

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Hydal retard 2 mg Kapseln,
Hydal retard 4 mg Kapseln,
Hydal retard 8 mg Kapseln,
Hydal retard 16 mg Kapseln,
Hydal retard 24 mg Kapseln.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Je 1 Kapsel enthält:
2 mg Hydromorphon-Hydrochlorid, bzw.
4 mg Hydromorphon-Hydrochlorid, bzw.
8 mg Hydromorphon-Hydrochlorid, bzw.
16 mg Hydromorphon-Hydrochlorid, bzw.
24 mg Hydromorphon-Hydrochlorid.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retard-Pellets in einer Hartkapsel mit färbigem Oberteil:
2 mg – gelb, markiert mit HCR2
4 mg – hellblau, markiert mit HCR4
8 mg – rosa, markiert mit HCR8
16 mg – braun, markiert mit HCR16
24 mg – dunkelblau, markiert mit HCR24

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1. Anwendungsgebiete

Behandlung von starken Schmerzen

4.2. Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Kapseln können unabhängig von der Nahrungsaufnahme mit ausreichend Wasser eingenommen werden. Sie dürfen nicht zerkaut werden. Bei Patienten mit Schluckschwierigkeiten können die Kapseln geöffnet und die Retard-Pellets auf weiche Speisen, wie z.B. Joghurt, gestreut bzw. in wenig Wasser (ca. 30 ml) innerhalb von maximal 30 Minuten eingenommen werden. Um die Retardierung des Kapselinhaltes nicht zu beeinträchtigen, darf dieser nicht zerbrochen, zerkaut oder

zerstoßen werden, da bei Einnahme eine potentiell letale Dosis freigesetzt und resorbiert werden kann.

Erwachsene und Kinder über 12 Jahre

Hydal retard Kapseln sollen alle 12 Stunden verabreicht werden. Die Dosierung ist abhängig von der Stärke der Schmerzen, dem Alter des Patienten und dem vorhergehenden Analgetikagebrauch. Bei Patienten mit starken Schmerzen, die noch nicht mit Opioiden vorbehandelt waren, ist die übliche Initialdosis Hydral retard 4 mg alle 12 Stunden. Bei nicht ausreichender Analgesie oder Zunahme der Schmerzen sollte die Dosis, wenn möglich, um 30 - 50 % erhöht werden. Die geeignete Dosis für jeden einzelnen Patienten ist jene, die seine Schmerzen über volle 12 Stunden beherrscht und keine bzw. nur tolerable Nebenwirkungen verursacht.

Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion kann mit einer geringeren Dosis eine ausreichende Analgesie erzielt werden. Bei diesen Patienten sollte die Dosis sorgfältig bis zur klinischen Wirkung titriert werden.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten sollte die Dosis mit Hydral retard Kapseln titriert werden, bis eine adäquate Analgesie erreicht wird. Es sollte beachtet werden, dass bei älteren Patienten ev. mit einer niedrigeren Dosis eine ausreichende Analgesie erzielt wird.

Bei Kindern unter 12 Jahren

wurden mit Hydral retard Kapseln keine klinischen Studien durchgeführt; es kann daher keine Dosisempfehlung für diese Patientengruppe gegeben werden.

Dauer der Anwendung

Hydal retard Kapseln sollten nicht länger als nötig eingenommen werden. Wenn aufgrund der Art und Schwere der Erkrankung eine Langzeitbehandlung erforderlich ist, ist eine sorgfältige und regelmäßige Überprüfung notwendig, um zu ermitteln, ob und in welchem Umfang die Behandlung fortzuführen ist.

Therapieende

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 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 durch Ersetzen der reduzierten Dosis durch eine äquianalgetische Dosis eines anderen Opioids.

4.3. Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber Hydromorphon oder einem der sonstigen Bestandteile von Hydal retard Kapseln.

Atemdepression mit Hypoxie oder Hyperkapnie, schwere obstruktive Atemwegserkrankungen, Koma, Begleittherapie mit Monoaminoxidase-Hemmern oder innerhalb zwei Wochen nach deren Absetzen, paralytischer Ileus, akutes Abdomen.

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hydal retard 8, 16 und 24 mg Kapseln sind nicht für eine initiale Opioid-Therapie geeignet. Höhere Dosierungen von Hydromorphon (8, 16 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.

Das Hauptrisiko einer Opioidüberdosierung ist Atemdepression. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Opiatabhängigkeit, erhöhtem Hirndruck, Kopfverletzung, konvulsiven Erkrankungen, Alkoholabhängigkeit, Delirium tremens, toxischer Psychose, Hypotonie bei Hypovolämie, Bewusstseinsstörungen, Gallenwegserkrankungen, Gallen- oder Harnleiterkoliken, Pankreatitis, obstruktiven und entzündlichen Darmerkrankungen, Prostatahyperplasie, eingeschränkter Nebennierenrindenfunktion (z.B. Morbus Addison), Hypothyreose, chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung, verminderter Atemreserve, bei schwerer eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.2) und bei älteren oder geschwächten Patienten. Bei Patienten, bei denen Vorsicht geboten ist, kann eine Dosisverringering ratsam sein.

Hydal retard Kapseln werden präoperativ und in den ersten 24 Stunden postoperativ wegen des gegenüber Nichtoperierten in der postoperativen Phase höheren Risikos eines Ileus nicht empfohlen. Danach sollten Hydal retard Kapseln – insbesondere bei abdominalen Eingriffen – mit Vorsicht angewendet werden.

Bei Gefahr eines paralytischen Ileus, sollten Hydal retard Kapseln nicht eingesetzt werden. Bei Auftreten oder Verdacht auf paralytischen Ileus muss die Behandlung mit Hydromorphon unverzüglich beendet werden.

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

Hydromorphon hat ein ähnliches Missbrauchprofil wie andere starke Opioidagonisten (z.B. Morphin) und kann von latent oder manifest Suchterkrankten bewusst missbraucht werden.

Hydal retard Kapseln sind nur für die orale Anwendung bestimmt. Bei missbräuchlicher parenteraler Anwendung von Hydral retard Kapseln 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 Retardkapseln nicht zerkaut oder zermahlen werden. Die Verabreichung zerkauter oder zermahlener Kapseln führt zu einer schnellen Freisetzung und zur Resorption einer möglicherweise letalen Dosis von Hydromorphon (siehe Abschnitt 4.9).

Eine psychische Abhängigkeit (Arzneimittelsucht) kann sich nach Gabe opioidhaltiger Analgetika wie Hydral retard Kapseln entwickeln. Besondere Sorgfalt sollte daher bei der Behandlung von Patienten mit Alkohol- oder Drogenproblemen in der Anamnese angewendet werden.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Alkohol und Hydral retard Kapseln können vermehrt Nebenwirkungen auftreten. Die gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden.

Wie bei anderen starken Opioidagonisten kann sehr selten insbesondere in hohen Dosierungen Hyperalgesie auftreten, die nicht auf eine weitere Dosiserhöhung von Hydromorphon anspricht. Eine Dosisreduktion oder ein Wechsel des Opioids wird empfohlen.

Bei Patienten, die einer Chordotomie oder einer anderen schmerzbefreienden Operation unterzogen werden, sollten Hydral retard Kapseln 12 Stunden vor dem Eingriff abgesetzt werden. Falls eine Weiterbehandlung mit Hydral retard Kapseln indiziert ist, muss die Dosis postoperativ neu eingestellt werden.

Bei Langzeitanwendung kann sich Toleranz entwickeln, die immer höhere Dosen zur Schmerzkontrolle erfordert. Es kann auch Kreuztoleranz mit anderen Opioiden bestehen. Physische Abhängigkeit kann unter Hydromorphon auftreten und abruptes Absetzen kann ein Entzugssyndrom hervorrufen. Langsames Ausschleichen zur Vermeidung von Entzugssymptomen kann angezeigt sein.

Bei eventueller Umstellung auf ein anderes Opioid-hältiges Arzneimittel muss eine neuerliche Dosistitration mit entsprechender klinischer Beobachtung erfolgen, um eine kontinuierliche Analgesie zu gewährleisten.

Dopinghinweis

Die Anwendung von Hydral retard Kapseln kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von Hydral retard Kapseln als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

- 4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**
Zentral wirksame Medikamente wie Anästhetika (z.B. Barbiturate), Antiemetika, Antidepressiva, Hypnotika, Tranquilizer, Sedativa, Neuroleptika, Antihistaminika und andere Opioide usw. können mit Hydromorphon interagieren und zu einer

gegenseitigen Wirkungsverstärkung führen (z.B. in der Form von Sedierung, Atemdepression, etc.). Patienten, die diese Kombinationen erhalten, sollten überwacht werden, da Dosisreduktionen notwendig sein können.

Wie andere Opioid-Analgetika können Hydral retard Kapseln die Wirkung von neuromuskulär blockierenden Arzneimitteln verstärken und zu einer übermäßigen Atemdepression führen.

Alkohol kann die pharmakodynamischen Effekte von Hydral retard Kapseln verstärken. Die gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden.

Gleichzeitige Anwendung von Monoaminoxidase-Hemmern bzw. Anwendung innerhalb zwei Wochen nach deren Absetzen ist zu vermeiden (siehe auch Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen).

Es wurden keine formalen Interaktionsstudien mit Hydral retard Kapseln durchgeführt.

4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Die Verabreichung von Hydromorphon während der Schwangerschaft und Stillzeit wird nicht empfohlen.

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten bezüglich Exposition in der Schwangerschaft vor.

Es wurde in Tierstudien mit höheren Dosen, als sie beim Menschen angewendet werden, keine teratogene Wirkung festgestellt (siehe Abschnitt 5.3). Fertilität oder Reproduktionsparameter in Tierstudien wurden selbst durch derart hohe Dosen (5 mg/kg/Tag oral) nicht beeinflusst. Perinatale Toxizität wurde bei Ratten, die mit 2 bzw. 5 mg/kg/Tag behandelt wurden, festgestellt.

Hydral retard Kapseln sollten jedoch nicht während der Schwangerschaft und nicht während der Wehen verwendet werden, da es die Kontraktilität des Uterus beeinträchtigt und das Risiko einer neonatalen Atemdepression erhöht. Entzugserscheinungen können bei Neugeborenen von Müttern, die eine Dauerbehandlung hatten, auftreten.

Stillzeit

Es sind keine Daten zur Anwendung von Hydromorphon während der Stillzeit verfügbar. Hydral retard Kapseln sollten daher während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Studien an Ratten haben keine Auswirkung auf die Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

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

Hydromorphon kann Benommenheit verursachen. Das kann insbesondere zu Behandlungsbeginn, nach Dosiserhöhung oder bei Opioidrotation der Fall sein oder wenn Hydromorphon gemeinsam mit ZNS-wirksamen Substanzen verabreicht wird. Patienten mit stabiler Dosierung müssen nicht unbedingt beeinträchtigt sein. Je nach individueller Situation muss mit dem Patienten über die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen entschieden werden.

4.8. Nebenwirkungen

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Obstipation und Übelkeit. Obstipation soll präventiv mit einem Laxans behandelt werden. Wenn Übelkeit und Erbrechen beschwerlich sind, können Antiemetika verabreicht werden.

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)

Sehr selten ($< 1/10000$)

Häufigkeit nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: anaphylaktische Reaktion

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich oropharyngealer Schwellung)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Anorexie

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Angst, Verwirrtheit, Schlaflosigkeit

Gelegentlich: Dysphorie, Euphorie, Halluzinationen, Depression, Alpträume

Selten: Abhängigkeit, Agitiertheit

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schwindelgefühl, Somnolenz

Gelegentlich: Kopfschmerzen, Tremor, Dyskinesien, Myoklonus, Parästhesien, Sedierung

Selten: Konvulsionen

Sehr selten: Hyperalgesie (siehe Abschnitt 4.4)

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Miosis, verschwommenes Sehen

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Tachykardie
Selten: Bradykardie, Palpitationen

Gefäßerkrankungen

Häufig: Hypotonie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums

Gelegentlich: Dyspnoe
Selten: Atemdepression, Bronchospasmus

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Häufig: Obstipation, Bauchschmerzen, Mundtrockenheit, Übelkeit, Erbrechen
Gelegentlich: Dyspepsie, Diarrhoe, Geschmacksstörungen
Selten: Erhöhung von Pankreasenzymen
Sehr selten: paralytischer Ileus

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: Gallenkoliken
Sehr selten: Erhöhung leberspezifischer Enzyme

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

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

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: Harnretention sowie verstärkter Harndrang

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: verminderte Libido, erektile Dysfunktion

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Schwächezustände
Gelegentlich: Toleranz, Entzugserscheinungen
Sehr selten: periphere Ödeme

Toleranz und Abhängigkeit können sich, insbesondere durch regelmäßige, missbräuchliche Anwendung, entwickeln. Bei bestimmungsgemäßer Anwendung bei Schmerzpatienten stellt das jedoch kein besonderes Problem dar.

Entzugserscheinungen können auftreten und sich in gesteigerter Erregbarkeit, Angst, Nervosität, Schlaflosigkeit, Hyperkinesien, Tremor und gastrointestinalen Symptomen äußern. Langsames Ausschleichen zur Vermeidung von Entzugssymptomen kann angezeigt sein.

4.9. Überdosierung

Zeichen von Hydromorphon-Intoxikation und Überdosierung sind stecknadelkopfgroße Pupillen, Atemdepression und Somnolenz bis hin zu Stupor oder Koma, Bradykardie, Apnoe, Kreislaufversagen, Hypotonie und Koma mit letalem Ausgang.

Behandlung der Hydromorphon-Überdosierung:

Die Atemwege müssen frei sein und eine Überwachung der Atmung oder künstliche Beatmung ist erforderlich.

Bei massiver Überdosierung ist die i.v.-Gabe von 0,8 mg Naloxon angezeigt. In 2 - 3-minütigen Abständen muss diese Einzeldosis solange wie nötig wiederholt werden. Naloxon kann auch mittels Infusion von 2 mg in 500 ml Kochsalzlösung oder 5 %iger Glucose (0,004 mg/ml) verabreicht werden.

Die Infusionsgeschwindigkeit sollte auf die vorhergehende Bolusverabreichung und auf das Ansprechen des Patienten abgestimmt sein. Da die Wirkdauer von Naloxon relativ kurz ist, muss der Patient sorgfältig bis zum zuverlässigen Wiedereintritt der spontanen Atmung überwacht werden. Bei der weiteren Behandlung der Überdosierung ist zu beachten, dass aus Hydral retard Kapseln bis zu 12 Stunden Hydromorphon freigesetzt wird.

Bei weniger schweren Überdosierungen soll 0,2 mg Naloxon i.v. verabreicht werden, gefolgt von 0,1 mg alle 2 Minuten nach Bedarf.

Naloxon sollte nicht verabreicht werden, wenn keine signifikanten klinischen Zeichen einer Atem- oder Kreislaufdepression vorliegen. Naloxon soll bei Patienten, von denen bekannt oder anzunehmen ist, dass sie physisch von Hydromorphon abhängig sind, mit Vorsicht verabreicht werden. Abrupte oder völlige Aufhebung der Hydromorphon-Wirkung kann ein akutes Entzugssyndrom bewirken.

Eine Magenspülung kann besonders nach der Gabe von Retard-Präparaten angezeigt sein, um den nicht resorbierten Medikamentenanteil zu entfernen.

Wenn nötig, muss künstlich beatmet werden. Flüssigkeits- und Elektrolytspiegel sollen aufrechterhalten werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Opioidalkaloid. ATC Code N02AA03.

Hydromorphon ist ein μ_1 -selektiver reiner Opioid-Agonist. Hydromorphon und verwandte Opioide wirken hauptsächlich auf das ZNS und den Darm. Die therapeutischen Wirkungen sind vornehmlich analgetisch, anxiolytisch, antitussiv und sedativ, einschließlich Stimmungsveränderungen, Atemdepression, verminderte gastrointestinale Motilität, Übelkeit, Erbrechen und Veränderungen des endokrinen und autonomen Nervensystems.

Opioide können das Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren- oder Gonaden-System stören. Sichtbare Veränderungen sind ein Anstieg des Serum-Prolaktins, eine Senkung des Plasma-Kortisols und -Testosterons. Dies kann sich in klinischen Symptomen manifestieren.

Präklinische Studien zeigen verschiedene Wirkungen von Opioiden auf Komponenten des Immunsystems, deren klinische Bedeutung unbekannt ist.

Klinische Langzeitstudien mit Hydral retard Kapseln wurden nicht durchgeführt.

5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Distribution

Hydromorphon wird im Gastrointestinaltrakt resorbiert und unterliegt einer präsystemischen Elimination. Das Ausmaß der absoluten Bioverfügbarkeit beträgt 36,4% (C.I. 90%: 32,7 – 40,5%) für Hydral retard und 32,3% (C.I. 90%: 29,0 – 35,9%) für die orale Hydromorphonlösung. Die relative Bioverfügbarkeit von Hydral retard ist vergleichbar mit der Bioverfügbarkeit des normal freisetzenden Hydromorphonhydrochlorid, jedoch mit geringerer Fluktuation der Plasmaspiegel. Die maximale Plasmakonzentrationen nach Einnahme von Hydral retard wird nach 2 bis 5 Stunden ($T_{max} = 3$ (2 – 5)) erreicht gefolgt von einer langgestreckten Plateauphase mit relativ konstantem therapeutischen Plasmaspiegel von mindestens 12 Stunden.

Die Plasmaproteinbindung des Hydromorphons ist gering (<10%), wobei dieser Prozentsatz von 2,46 ng/ml bis zu sehr hohen Plasmaspiegeln von 81,99 ng/ml, die nur bei sehr hohen Hydromorphon-Dosen erreicht werden, konstant bleibt. Hydromorphonhydrochlorid weist ein relativ hohes Verteilungsvolumen von $1,22 \pm 0,23$ l/kg (C.I. 90%: 0,97 – 1,60 l/kg) auf, was auf eine deutliche Gewebeaufnahme hinweist.

Biotransformation und Elimination

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, Dihydromorphin und Dihydroisomorphin beobachtet. Hydromorphon wird hepatisch metabolisiert und zum geringen Teil unverändert hauptsächlich renal ausgeschieden.

Hydromorphonmetaboliten wurden im Plasma, Urin und in humanen Hepatozyten-Test-Systemen festgestellt. Es gibt keine Hinweise, dass Hydromorphon in-vivo durch das Cytochrom P 450 Enzymsystem metabolisiert wird. In-vitro hemmt Hydromorphon mit einer $IC_{50} > 50$ μ M 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.

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 relative kurze Eliminationshalbwertszeit von $2,64 \pm 0,88$ Stunden (1,68 – 3,87 Stunden). Bei Patienten mit einer leicht bis mäßig stark eingeschränkten Nierenfunktion sind die Hydromorphonkonzentrationen im Plasma geringfügig höher als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion.

5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit

Es wurde auf die männliche oder weibliche Fertilität bzw. auf die Spermien bei Ratten selbst nach 5 mg/kg/Tag (30 mg/m²/Tag oder das 1,4fache der erwarteten Humandosis auf die Oberfläche bezogen) von oralem Hydromorphon keine Wirkung beobachtet.

Hydromorphon war bei Ratten und Kaninchen in Dosen, die im Muttertier toxisch waren, nicht teratogen. Es gab keinen Nachweis einer fötalen Toxizität bei Ratten, auch nicht bei Dosen von 10 mg/kg oralem Hydromorphon-Hydrochlorid. Eine verzögerte fötale Entwicklung wurde bei Ratten bei Dosen von 50 mg/kg festgestellt, die no-observed-effect-level-Dosis betrug 25 mg/kg. Die höchste geschätzte Einmalgabe bei weiblichen Ratten und Kaninchen in diesen Studien betrug ca. das 3- bzw. 6fache einer oralen Humandosis von 32 mg/Tag (AUC_{0-24h}).

Die Peripartum/Postpartum-Mortalität von Rattenjungen (F1) war bei 2 und 5 mg/kg/Tag erhöht und die Körpergewichte waren geringer während der Stillzeit. Klinische oder Nekropsiebeobachtungen aufgrund der Verabreichung an die Muttertiere wurden nicht beobachtet.

Hydromorphon war im Rückmutationsassay an Bakterien (Ames) und im Maus-Mikronukleus-Assay nicht mutagen. Hydromorphon war auch nicht mutagen im Maus-Lymphoma-Assay in Abwesenheit exogener Metabolisierung (S9). In Gegenwart exogener Metabolisierung war es bei Konzentrationen von 100 µg/ml und darunter nicht mutagen. Bei Konzentrationen von 200 µg/ml und darüber, was deutlich über zu erwartenden durchschnittlichen Human-Plasmaspitzenkonzentrationen liegt, wurde eine positive Reaktion festgestellt.

Karzinogenitätsstudien wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1. Liste der sonstigen Bestandteile

Retard-Pellets: Mikrokristalline Cellulose, Hypromellose, gereinigtes Wasser, Ethylcellulose hochdisperses Siliciumdioxid, Dibutyl-sebacat.

Kapsel: Gelatine, Natriumdodecylsulfat, Wasser, Titandioxid (E171), sowie zusätzlich bei

2 mg: Chinolingelb (E 104),

4 mg: Erythrosin (E127), Indigocarmin (E132),

8 mg: Erythrosin (E 127),

16 mg: Eisenoxid rot, gelb und schwarz (E 172),

24 mg: Indigocarmin (E 132).

Markierungstinte: Schellack, Propylenglycol, Eisenoxid schwarz (E 172).

6.2. Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3. Dauer der Haltbarkeit

2 mg: 18 Monate

4 mg, 8 mg, 16 mg, 24 mg: 2 Jahre

6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25° C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5. Art und Inhalt des Behältnisses

Verpackungsart: Blisterpackung aus PVdC/PVC und Aluminiumfolie

Packungsgrößen: 10 und 30 Kapseln

6.6. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Erfordernisse.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Mundipharma Ges.m.b.H.

Wien

8. ZULASSUNGSNUMMERN

2 mg: 1-21973

4 mg: 1-21975

8 mg: 1-21976

16 mg: 1-21977

24 mg: 1-21978

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

27.05.1997/ 27.05.2002

10. STAND DER INFORMATION

November 2012

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Suchtgift, apothekenpflichtig