

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

**Hydromorphon-HCl AbZ 4 mg Hartkapseln, retardiert**

**Hydromorphon-HCl AbZ 8 mg Hartkapseln, retardiert**

**Hydromorphon-HCl AbZ 16 mg Hartkapseln, retardiert**

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

**Hydromorphon-HCl AbZ 4 mg Hartkapseln, retardiert**

1 Hartkapsel, retardiert enthält 4 mg Hydromorphonhydrochlorid (entsprechend 3,54 mg Hydromorphon).

**Hydromorphon-HCl AbZ 8 mg Hartkapseln, retardiert**

1 Hartkapsel, retardiert enthält 8 mg Hydromorphonhydrochlorid (entsprechend 7,09 mg Hydromorphon).

**Hydromorphon-HCl AbZ 16 mg Hartkapseln, retardiert**

1 Hartkapsel, retardiert enthält 16 mg Hydromorphonhydrochlorid (entsprechend 14,18 mg Hydromorphon).

Sonstige Bestandteile:

1 **Hydromorphon-HCl AbZ 4 mg Hartkapsel, retardiert** enthält 68,126 mg Sucrose.

1 **Hydromorphon-HCl AbZ 8 mg Hartkapsel, retardiert** enthält 136,252 mg Sucrose.

1 **Hydromorphon-HCl AbZ 16 mg Hartkapsel, retardiert** enthält 272,504 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 AbZ 4 mg Hartkapseln, retardiert**

Kapsel bestehend aus einem weißen Unter- und einem elfenbeinfarbenen Oberteil.

**Hydromorphon-HCl AbZ 8 mg Hartkapseln, retardiert**

Kapsel bestehend aus einem weißen Unter- und einem dunkelgelben Oberteil.

**Hydromorphon-HCl AbZ 16 mg Hartkapseln, retardiert**

Kapsel bestehend aus einem weißen Unter- und einem lachsrosa 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 AbZ** beträgt im Allgemeinen 4 mg alle 12 Stunden.

Die Dosierung von **Hydromorphon-HCl AbZ** 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 AbZ** 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 Entzugserscheinungen 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 Entzugserscheinungen auftreten, ist die Dosisreduktion abzubrechen.

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 äquianalgetische Dosis eines anderen Opioids ersetzt wird.

### Spezielle Patientengruppen

#### Ältere 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 AbZ** 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 Lungenerkrankung
- 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 Vorichtsmaßnahmen 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 AbZ** 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 AbZ** 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 AbZ** entwickeln. **Hydromorphon-HCl AbZ** 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 AbZ** 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 AbZ* nicht anspricht. Eine Dosisreduktion oder der Wechsel zu einem anderen Opioid kann erforderlich sein.

*Hydromorphon-HCl AbZ* 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 AbZ* 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 AbZ* 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 AbZ 8 mg* und *16 mg* ist nicht für eine initiale Opioid-Therapie geeignet. Höhere Dosierungen von *Hydromorphon-HCl AbZ 8 mg* und *16 mg* sollten nur bei Patienten angewendet werden, bei denen trotz chronischer Schmerzbehandlung mit niedrigeren Hydromorphon-Dosen (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 AbZ* Kapseln sind nur für die orale Anwendung bestimmt. Bei missbräuchlicher parenteraler Anwendung von *Hydromorphon-HCl AbZ* 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 AbZ* können vermehrt Nebenwirkungen von *Hydromorphon-HCl AbZ* auftreten. Die gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden.

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

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

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von zentral-wirksamen Arzneimitteln wie Tranquilizern, Anästhetika (wie z. B. Barbiturate), Hypnotika und Sedativa, Neuroleptika, Antidepressiva und Antihistaminika/Antiemetika und anderer Opiode 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 AbZ* verstärken. Die gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Monoaminoxidase-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 AbZ* 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 AbZ* bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. *Hydromorphon-HCl AbZ* darf nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Die Anwendung von *Hydromorphon-HCl AbZ* 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 Entzugsserscheinungen kommen.

##### Stillzeit

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

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

*Hydromorphon-HCl AbZ* 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 Präparatwechsel 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:

<i>sehr häufig</i>	≥ 1/10
<i>häufig</i>	≥ 1/100 bis < 1/10
<i>gelegentlich</i>	≥ 1/1.000 bis < 1/100
<i>selten</i>	≥ 1/10.000 bis < 1/1.000
<i>sehr selten</i>	< 1/10.000
<i>nicht bekannt</i>	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

##### Herzkrankungen

Gelegentlich: Tachykardie  
Selten: Bradykardie, Palpitationen

##### Gefäßerkrankungen

Häufig: Hypotonie

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

Selten: Atemdepression, Bronchospasmen

##### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Verstopfung, Mundtrockenheit, Übelkeit, Erbrechen  
Gelegentlich: Bauchschmerzen, Dyspepsie  
Sehr selten: Paralytischer Ileus

##### Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: Gallenkolik, Erhöhung von Pankreasenzymen

##### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

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

## Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: Harnverhalten und verstärkter Harndrang

## Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: Verminderte Libido, Impotenz

## Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Asthenie

Gelegentlich: Toleranz, Entzugserscheinungen\*

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

Sehr selten: Peripheres Ödem

## 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](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

### Symptome einer Überdosierung:

Anzeichen und Symptome einer Hydromorphon-Vergiftung und -überdosierung sind durch Beschwerden wie „sich komisch fühlen“, Konzentrationsstörungen, 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. Eine exzessive Intoxikation kann zu Apnoe, Kreislaufversagen, Herzstillstand und Tod führen.

### Behandlung einer Überdosierung:

Im Falle einer Überdosierung ist der zirkulatorische und respiratorische Zustand des Patienten engmaschig zu überwachen und es sind entsprechende unterstützende Maßnahmen einzuleiten. Ein spezifischer Opioidantagonist wie Naloxon kann Hydromorphon-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 AbZ* sollte eine Magenspülung in Erwägung gezogen werden.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Hydromorphon ist ein  $\mu$ -selektiver, reiner Opioidagonist. Hydromorphon und verwandte Opiode 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.

Opiode können die Hypothalamus-Hypophysen-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 Hormonveränderungen kann möglich sein.

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, was zu einer oralen Bioverfügbarkeit von etwa 32 % (Bereich 17–62 %) führt. 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 ( $1,22 \pm 0,23$  l/kg), was auf eine umfangreiche Aufnahme ins Gewebe hinweist.

### 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, Dihydromorphen und Dihydroisomorphin gefunden.

Hydromorphon wird in der Leber verstoffwechselt und nur ein geringer Teil der Hydromorphon-Dosis wird unverändert im Urin ausgeschieden. Hydromorphon-Metaboliten 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  $IC_{50} > 50 \mu M$  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

### Kinder und Jugendliche

Über die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Hydromorphon bei Kindern unter 12 Jahren liegen keine ausreichenden Daten vor. *Hydromorphon-HCl AbZ* 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.

### Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit einer leicht bis mäßig stark eingeschränkten Nierenfunktion (auf der Grundlage der Kreatininclearance berechnet) waren die Hydromorphon-Konzentrationen 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 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

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/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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.

# Hydromorphon-HCl AbZ

Langzeitstudien zur Kanzerogenität wurden nicht durchgeführt.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Kapselinhalt:

Zucker-Stärke-Pellets  
 Ascorbinsäure  
 Hypromellose  
 Ethylcellulose  
 Hypromellose  
 Dibutyldecandioat

#### Kapselhülle:

Hypromellose  
 Titandioxid (E 171)

Farbstoffe in der Kapselhülle:

#### Hydromorphon-HCl AbZ 4 mg Hartkapseln, retardiert:

Eisen-(III)-hydroxid-oxid  $\times$  H<sub>2</sub>O (E 172)

#### Hydromorphon-HCl AbZ 8 mg Hartkapseln, retardiert:

Eisen-(III)-hydroxid-oxid  $\times$  H<sub>2</sub>O (E 172)

#### Hydromorphon-HCl AbZ 16 mg Hartkapseln, retardiert:

Eisen-(III)-oxid (E 172)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

#### Blisterpackung:

Nicht über 25 °C lagern.

#### Flasche:

Nicht über 30 °C lagern.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Kindergesicherte Aluminium/PVC-PVDC-Blisterpackungen.  
 HDPE-Flaschen mit kindergesicherten PP-Schraubdeckeln, die eine Kapsel mit Silica-gel (Trocknungsmittel) enthalten.

#### Packungsgrößen:

20, 50 und 100 Hartkapseln, retardiert in Blisterpackungen oder Flaschen

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

AbZ-Pharma GmbH  
 Graf-Arco-Str. 3  
 89079 Ulm

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

*Hydromorphon-HCl AbZ 4 mg Hartkapseln, retardiert*  
 84811.00.00

*Hydromorphon-HCl AbZ 8 mg Hartkapseln, retardiert*  
 84812.00.00

*Hydromorphon-HCl AbZ 16 mg Hartkapseln, retardiert*  
 84813.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

9. September 2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

9. März 2016

## 10. STAND DER INFORMATION

März 2016

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt