kann als die von Naloxon, sodass es erneut zu einer Atemdepression kommen kann. Wenn große Mengen Hydromorphon eingenommen wurden, sollte eine Magenspülung in Betracht gezogen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetika, Opiode, natürliche Opium-Alkaloide
ATC-Code: N02AA03

Wirkmechanismus

Wie Morphin ist Hydromorphon ein My-selektiver, reiner Opioidagonist. Die pharmazeutischen Wirkungen von Hydromorphon und Morphin unterscheiden sich nicht signifikant. Hydromorphon und verwandte Opiode wirken hauptsächlich auf das zentrale Nervensystem und den Darm.

Pharmakodynamische Wirkungen

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Es gibt keine klinischen Langzeitstudien mit Hydromorphon Hartkapseln.

Endokrines System

Siehe Abschnitt 4.4.

Leber- und Gallensystem

Opiode können Krämpfe der Gallenwege induzieren.

Andere pharmakologische Effekte

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

Biotransformation und Elimination

Hydromorphon wird in der Leber metabolisiert und über den Urin überwiegend als konjugiertes Hydromorphon, Dihydroisomorphin und Dihydromorphin ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

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 errechnete, erwartete Dosis für den Menschen) erhielten, wurden keine Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität oder die Eigenschaften der Spermien beobachtet.

Hydromorphon, welches oral während der Hauptentwicklungszeit der Organe gegeben wurde, war weder in schwangeren Ratten noch in 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/m² mit einer Wirkstoffexposition [AUC], die ungefähr dem 4-fachen der beim Menschen zu erwartenden entspricht). 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 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 frühen postnatalen Phase, was mit der mütterlichen Intoxikation in Verbindung steht.

Es wurden keine Auswirkungen auf eine 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 Opioid-Analgetika berichtet.

Langzeitstudien zur Kanzerogenität wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

- mikrokristalline Cellulose
- Hypromellose
- Salzsäure (2,61 %) (zur pH-Wert-Einstellung)
- Propylgallat (Ph.Eur.)

Kapselhülle

- Gelatine
- Titandioxid (E 171)
- Eisen(III)-oxid (E 172)

zusätzlich für Hydromorphon-HEXAL 1,3 mg

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

Drucktinte

- Schellack
- Propylenglycol (E 1520)
- Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend



6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Hartkapseln sind in kindergesicherten Aluminium//PVC/PE/PVDC-Blisterpackungen verpackt, die in eine Faltschachtel eingeschoben sind.

Packungsgrößen: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 Hartkapseln

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-0
Telefax: (08024) 908-1290
E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Hydromorphon-HEXAL 1,3 mg
90942.00.00

Hydromorphon-HEXAL 2,6 mg
90943.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 10. März 2015

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19. Juni 2019

10. STAND DER INFORMATION

November 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel