
FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Hydromorphon-Winthrop 4 mg Retardtabletten
Hydromorphon-Winthrop 8 mg Retardtabletten
Hydromorphon-Winthrop 16 mg Retardtabletten
Hydromorphon-Winthrop 24 mg Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Hydromorphon-Winthrop 4 mg Retardtablette

Jede Retardtablette enthält 4 mg Hydromorphonhydrochlorid (entsprechend 3,55 mg Hydromorphon).

Hydromorphon-Winthrop 8 mg Retardtablette

Jede Retardtablette enthält 8 mg Hydromorphonhydrochlorid (entsprechend 7,09 mg Hydromorphon).

Hydromorphon-Winthrop 16 mg Retardtablette

Jede Retardtablette enthält 16 mg Hydromorphonhydrochlorid (entsprechend 14,19 mg Hydromorphon).

Hydromorphon-Winthrop 24 mg Retardtablette

Jede Retardtablette enthält 24 mg Hydromorphonhydrochlorid (entsprechend 21,28 mg Hydromorphon).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Hydromorphon-Winthrop 4 mg Retardtablette

Jede Retardtablette enthält 4,68 mg Propylenglycol.

Hydromorphon-Winthrop 8 mg Retardtablette

Jede Retardtablette enthält 9,36 mg Propylenglycol.

Hydromorphon-Winthrop 16 mg Retardtablette

Jede Retardtablette enthält 18,72 mg Propylenglycol.

Hydromorphon-Winthrop 24 mg Retardtablette

Jede Retardtablette enthält 28,08 mg Propylenglycol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette.

Hydromorphon-Winthrop 4 mg Retardtablette

Weiß, runde, bikonvexe Tabletten mit einem Durchmesser von 7 mm und einer Bruchkerbe auf beiden Seiten. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Hydromorphon-Winthrop 8 mg Retardtablette

Pinkfarbene, längliche, bikonvexe Tabletten mit einer Größe von 11 × 5 mm und einer Bruchkerbe auf beiden Seiten. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Hydromorphon-Winthrop 16 mg Retardtablette

Gelbe, längliche, bikonvexe Tabletten mit einer Größe von $14 \times 6,5$ mm und einer Bruchkerbe auf beiden Seiten. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Hydromorphon-Winthrop 24 mg Retardtablette

Weiß, längliche, bikonvexe Tabletten mit einer Größe von $16 \times 7,5$ mm und einer Bruchkerbe auf beiden Seiten. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

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 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 gewählt werden.

Die Dosis sollte schrittweise bis zur optimalen Schmerzstillung gesteigert werden.

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahre

Die Anfangsdosis beträgt im Allgemeinen 4 mg Hydromorphonhydrochlorid 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-Winthrop 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 (z. B. Obstipation) sollte in Betracht gezogen werden.

Behandlungsziele und Abbruch

Vor Einleitung der Behandlung mit Hydromorphon-Winthrop sollten eine Behandlungsstrategie, einschließlich Behandlungsdauer und Behandlungszielen, sowie ein Plan für das Behandlungsende gemeinsam mit dem Patienten und in Übereinstimmung mit den Leitlinien zur Schmerzbehandlung vereinbart werden. Während der Behandlung sollte ein häufiger Kontakt zwischen Arzt und Patient stattfinden, um die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Behandlung zu beurteilen, die Beendigung der Behandlung in Erwägung zu ziehen und die Dosis bei Bedarf anzupassen. Wenn ein Patient die Hydromorphon-Therapie nicht mehr benötigt, kann es ratsam sein, die Dosis schrittweise zu reduzieren, um Entzugserscheinungen zu vermeiden. Bei fehlender adäquater Schmerzkontrolle sollte die Möglichkeit einer Hyperalgesie, einer Gewöhnung (Toleranz) und einer Progression der zugrundeliegenden Erkrankung in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Behandlungsdauer:

Hydromorphon sollte nicht länger als notwendig angewendet werden.

Therapieende

Bei Patienten mit einer physischen Abhängigkeit von Opioiden kann ein abruptes Absetzen der Hydromorphon-Therapie zu einem Abstinenz-/Entzugssyndrom führen. Ist eine Beendigung der

Hydromorphon-Therapie indiziert, sollte die Hydromorphon-Dosis alle 2 Tage um jeweils 50 % reduziert werden, bis die niedrigste Dosis erreicht ist, bei der die Therapie sicher beendet werden kann.

Falls Entzugerscheinungen auftreten, ist die Dosisreduktion abubrechen. Die Dosis sollte dann geringfügig erhöht werden, bis die Anzeichen 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.

Umstellung von Patienten von parenteraler Anwendung zu einer oralen Einnahme von Hydromorphon
Werden Patienten von einer parenteralen auf eine orale Hydromorphontherapie umgestellt, sollte sich nach der individuell unterschiedlichen Empfindlichkeit der Patienten gerichtet werden. Die orale Anfangsdosis darf nicht überschätzt werden (zur oralen Bioverfügbarkeit siehe Abschnitt 5.2).

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 eine niedrigere Dosen als andere Patientengruppen, um eine ausreichende Analgesie zu erzielen. Sie sollen vorsichtig entsprechend der Wirkung eingestellt werden.

Kinder unter 12 Jahren

Hydromorphon wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren aufgrund nicht ausreichender Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tabletten sind unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit zu schlucken und dürfen nicht zermahlen oder zerstoßen 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 Monoaminoxidasehemmern 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

-
- gleichzeitiger Anwendung von anderen zentraldämpfend wirkenden Arzneimitteln (siehe unten und Abschnitt 4.5)
 - Opioid-Toleranz, 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 die bedeutsamste Gefährdung einer Opioidüberdosierung.

Schlafbezogene Atemstörungen

Opioide können schlafbedingten Atmungsstörungen, einschließlich zentraler Schlaf-Apnoe und schlafbedingter Hypoxämie, verursachen. Die Anwendung von Opioiden geht mit einer dosisabhängigen Erhöhung des Risikos für eine zentrale Schlafapnoe einher (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit zentraler Schlafapnoe sollte eine Verringerung der Opioidgesamtdosis in Betracht gezogen werden.

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

Die gleichzeitige Anwendung von Hydromorphon-Winthrop und sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine 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-Winthrop 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 Entzugserscheinungen

Bei längerfristiger Anwendung von Hydromorphon kann es zur Entwicklung einer Toleranz mit der Notwendigkeit höherer Dosen zur Erzielung 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 können 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.

Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit):

Bei wiederholter Anwendung von Opioiden wie Hydromorphon können sich eine Toleranz sowie eine physische und/oder psychische Abhängigkeit entwickeln.

Die wiederholte Anwendung von Hydromorphon-Winthrop kann zu einer Opioidgebrauchsstörung führen. Eine höhere Dosis und längere Dauer der Opioidbehandlung können das Risiko erhöhen, eine Opioidgebrauchsstörung zu entwickeln. Durch Missbrauch oder absichtliche Falschanwendung von Hydromorphon-Winthrop kann es zu einer Überdosierung zum und/oder Tod kommen. Das Risiko, eine Opioidgebrauchsstörung zu entwickeln, ist bei Patienten mit einer Substanzgebrauchsstörung (einschließlich Alkoholgebrauchsstörung) in der persönlichen oder familiären Vorgeschichte (Eltern oder Geschwister), bei Rauchern oder bei Patienten mit anderen psychischen Erkrankungen in der persönlichen Vorgeschichte (z. B. Major Depression, Angststörungen und Persönlichkeitsstörungen) erhöht.

Vor Beginn der Behandlung mit Hydromorphon-Winthrop und während der Behandlung sollten die Behandlungsziele und ein Plan für die Beendigung der Behandlung mit dem Patienten vereinbart werden (siehe Abschnitt 4.2). Vor und während der Behandlung sollte der Patient außerdem über die Risiken und Anzeichen einer Opioidgebrauchsstörung aufgeklärt werden. Den Patienten sollte geraten werden, sich bei Auftreten dieser Anzeichen mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen.

Um zu verhindern, dass die kontrollierte Freisetzung aus den in den Tabletten enthaltenen Pellets beeinträchtigt wird, dürfen die Retardtabletten nicht zerkaut oder zermahlen/zerstoßen werden. Die Anwendung zerkauter oder zermahlener/zerstoßener Tabletten 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 können vermehrt Nebenwirkungen von Hydromorphon auftreten. Die gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden.

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

Hydromorphon 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.

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

Hydromorphon 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-Winthrop 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 mehr erhalten. Falls eine Weiterbehandlung mit Hydromorphon indiziert ist, sollte die Dosierung nach dem Eingriff den neuen Erfordernissen entsprechend eingestellt werden.

Es ist zu beachten, dass Patienten, die einmal auf eine wirksame Dosis eines bestimmten Opioids eingestellt wurden, nicht ohne klinische Beurteilung und sorgfältige bedarfsorientierte Neueinstellung auf andere Opioidanalgetika umgestellt werden sollten. Andernfalls ist eine kontinuierliche analgetische Wirkung nicht gewährleistet.

Hydromorphon-Winthrop 8 mg, 16 mg und 24 mg sind nicht für eine initiale Opioidtherapie geeignet. Höhere Dosierungen von Hydromorphon-Winthrop (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 gegebenenfalls Kortikoide zugeführt werden.

Opioide 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.

Opioide können Krämpfe der Gallenwege induzieren.

Die Anwendung von Hydromorphon kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Zudem kann es bei Missbrauch von Hydromorphon als Dopingmittel zu einer Gefährdung der Gesundheit kommen.

Hilfsstoffe

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) Natrium pro Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Hydromorphon-Winthrop 4 mg Retardtablette

Dieses Arzneimittel enthält 4,68 mg Propylenglycol pro Retardtablette.

Hydromorphon-Winthrop 8 mg Retardtablette

Dieses Arzneimittel enthält 9,36 mg Propylenglycol pro Retardtablette.

Hydromorphon-Winthrop 16 mg Retardtablette

Dieses Arzneimittel enthält 18,72 mg Propylenglycol pro Retardtablette.

Hydromorphon-Winthrop 24 mg Retardtablette

Dieses Arzneimittel enthält 28,08 mg Propylenglycol pro Retardtablette.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Zentralnervensystem (ZNS):

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden zusammen mit sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder vergleichbare Arzneimittel erhöht das Risiko von Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund einer additiven ZNS-dämpfenden Wirkung. Die Dosis und Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollte begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Zu den Arzneimitteln, die das Zentralnervensystem (ZNS) beeinflussen, zählen u.a.: andere Opioide, Anxiolytika, Hypnotika und Beruhigungsmittel (einschließlich Benzodiazepine), Antipsychotika, Anästhetika (z.B. Barbiturate), Antiemetika, Antidepressiva, Antihistaminika, Phenothiazine und Alkohol.

Alkohol kann die pharmakodynamischen Effekte von Hydromorphon-Winthrop 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.

Monoaminoxidasehemmer (MAO-Hemmer) können bei gleichzeitiger Anwendung mit Opioiden entweder stimulierend oder hemmend auf das ZNS wirken oder zu einer Hypotonie oder Hypertonie führen. Die Anwendung von Hydromorphon ist kontraindiziert, wenn gleichzeitig MAO-Hemmer eingenommen werden oder wenn diese innerhalb der letzten 2 Wochen abgesetzt wurden (siehe Abschnitt 4.3).

Ebenso wie andere Opioide kann Hydromorphon die neuromuskuläre Blockadewirkung von Muskelrelaxantien erhöhen und zu einer verstärkten Atemdepression führen.

Die gleichzeitige Verabreichung von Hydromorphon mit Anticholinergika oder Medikamenten mit anticholinergischer Wirkung (z.B. trizyklische Antidepressiva, Antihistaminika, Antipsychotika, Muskelrelaxantien, Antiparkinsonmittel) kann zu verstärkten anticholinergen Nebenwirkungen 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 während 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-Winthrop sollte deshalb von stillenden Müttern nicht eingenommen werden. Wenn die Einnahme erforderlich ist, sollte abgestillt 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 zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. 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 behandelnden 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 Obstipation.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien 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, Albträume, 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), Zentrales Schlafapnoe-Syndrom.

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Sehstörungen wie Verschwommensehen.

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, Diarrhö, Geschmacksstörungen.

Nicht bekannt: paralytischer Ileus.

Leber- und Gallenerkrankungen

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

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

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

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: verstärkter Harndrang.
Gelegentlich: Harnverhalt.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: Erektionsstörungen.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Schwächezustände (Asthenie).
Gelegentlich: Entzugserscheinungen, Ermüdung, Unwohlsein, periphere Ödeme.
Entzugserscheinungen können auftreten und Symptome wie gesteigerte Erregbarkeit, Agitiertheit, Angstzustände, Nervosität, Schlaflosigkeit, Hyperkinese, Tremor und gastrointestinale Symptome beinhalten.
Nicht bekannt: Toleranz, Arzneimittelentzugssyndrom beim Neugeborenen.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Arzneimittelabhängigkeit

Die wiederholte Anwendung von Hydromorphon-Winthrop kann, auch in therapeutischer Dosierung, zu einer Arzneimittelabhängigkeit führen. Das Risiko für eine Arzneimittelabhängigkeit kann je nach individuellen Risikofaktoren des Patienten, Dosierung und Dauer der Opioidbehandlung variieren (siehe Abschnitt 4.4).

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

Anzeichen und Symptome einer Hydromorphon-Vergiftung und -Überdosierung sind durch Beschwerden wie „sich komisch fühlen“, schlechte Konzentrationsfähigkeit, Schläfrigkeit und möglicherweise 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, Bewusstseinsstörungen bis hin zu Stupor oder Koma, Miosis, Erschlaffung der Skelettmuskulatur, feuchtkalte Haut, Bradykardie und Hypotonie. Es kann zu einer Aspirationspneumonie kommen. Massive Vergiftungen können zu Atemstillstand, Kreislaufversagen, Herzstillstand und den Tod hervorrufen.

Toxische Leukoenzephalopathie wurde bei Überdosierung von Hydromorphon beobachtet.

Therapie

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 großer Mengen Hydromorphon-Winthrop sollte eine Magenspülung in Erwägung gezogen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetika, Opioide, natürliche Opium-Alkaloide, ATC-Code: N02A A03.

Hydromorphon ist ein μ -selektiver reiner Opioidagonist. Hydromorphon und verwandte Opioide 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.

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; dies führt zu einer oralen Bioverfügbarkeit von etwa 32 % (Bereich 17–62 %). 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); dies weist auf eine deutliche Aufnahme ins Gewebe hin.

Biotransformation und Elimination

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

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit einer leicht bis mäßig stark eingeschränkten Nierenfunktion (auf 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.

Patienten mit eingeschränkter 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.

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Bei Ratten, die oral Hydromorphon-Dosen von 5 mg/kg/Tag erhielten (30 mg/m²/Tag, was 1,4-fach 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 4-fach 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 1,8-fach 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 Rattenjungen 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

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose
Hypromellose
Ethylcellulose
Hyprolose
Propylenglycol
Talkum
Carmellose-Natrium (Ph. Eur.)
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]
Hochdisperses Siliciumdioxid

Filmüberzug:

Hypromellose
Macrogol 6000
Talkum
Titandioxid (E 171)

Zusätzlich:

Hydromorphon-Winthrop 8 mg Retardtablette
Eisen(III)-oxid (E 172)

Hydromorphon-Winthrop 16 mg Retardtablette
Eisen(III)-hydroxid-oxid $\times$ H₂O (E 172)

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

Kindergesicherte Aluminium/PVC-PE-PVDC-Blisterpackungen.

Packungsgrößen:

20, 50 und 100 Retardtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Winthrop Arzneimittel GmbH
Brüningstraße 50
65926 Frankfurt am Main

Mitvertrieb
Zentiva Pharma GmbH
Brüningstraße 50
65926 Frankfurt am Main
Telefon: 0800 53 53 010
Telefax: 0800 53 53 011

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Hydromorphon-Winthrop 4 mg Retardtabletten: 76829.00.00
Hydromorphon-Winthrop 8 mg Retardtabletten: 76830.00.00
Hydromorphon-Winthrop 16 mg Retardtabletten: 76831.00.00
Hydromorphon-Winthrop 24 mg Retardtabletten: 76832.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 26. Januar 2010
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 23. Juni 2014

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel.