

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Hydromorphon-HCl Glenmark 2 mg Hartkapseln, retardiert
Hydromorphon-HCl Glenmark 4 mg Hartkapseln, retardiert
Hydromorphon-HCl Glenmark 8 mg Hartkapseln, retardiert
Hydromorphon-HCl Glenmark 16 mg Hartkapseln, retardiert
Hydromorphon-HCl Glenmark 24 mg Hartkapseln, retardiert

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Hydromorphon-HCl Glenmark 2 mg
1 Hartkapsel, retardiert enthält 2 mg Hydromorphonhydrochlorid (entsprechend 1,77 mg Hydromorphon).

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

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

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

Hydromorphon-HCl Glenmark 24 mg
1 Hartkapsel, retardiert enthält 24 mg Hydromorphonhydrochlorid (entsprechend 21,28 mg Hydromorphon).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Hydromorphon-HCl Glenmark 2 mg
1 Hartkapsel, retardiert enthält 34,063 mg Sucrose.

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

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

Hydromorphon-HCl Glenmark 16 mg
1 Hartkapsel, retardiert enthält 272,504 mg Sucrose.

Hydromorphon-HCl Glenmark 24 mg
1 Hartkapsel, retardiert enthält 408,756 mg Sucrose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel, retardiert (Retardkapsel)

Die Kapsel enthält kugelförmige retardierte Pellets.

Hydromorphon-HCl Glenmark 2 mg
Kapsel, bestehend aus einem weißen Unterteil und einem weißen Oberteil.

Hydromorphon-HCl Glenmark 4 mg
Kapsel, bestehend aus einem weißen Unterteil und einem elfenbeinfarbenen Oberteil.

Hydromorphon-HCl Glenmark 8 mg
Kapsel, bestehend aus einem weißen Unterteil und einem dunkelgelben Oberteil.

Hydromorphon-HCl Glenmark 16 mg
Kapsel, bestehend aus einem weißen Unterteil und einem lachsrosa Oberteil.

Hydromorphon-HCl Glenmark 24 mg
Kapsel, bestehend aus einem weißen Unterteil und einem rotbraunen Oberteil.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von starken Schmerzen.

Zur Anwendung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung von Hydromorphon-HCl Glenmark muss der Stärke der Schmerzen und der individuellen Reaktion des Patienten angepasst werden. Grundsätzlich sollte eine ausreichend hohe Dosis gegeben werden und gleichzeitig die im Einzelfall kleinste analgetisch wirksame Dosis angestrebt werden. Die Dosis sollte schrittweise bis zur optimalen Schmerzstillung gesteigert werden.

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahre

Die Anfangsdosis von Hydromorphon-HCl Glenmark beträgt im Allgemeinen 4 mg alle 12 Stunden. Die Dosis kann abhängig von der Schmerzlinderung vorsichtig titriert werden.

Bei Patienten, die regelmäßig mit Opioiden behandelt werden, kann eine höhere Anfangsdosis von Hydromorphon-HCl Glenmark in Abhängigkeit von der vorherigen Opioid-Tagesdosis notwendig sein.

Bei der Behandlung chronischer Schmerzen ist der Dosierung nach festem Zeitplan der Vorzug zu geben. Dabei sollte ein Zeitintervall von 12 Stunden nicht unterschritten werden. Eine angemessene Prophylaxe bekannter Nebenwirkungen (zum Beispiel Obstipation) sollte in Betracht gezogen werden.

Dauer der Anwendung

Hydromorphon-HCl Glenmark sollte nicht länger als unbedingt notwendig verabreicht werden. Wenn entsprechend Art und Schwere der Erkrankung eine Langzeitbehandlung erforderlich ist, sollte eine sorgfältige und regelmäßige Überprüfung sicherstellen, ob und in welchem Ausmaß eine Weiterbehandlung notwendig ist.

Therapieende

Bei Patienten mit einer physischen Abhängigkeit von Opioiden kann ein abruptes Absetzen von Hydromorphon zu einem Abstinenz-/Entzugssyndrom führen. Ist eine Beendigung der Therapie mit Hydromorphon indiziert, sollte die Hydromorphon-Dosis deshalb alle 2 Tage um jeweils 50 % verringert werden, bis die niedrigste Dosis erreicht ist, bei der die Therapie sicher beendet werden kann. Falls Entzugsercheinungen auftreten, ist die Dosisreduktion abzubrechen. Die Dosis sollte dann geringfügig erhöht werden, bis die Anzeichen und Symptome eines Opioidentzugs verschwinden. Danach ist die Dosisreduktion von Hydromorphon fortzusetzen, jedoch mit längeren Zeitintervallen zwischen jeder Hydromorphon-Dosisreduktion oder indem die Reduktion mit einer äquianalgetischen Dosis eines anderen Opioids fortgeführt wird.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten kann eventuell mit einer geringeren Dosierung als bei anderen Erwachsenen eine ausreichende Analgesie erzielt werden.

Patienten mit Leber- und/oder Nierenfunktionsstörungen

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

Kinder

Hydromorphon-HCl Glenmark wird für die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren nicht empfohlen, da bei Kindern unter 12 Jahren keine ausreichend dokumentierten Erfahrungen vorliegen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Die Hartkapseln sind mit ausreichend Flüssigkeit unzerkaut einzunehmen.

Um die Retardierung der in den Kapseln enthaltenen Pellets nicht zu beeinträchtigen, dürfen diese nicht zerteilt, zerkaut oder zerrieben werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- schwere Atemdepression mit Hypoxie oder Hyperkapnie
- schwere chronisch obstruktive Atemwegserkrankung
- schweres Bronchialasthma
- Koma
- akutes Abdomen
- paralytischer Ileus
- gleichzeitige Gabe von Monoaminoxidase-Hemmern oder wenn diese innerhalb der letzten 14 Tage abgesetzt wurden

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vorsicht bei der Anwendung von Hydromorphon ist geboten bei:

- älteren und geschwächten Patienten
- schwer beeinträchtigter Atemfunktion
- Schlaf-Apnoe
- gleichzeitiger Anwendung von anderen zentraldämpfend wirkenden Arzneimitteln (siehe unten und Abschnitt 4.5)
- Opioid-Toleranz, physischer Abhängigkeit oder Entzugsercheinungen (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 die bedeutsamste Gefährdung einer Opioidüberdosierung. Opiode können zu schlafbedingten Atmungsstörungen einschließlich zentraler Schlaf-Apnoe und schlafbedingter Hypoxämie führen. Die Anwendung von Opioiden kann das Risiko einer zentralen Schlaf-Apnoe bei manchen Patienten dosisabhängig erhöhen. Opiode können auch eine Verschlimmerung einer bereits bestehenden Schlaf-Apnoe verursachen (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit einer zentralen Schlaf-Apnoe sollte eine Senkung der Opioid-Gesamtdosis in Erwägung gezogen werden.

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

Die gleichzeitige Anwendung von Hydromorphon-HCl Glenmark und sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder vergleichbaren 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-HCl Glenmark zusammen mit Sedativa für notwendig erachtet wird, sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden und die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein. Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Atemdepression und Sedierung überwacht werden. In diesem Zusammenhang wird dringend empfohlen, Patienten und ihre

Bezugspersonen über diese Symptome zu informieren (siehe Abschnitt 4.5).

Vorsicht bei der Anwendung ist außerdem geboten bei opioidabhängigen Patienten, Krampfleiden, Delirium tremens, Gallenwegserkrankungen, Gallen- oder Nierenkolik, obstruktiven oder entzündlichen Darmerkrankungen, chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung und verminderter Atemreserve (siehe Abschnitt 4.2). Bei allen vorgenannten Patienten kann eine niedrigere Dosierung ratsam sein.

Opioid-Toleranz, physische Abhängigkeit und Entzugsserscheinungen

Bei längerfristiger Anwendung von Hydromorphon-HCl Glenmark 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-HCl Glenmark kann zu physischer Abhängigkeit führen, und bei abrupter Beendigung der Therapie kann ein Entzugssyndrom auftreten. Wenn die Therapie mit Hydromorphon nicht mehr länger erforderlich ist, kann es ratsam sein, die Tagesdosis allmählich zu reduzieren, um das Auftreten der Symptome eines Entzugssyndroms zu vermeiden.

Psychische Abhängigkeit (Arzneimittelsucht), Missbrauchsprofil und Vorgeschichte von Drogen- und/oder Alkoholmissbrauch

Es kann sich eine psychische Abhängigkeit (Arzneimittelsucht) von Opioid-Analgetika einschließlich Hydromorphon entwickeln. Hydromorphon besitzt ähnlich wie andere starke Opiode ein Missbrauchspotenzial. Hydromorphon kann daher von Personen mit latenten oder manifesten Suchterkrankungen bewusst missbraucht werden. Daher ist Hydromorphon-HCl Glenmark bei anamnestischem Alkohol-, Drogen- oder Arzneimittelmissbrauch nur mit besonderer Vorsicht zu verordnen.

Um die Retardierung der in den Kapseln enthaltenen Pellets nicht zu beeinträchtigen, dürfen diese nicht zerteilt, zerkaut oder zerrieben werden. Die Anwendung zerteilter, zerkauter oder zerriebener Pellets 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 Glenmark können vermehrt Nebenwirkungen von Hydromorphon-HCl Glenmark auftreten. Die gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden.

Hydromorphon-HCl Glenmark ist nur für die orale Einnahme bestimmt. Eine missbräuchliche parenterale Verabreichung von Hydromorphon-HCl Glenmark kann zu schwerwiegenden, potenziell letalen unerwünschten Ereignissen führen.

Hydromorphon-HCl Glenmark 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.

Hydromorphon-HCl Glenmark wird präoperativ und in den ersten 24 Stunden postoperativ wegen des gegenüber Nichtoperierten in der postoperativen Phase höheren Risikos eines Ileus nicht empfohlen. Danach sollte Hydromorphon-HCl Glenmark – insbesondere bei abdominalen Eingriffen - mit Vorsicht angewendet werden.

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

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

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

Bei bestehender Nebennierenrinden-Insuffizienz sollte die Plasmakortisolkonzentration kontrolliert und ggf. Kortikoide zugeführt werden.

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

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

Opiode können Krämpfe der Gallenwege induzieren.

Doping

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

Sonstiger Bestandteil

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Sedativa wie Benzodiazepine oder vergleichbare Arzneimittel

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 Tranquilizer, Anästhetika wie z. B. Barbiturate, Hypnotika und Sedativa (einschließlich Benzodiazepine), Neuroleptika (einschließlich Benzodiazepine), Antidepressiva, Antihistaminika/Antiemetika und andere Opiode.

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

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

Ebenso wie andere Opiode kann Hydromorphon-HCl Glenmark die neuromuskuläre Blockadewirkung von Muskelrelaxantien erhöhen und zu einer verstärkten Atemdepression führen.

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Für die Anwendung von Hydromorphon bei schwangeren Frauen liegen keine adäquaten Daten vor. Tierexperimentelle Untersuchungen haben eine Reproduktionstoxizität aufgezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das mögliche Risiko für den Menschen ist unbekannt.

Die Anwendung von Hydromorphon-HCl Glenmark während der Schwangerschaft und Geburt wird wegen einer verminderten Uteruskontraktilität und der Gefahr einer Atemdepression beim Neugeborenen nicht empfohlen. Eine chronische Einnahme von Hydromorphon während der Schwangerschaft kann zu einem Entzugssyndrom beim Neugeborenen führen.

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

Stillzeit

Hydromorphon wird in geringen Mengen in die Muttermilch sezerniert. Hydromorphon-HCl Glenmark sollte deshalb von stillenden Müttern nicht eingenommen werden. Wenn die Einnahme erforderlich ist, sollte abgestellt werden.

Fertilität

Es liegen keine ausreichenden Daten der Wirkung von Hydromorphon in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien an Ratten ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen von Hydromorphon bei männlichen oder weiblichen Tieren in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

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

Hydromorphon kann die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, beeinträchtigen. Dies ist insbesondere zu Beginn einer Hydromorphon-Therapie, nach Dosiserhöhung oder Präparatewechsel, sowie beim Zusammenwirken von Hydromorphon mit ZNS-dämpfenden Substanzen zu erwarten. Bei einer stabilen Therapie sind Beschränkungen nicht zwangsläufig erforderlich. Deshalb sollten Patienten mit ihrem behandelnden Arzt besprechen, ob sie ein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen dürfen.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Übelkeit (vor allem zu Beginn der Therapie) und Obstipation.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Immunsystems

Nicht bekannt: Überempfindlichkeit (einschließlich Schwellungen im Bereich des Oropharynx), anaphylaktische Reaktionen

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Appetitabnahme

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Angstzustände, Verwirrtheit, Schlaflosigkeit
Gelegentlich: Agitiertheit, Depression, euphorische Stimmung, Halluzinationen, Alpträume, verminderte Libido
Nicht bekannt: Abhängigkeit (siehe Abschnitt 4.4), Dysphorie

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Schwindel, Somnolenz
Häufig: Kopfschmerzen
Gelegentlich: Tremor, Myoklonus, Parästhesie
Selten: Sedierung, Lethargie
Nicht bekannt: Krampfanfälle, Dyskinesie, Hyperalgesie (siehe Abschnitt 4.4), Schlaf-Apnoe Syndrom

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Sehstörung
Nicht bekannt: Miosis

Herzerkrankungen

Selten: Tachykardie, Bradykardie, Palpitationen

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Hypotonie
Nicht bekannt: Hitzegefühl

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Dyspnoe
Selten: Atemdepression, Bronchospasmus

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Obstipation, Übelkeit
Häufig: Bauchschmerzen, Mundtrockenheit, Erbrechen
Gelegentlich: Dyspepsie, Diarrhoe, Geschmacksstörungen
Nicht bekannt: paralytischer Ileus

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Erhöhung leberspezifischer Enzyme
Selten: Erhöhung von Pankreasenzymen
Nicht bekannt: Gallenkoliken

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

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

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: verstärkter Harndrang
Gelegentlich: Harnverhalten

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: Erektionsstörungen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Asthenie
Gelegentlich: Entzugserscheinungen*, Ermüdung, Unwohlsein, periphere Ödeme
Nicht bekannt: Toleranz, Arzneimittel-entzugssyndrom beim Neugeborenen

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome der Intoxikation

Zeichen und Symptome einer übermäßigen Hydromorphon-Wirkung sind durch Beschwerden wie „sich komisch fühlen“, schlechte Konzentrationsfähigkeit, Schläfrigkeit und möglicherweise Schwindelgefühl im Stehen gekennzeichnet. Weitere mögliche typische Symptome einer Überdosierung sind Atemdepression (Verringerung der Atemfrequenz und/oder des Atemzugvolumens, Cheyne-Stokes-Atmung, Zyanose), extreme Schläfrigkeit, Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma, Miosis, Erschlaffung der Skelettmuskulatur, feuchtkalte Haut, Bradykardie und Hypotension. Es kann zu einer Aspirationspneumonie kommen. Massive Vergiftungen können Atemstillstand, Kreislaufversagen, Herzstillstand und den Tod hervorrufen.

Therapie der Intoxikation

Im Falle einer Überdosierung ist der kardiale und respiratorische Zustand des Patienten engmaschig zu überwachen und es sind entsprechende unterstützende Maßnahmen einzuleiten. Ein spezifischer Opioidantagonist wie Naloxon kann die Wirkungen von Hydromorphon aufheben. Es muss darauf geachtet werden, dass die Wirkungsdauer von Opioiden länger sein kann als die von Naloxon, wodurch ein Wiederauftreten der Atemdepression möglich ist. Bei Einnahme größerer Mengen Hydromorphon-HCl Glenmark sollte eine Magenspülung erwogen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetika; Opiode; natürliches Opium-Alkaloid

ATC-Code: N02A A03

Hydromorphon ist ein μ -selektiver, reiner Opioidagonist. Hydromorphon und verwandte Opiode wirken hauptsächlich auf das zentrale Nervensystem und den Darm.

Die Wirkungen sind vornehmlich analgetisch, anxiolytisch, antitussiv und sedativ. Darüber hinaus können Stimmungsveränderungen, Atemdepression, verminderte gastrointestinale Motilität, Übelkeit,

Erbrechen und Veränderungen des endokrinen und autonomen Nervensystems auftreten.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Hydromorphon wird im Gastrointestinaltrakt resorbiert und unterliegt einer präsystemischen Elimination. Das Ausmaß der absoluten Bioverfügbarkeit beträgt etwa 32 % (Bereich 17-62 %). Die relative Bioverfügbarkeit der Retardformulierungen von Hydromorphon ist vergleichbar mit der von normal freisetzenden Formulierungen, jedoch mit geringerer Fluktuation der Plasmaspiegel.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Hydromorphon ist gering (< 10 %) und unabhängig von der Konzentration. Hydromorphonhydrochlorid weist ein relativ hohes Verteilungsvolumen von $1,22 \pm 0,23$ l/kg (C.I.: 90 %: 0,97 – 1,60 l/kg, N=6 männliche Probanden) auf. Dies weist auf eine deutliche Gewebeaufnahme hin.

Aus dem Verlauf der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven nach einmaliger Gabe von Hydromorphonhydrochlorid 2 mg i.v. oder 4 mg oral an 6 gesunde Probanden im randomisierten Cross-over-Versuch ergab sich eine relativ kurze Eliminationshalbwertszeit von $2,64 \pm 0,88$ Stunden (1,68 – 3,87 Stunden).

Biotransformation

Hydromorphon wird durch direkte Konjugation oder durch Reduktion der Ketogruppe mit nachfolgender Konjugation metabolisiert. Nach Resorption wird Hydromorphon 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 festgestellt. Es gibt keine Hinweise, dass Hydromorphon *in vivo* durch das Cytochrom-P450-Enzymsystem metabolisiert wird. *In vitro* hemmt Hydromorphon mit einer $IC_{50} > 50$ µM 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

Nicht-klinische Daten basierend auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Anwendung und Genotoxizität lassen

keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Reproduktions- und Entwicklungstoxikologie

Bei Ratten, die oral Hydromorphon-Dosen von 5 mg/kg/Tag erhielten (30 mg/m²/Tag, was 1,4fach höher ist, als die für den Menschen auf Basis der Körperoberfläche zu erwartende Dosis), 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 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 bei einer Exposition mit der Wirksubstanz (AUC), die ungefähr 4fach über der für den Menschen zu erwartenden liegt). Bei Ratten, die oral mit Hydromorphon-Dosen bis zu 10 mg/kg (308 mg/m² mit einer AUC, die ungefähr 1,8fach über der für den Menschen zu erwartenden liegt) behandelt wurden, wurden keine Anzeichen für fetale Toxizität beobachtet.

In der Literatur gibt es Hinweise auf eine teratogene Wirkung von Hydromorphon bei Mäusen und Hamstern.

Eine prä- und postnatale Studie an Ratten zeigte eine erhöhte Mortalität von Rattenjungens und eine reduzierte Zunahme ihres Körpergewichts in der frühen postnatalen Phase bei Hydromorphonhydrochlorid-Dosen von 2 und 5 mg/kg/Tag, einhergehend mit maternaler Toxizität.

Es wurden keine Auswirkungen auf die weitere Entwicklung der Jungtiere oder die Reproduktionsfähigkeit beobachtet.

Kanzerogenität

Langzeitstudien zur Kanzerogenität wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt
Zucker-Stärke-Pellets
Ascorbinsäure
Hypromellose
Ethylcellulose
Hyprolöse
Dibutyldecandioat

Kapselhülle
Hypromellose
Titandioxid (E171)

Farbstoffe in der Kapselhülle

Hydromorphon-HCl Glenmark 4 mg, 8 mg
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)

Hydromorphon-HCl Glenmark 16 mg, 24 mg
Eisen(III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 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-Schraub-
deckeln, die eine Kapsel mit Silicagel (Trocknungs-
mittel) enthalten.

Packungsgrößen:
10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 100 Hartkapseln,
retardiert in Blisterpackungen oder Flaschen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31
82194 Gröbenzell

8. ZULASSUNGSNUMMERN

85919.00.00
85920.00.00
85921.00.00
85922.00.00
85923.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 02.03.2012

Datum der Verlängerung der Zulassung: 07.09.2016

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel