

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**Hydromorphon-HCl-ratiopharm®
2 mg Hartkapseln, retardiert****Hydromorphon-HCl-ratiopharm®
4 mg Hartkapseln, retardiert****Hydromorphon-HCl-ratiopharm®
8 mg Hartkapseln, retardiert****Hydromorphon-HCl-ratiopharm®
16 mg Hartkapseln, retardiert****Hydromorphon-HCl-ratiopharm®
24 mg Hartkapseln, retardiert****2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE
ZUSAMMENSETZUNG****Hydromorphon-HCl-ratiopharm® 2 mg**
Jede Hartkapsel, retardiert enthält 2 mg Hydromorphonhydrochlorid (entsprechend 1,77 mg Hydromorphon).**Hydromorphon-HCl-ratiopharm® 4 mg**
Jede Hartkapsel, retardiert enthält 4 mg Hydromorphonhydrochlorid (entsprechend 3,54 mg Hydromorphon).**Hydromorphon-HCl-ratiopharm® 8 mg**
Jede Hartkapsel, retardiert enthält 8 mg Hydromorphonhydrochlorid (entsprechend 7,09 mg Hydromorphon).**Hydromorphon-HCl-ratiopharm® 16 mg**
Jede Hartkapsel, retardiert enthält 16 mg Hydromorphonhydrochlorid (entsprechend 14,18 mg Hydromorphon).**Hydromorphon-HCl-ratiopharm® 24 mg**
Jede Hartkapsel, retardiert enthält 24 mg Hydromorphonhydrochlorid (entsprechend 21,28 mg Hydromorphon).Sonstige Bestandteile:Jede **Hydromorphon-HCl-ratiopharm® 2 mg Hartkapsel, retardiert** enthält 34,063 mg Sucrose.Jede **Hydromorphon-HCl-ratiopharm® 4 mg Hartkapsel, retardiert** enthält 68,126 mg Sucrose.Jede **Hydromorphon-HCl-ratiopharm® 8 mg Hartkapsel, retardiert** enthält 136,252 mg Sucrose.Jede **Hydromorphon-HCl-ratiopharm® 16 mg Hartkapsel, retardiert** enthält 272,504 mg Sucrose.Jede **Hydromorphon-HCl-ratiopharm® 24 mg Hartkapsel, retardiert** enthält 408,756 mg Sucrose.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel, retardiert (Retardkapsel).

Die Kapsel enthält kugelförmige retardierte Pellets.

Hydromorphon-HCl-ratiopharm® 2 mg
Kapsel bestehend aus einem weißen Unter-
teil und einem weißen Oberteil.**Hydromorphon-HCl-ratiopharm® 4 mg**
Kapsel bestehend aus einem weißen Unter-
teil und einem elfenbeinfarbenen Oberteil.**Hydromorphon-HCl-ratiopharm® 8 mg**
Kapsel bestehend aus einem weißen Unter-
teil und einem dunkelgelben Oberteil.**Hydromorphon-HCl-ratiopharm® 16 mg**
Kapsel bestehend aus einem weißen Unter-
teil und einem lachsrosa Oberteil.**Hydromorphon-HCl-ratiopharm® 24 mg**
Kapsel bestehend aus einem weißen Unter-
teil und einem rotbraunen Oberteil.**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**

Behandlung von starken Schmerzen.

**4.2 Dosierung,
Art und Dauer der Anwendung**

Erwachsene und Jugendliche (> 12 Jahre)

Die Anfangsdosis **Hydromorphon-HCl-ratiopharm®** beträgt im Allgemeinen 4 mg alle 12 Stunden.Die Dosierung von **Hydromorphon-HCl-ratiopharm®** muss an die Stärke der Schmerzen und an das individuelle Ansprechen des Patienten angepasst werden. Die Dosis sollte titriert werden, bis eine optimale Schmerzlinderung erreicht ist. Grundsätzlich sollte eine ausreichend hohe Dosis gegeben und gleichzeitig die für den Einzelfall niedrigste analgetisch wirksame Dosis gewählt werden.**Hydromorphon-HCl-ratiopharm®** sollte nicht länger als unbedingt notwendig eingenommen werden. Wenn eine Langzeitbehandlung erforderlich ist, sollte eine sorgfältige und regelmäßige Überprüfung sicherstellen, ob und in welchem Ausmaß eine Weiterbehandlung notwendig ist. 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.

Bei Patienten mit einer physischen Abhängigkeit von Opioiden kann ein abruptes Absetzen der Hydromorphon-Therapie zu Entzugssymptomen führen. Ist eine Hydromorphon-Therapie nicht länger angezeigt, sollte die Hydromorphon-Dosis jeden zweiten Tag um 50 % reduziert werden, bis die niedrigste Dosis erreicht ist, die eine sichere Beendigung der Therapie erlaubt.

Falls Entzugssymptome auftreten, ist die Dosisreduktion abubrechen.

Die Dosis sollte dann geringfügig erhöht werden, bis die Anzeichen eines Opioid-Entzugs verschwinden.

Danach ist die Dosisreduktion von Hydromorphon fortzusetzen, entweder mit längeren Zeitintervallen zwischen den einzelnen Hydromorphon-Dosisreduktionen oder indem die Reduktion durch eine äquianalgische Dosis eines anderen Opioids ersetzt wird.

Spezielle PatientengruppenÄltere Patienten

Ältere Patienten (in der Regel über 75 Jahre) 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 niedrigere Dosen als andere Patientengruppen, um eine ausreichende Analgesie zu

erzielen. Sie sollen vorsichtig entsprechend der Wirkung eingestellt werden (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder < 12 Jahre

Hydromorphon-HCl-ratiopharm® wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren aufgrund nicht ausreichender Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit.**Art der Anwendung**

Die Kapseln sind unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit einzunehmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile
- Atemdepression mit Hypoxie und/oder Hyperkapnie
- Schwere, chronisch obstruktive Lungen-erkrankung
- 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 Vor-
sichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Eine Atemdepression ist das Hauptrisiko einer Opioidüberdosierung. Vorsicht bei der Anwendung ist geboten bei Patienten mit bekannter Opioidabhängigkeit, bei Patienten mit Kopfverletzungen (wegen des Risikos eines erhöhten intrakraniellen Drucks), Krampfleiden, Alkoholismus, Delirium tremens, toxischer Psychose, Hypotonie in Verbindung mit Hypovolämie, Bewusstseinsstörungen, Gallenwegserkrankungen, Gallen- oder Nierenkolik, Pankreatitis, obstruktiven oder entzündlichen Darmerkrankungen, Prostatahypertrophie, Nebennierenrindeninsuffizienz (z. B. Morbus Addison), Hypothyreose, chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung, verminderter Atemreserve, bei älteren oder geschwächten Patienten und bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nieren- oder Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.2).

Die Langzeitanwendung von **Hydromorphon-HCl-ratiopharm®** kann zur Entwicklung einer Toleranz mit der Erfordernis höherer Dosen zur Erzielung des erwünschten analgetischen Effekts führen. Eine Kreuztoleranz zu anderen Opioiden kann bestehen. Die chronische Anwendung von **Hydromorphon-HCl-ratiopharm®** kann zu physischer Abhängigkeit führen und bei abrupter Beendigung der Therapie können Entzugssymptome 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.

Das Missbrauchsprofil von Hydromorphon ähnelt dem anderer starker Opioidagonisten und kann von Personen mit latenten oder manifesten Suchterkrankungen bewusst missbraucht werden. Eine psychische Abhängigkeit kann sich infolge der Anwendung opioidhaltiger Analgetika wie

Hydromorphon-HCl-ratiopharm® entwickeln. *Hydromorphon-HCl-ratiopharm®* sollte daher bei Patienten mit Alkohol- oder Drogenmissbrauch in der Vorgeschichte mit besonderer Vorsicht angewendet werden.

Bei Patienten mit chronischen Schmerzen ist bei bestimmungsgemäßer Anwendung das Risiko für die Entwicklung einer physischen oder psychischen Abhängigkeit jedoch deutlich vermindert. Über die tatsächliche Inzidenz einer psychischen Abhängigkeit bei Patienten mit chronischen Schmerzen stehen keine Daten zur Verfügung.

Eine angemessene Prophylaxe bekannter opioid-bedingter Nebenwirkungen (wie z. B. Verstopfung) sollte in Betracht gezogen werden.

Hydromorphon-HCl-ratiopharm® 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.

Vor allem bei hohen Dosierungen kann in seltenen Fällen eine Hyperalgesie auftreten, die auf eine weitere Dosiserhöhung von *Hydromorphon-HCl-ratiopharm®* nicht anspricht. Eine Dosisreduktion oder der Wechsel zu einem anderen Opioid kann erforderlich sein.

Hydromorphon-HCl-ratiopharm® 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 *Hydromorphon-HCl-ratiopharm®* 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 *Hydromorphon* erhalten. Falls eine Weiterbehandlung mit *Hydromorphon-HCl-ratiopharm®* indiziert ist, sollte die Dosierung den neuen Erfordernissen nach der Operation entsprechend eingestellt werden.

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.

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

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

Hydromorphon-HCl-ratiopharm® Kapseln sind nur für die orale Anwendung bestimmt. Bei missbräuchlicher parenteraler Anwendung von *Hydromorphon-HCl-ratiopharm®* ist mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen zu rechnen, die tödlich verlaufen können.

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

Bei gleichzeitiger Einnahme von Alkohol und *Hydromorphon-HCl-ratiopharm®* können vermehrt Nebenwirkungen von *Hydromorphon-HCl-ratiopharm®* auftreten. Die gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden.

Die Anwendung von *Hydromorphon-HCl-ratiopharm®* kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten *Hydromorphon-HCl-ratiopharm®* nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von zentral-wirksamen Arzneimitteln wie Tranquillizern, Anästhetika (wie z. B. Barbiturate), Hypnotika und Sedativa, Neuroleptika, Antidepressiva und Antihistaminika/Antiemetika und anderer Opioide oder Alkohol kann zu einer Verstärkung der dämpfenden Wirkung beider Arzneimittel auf das Zentralnervensystem (z. B. Sedierung und Atemdepression) führen.

Alkohol kann die pharmakodynamischen Effekte von *Hydromorphon-HCl-ratiopharm®* verstärken. Die gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Monoaminooxidase-Hemmern (MAO-Hemmern) und Opioiden kann eine stimulierende oder hemmende Wirkung auf das Zentralnervensystem haben oder eine Hypotonie oder Hypertonie auslösen. Die gleichzeitige Anwendung von *Hydromorphon-HCl-ratiopharm®* und MAO-Hemmern ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von *Hydromorphon-HCl-ratiopharm®* bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. *Hydromorphon-HCl-ratiopharm®* darf nicht während der

Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Die Anwendung von *Hydromorphon-HCl-ratiopharm®* während der Schwangerschaft und während der Geburt wird aufgrund einer verminderten Uteruskontraktilität und dem Risiko einer Atemdepression beim Neugeborenen nicht empfohlen. Bei Neugeborenen, deren Mütter eine chronische Opioidtherapie erhalten haben, kann es zu Entzugserscheinungen kommen.

Stillzeit

Hydromorphonhydrochlorid wird in geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden. *Hydromorphon-HCl-ratiopharm®* sollte deshalb während der Stillzeit nicht eingenommen werden.

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

Hydromorphon-HCl-ratiopharm® hat einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Dies ist insbesondere zu Beginn einer *Hydromorphon*-Therapie, nach Dosiserhöhung oder Präparatewechsel 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 Arzt besprechen, ob sie ein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen dürfen.

4.8 Nebenwirkungen

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

Für die Definition der Häufigkeit der unten aufgeführten Nebenwirkungen wird folgende Einteilung 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

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Schwellung im Bereich des Oropharynx)

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Verwirrtheit
Gelegentlich: Dysphorie, Euphorie, Halluzinationen
Selten: Abhängigkeit, Angst, Agitiertheit

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schwindel, Schläfrigkeit
Gelegentlich: Kopfschmerzen, Tremor oder unwillkürliche Muskelkontraktionen, Parästhesie
Selten: Krampfanfälle, Sedierung
Sehr selten: Hyperalgesie (siehe Abschnitt 4.4)

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Miosis, Sehstörungen wie
Verschwommensehen

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Tachykardie
Selten: Bradykardie, Palpitationen

Gefäßerkrankungen

Häufig: Hypotonie

**Erkrankungen der Atemwege, des
Brustraums und des Mediastinums**

Selten: Atemdepression, Broncho-
spasmen

**Erkrankungen des Gastrointestinal-
trakts**

Häufig: Verstopfung, Mundtrocken-
heit, Übelkeit, Erbrechen
Gelegentlich: Bauchschmerzen, Dyspep-
sie
Sehr selten: Paralytischer Ileus

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: Gallenkolik, Erhöhung von
Pankreasenzymen

**Erkrankungen der Haut und des Unter-
hautzellgewebes**

Häufig: Pruritus, Schwitzen
Gelegentlich: Hautausschlag, Urtikaria
Selten: Rötung des Gesichts

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: Harnverhalten und verstärk-
ter Harndrang

**Erkrankungen der Geschlechtsorgane
und der Brustdrüse**

Gelegentlich: Verminderte Libido, Impo-
tenz

**Allgemeine Erkrankungen und Be-
schwerden am Verabreichungsort**

Häufig: Asthenie
Gelegentlich: Toleranz, Entzugserschei-
nungen*
* Entzugserscheinungen
können auftreten und
Symptome wie Agitiertheit,
Angst, Nervosität, Schlaf-
losigkeit, Hyperkinese, Tre-
mor und gastrointestinale
Symptome beinhalten.
Sehr selten: Peripheres Ödem

**Meldung des Verdachts auf Nebenwirkun-
gen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwir-
kungen nach der Zulassung ist von großer
Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuier-
liche Überwachung des Nutzen-Risiko-Ver-
hältnisses des Arzneimittels. Angehörige von
Gesundheitsberufen sind aufgefordert, je-
den Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medi-
zinprodukte, 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 Hydromor-
phon-Vergiftung und -überdosierung sind
durch Beschwerden wie „sich komisch füh-
len“, Konzentrationsstörungen, Schläfrigkeit
und Schwindelgefühl im Stehen gekenn-
zeichnet.

Weitere mögliche charakteristische Symp-
tome einer Überdosierung sind Atemde-

pression (Verringerung der Atemfrequenz
und/oder des Atemzugvolumens, Cheyne-
Stokes-Atmung, Zyanose), extreme Schläf-
rigkeit bis hin zu Stupor oder Koma, Miosis,
Erschlaffung der Skelettmuskulatur, feucht-
kalte Haut, Bradykardie und Hypotonie.
Eine exzessive Intoxikation kann zu Apnoe,
Kreislaufversagen, Herzstillstand und Tod
führen.

Behandlung einer Überdosierung:

Im Falle einer Überdosierung ist der zirkula-
torische und respiratorische Zustand des
Patienten engmaschig zu überwachen und
es sind entsprechende unterstützende
Maßnahmen einzuleiten. Ein spezifischer
Opioidantagonist wie Naloxon kann Hydro-
morphon-induzierte Effekte aufheben. Es
ist zu beachten, dass die Wirkungsdauer
von Opioiden länger sein kann als die von
Naloxon, und dass ein Wiederauftreten der
Atemdepression möglich ist. Bei Einnahme
großer Mengen **Hydromorphon-HCl-
ratiopharm®** sollte eine Magenspülung in
Erwägung gezogen werden.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGEN-
SCHAFTEN****5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

Hydromorphon ist ein μ -selektiver, reiner
Opioidagonist. Hydromorphon und ver-
wandte Opiode wirken hauptsächlich auf
das zentrale Nervensystem und den Darm.
Die Wirkungen sind vorwiegend analge-
tisch, anxiolytisch, antitussiv und sedativ.
Darüber hinaus können Stimmungsverän-
derungen, Atemdepression, verminderte
gastrointestinale Motilität, Übelkeit, Erbre-
chen und Veränderungen des endokrinen
und autonomen Nervensystems auftreten.

Opiode können die Hypothalamus-Hypo-
physen-Nebennieren- oder -Gonaden-
Achse 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 Hormonver-
änderungen kann möglich sein.

Präklinische Studien zeigen unterschied-
liche Effekte von Opioiden auf Komponen-
ten des Immunsystems. Die klinische Be-
deutung dieser Befunde ist nicht bekannt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**Resorption und Verteilung**

Hydromorphon wird im Gastrointestinal-
trakt resorbiert und unterliegt einer präsys-
temischen Elimination, was zu einer oralen
Bioverfügbarkeit von etwa 32 % (Bereich
17–62 %) führt. Die relative Bioverfügbar-
keit der Retardformulierungen von Hydro-
morphon 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 Vertei-
lungsvolumen beschrieben ($1,22 \pm 0,23$ l/
kg), was auf eine umfangreiche Aufnahme
ins Gewebe hinweist.

Biotransformation und Elimination

Hydromorphon wird durch direkte Konju-
gation oder Reduktion der Ketogruppe mit
nachfolgender Konjugation metabolisiert.
Nach der Resorption wird Hydromorphon
hauptsächlich zu Hydromorphon-3-Glu-
curonid, Hydromorphon-3-Glucosid und
Dihydroisomorphin-6-Glucuronid metaboli-
siert. Zu einem kleineren Anteil wurden
auch die Metaboliten Dihydroisomorphin-
6-Glucosid, Dihydromorphon und Dihydro-
isomorphin gefunden.

Hydromorphon wird in der Leber verstoff-
wechselt und nur ein geringer Teil der Hy-
dromorphon-Dosis wird unverändert im
Urin ausgeschieden. Hydromorphon-Meta-
boliten wurden im Plasma, Urin und in hu-
manen Hepatozyten-Test-Systemen nach-
gewiesen. Es gibt keine Hinweise, dass
Hydromorphon *in vivo* durch das Cyto-
chrom-P450-Enzymsystem metabolisiert
wird. *In vitro* hemmt Hydromorphon mit
einer $IC_{50} > 50 \mu M$ die humanen rekombi-
nanten CYP-Isoformen, einschließlich
CYP1A2, 2A6, 2C8, 2D6 und 3A4, nur ge-
ringfügig. Es ist deshalb nicht zu erwarten,
dass Hydromorphon den Metabolismus von
anderen Wirkstoffen, die durch diese CYP-
Isoformen metabolisiert werden, hemmt.

Spezielle Patientengruppen**Kinder und Jugendliche**

Über die Unbedenklichkeit und Wirksam-
keit von Hydromorphon bei Kindern unter
12 Jahren liegen keine ausreichenden Da-
ten vor. **Hydromorphon-HCl-ratiopharm®**
wird daher für diese Patientengruppe nicht
empfohlen.

Ältere Patienten

Altersabhängige Anstiege der Exposition
wurden in klinischen Studien bei älteren im
Vergleich zu jüngeren erwachsenen Patien-
ten beobachtet. Eine höhere Empfindlich-
keit kann bei manchen älteren Patienten
nicht ausgeschlossen werden. Die Dosie-
rung sollte daher der klinischen Situation
angepasst werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit einer leicht bis mäßig stark
eingeschränkten Nierenfunktion (auf der
Grundlage der Kreatinin-Clearance berech-
net) waren die Hydromorphon-Konzentra-
tionen im Plasma geringfügig höher als bei
Patienten mit normaler Nierenfunktion. Die
Dosis sollte sorgfältig an das Ansprechen
auf die analgetische Behandlung angepasst
werden.

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Anwendung von Hydromorphon bei
Patienten mit stark eingeschränkter Leber-
funktion wurde nicht untersucht. Bei Patien-
ten mit eingeschränkter Leberfunktion von
geringerem Ausmaß sind eine sorgfältige
Auswahl der Anfangsdosis und eine eng-
maschige Überwachung des Patienten er-
forderlich.

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.

Keine Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität oder die Spermienparameter wurden bei Ratten beobachtet, die orale Hydromorphon-Dosen von bis zu 5 mg/kg/Tag erhielten (30 mg/m²/Tag bzw. das 1,4-fache der nach Körperoberfläche errechneten, erwarteten Dosis für den Menschen).

Hydromorphon erwies sich bei Dosierungen, die für das Muttertier toxisch waren, weder bei Ratten noch bei Kaninchen als teratogen. Eine eingeschränkte fetale Entwicklung war bei Kaninchen nach 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 um das 4-fache über der beim Menschen zu erwartenden lag). In Studien an Ratten, die oral mit Hydromorphon in Dosen von bis zu 10 mg/kg (308 mg/m² mit einer AUC, die ungefähr um das 1,8-fache über der für den Menschen erwarteten liegt), behandelt wurden, ergaben sich keine Hinweise auf eine fetale Toxizität.

Peri- und postpartal stieg die Mortalität von Rattenjungen (F1) bei Dosierungen von 2 und 5 mg/kg/Tag an und das Körpergewicht blieb während der Stillperiode reduziert.

Langzeitstudien zur Kanzerogenität wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:

Zucker-Stärke-Pellets
Ascorbinsäure
Hypromellose
Ethylcellulose
Hyprolose
Dibutyldecandioat

Kapselhülle:

Hypromellose
Titandioxid (E 171)

Farbstoffe in der Kapselhülle:

Hydromorphon-HCl-ratiopharm® 4 mg:

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

Hydromorphon-HCl-ratiopharm® 8 mg:

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

Hydromorphon-HCl-ratiopharm® 16 mg:

Eisen-(III)-oxid (E 172)

Hydromorphon-HCl-ratiopharm® 24 mg:

Eisen-(III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Kindergesicherte Aluminium/PVC/PVDC-Blisterpackungen

Packungsgrößen:

20, 50 und 100 Hartkapseln, retardiert in Blisterpackungen

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

*Hydromorphon-HCl-ratiopharm® 2 mg
Hartkapseln, retardiert*
84819.00.00

*Hydromorphon-HCl-ratiopharm® 4 mg
Hartkapseln, retardiert*
84820.00.00

*Hydromorphon-HCl-ratiopharm® 8 mg
Hartkapseln, retardiert*
84821.00.00

*Hydromorphon-HCl-ratiopharm® 16 mg
Hartkapseln, retardiert*
84822.00.00

*Hydromorphon-HCl-ratiopharm® 24 mg
Hartkapseln, retardiert*
84823.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

13. September 2011

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt