

1. Bezeichnung der Arzneimittel

Palladon® retard 4 mg
Palladon® retard 8 mg
Palladon® retard 16 mg
Palladon® retard 24 mg

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Wirkstoff: Hydromorphonhydrochlorid

Je 1 Palladon retard Hartkapsel enthält

4 mg Hydromorphonhydrochlorid (entsprechend 3,56 mg Hydromorphon) bzw.

8 mg Hydromorphonhydrochlorid (entsprechend 7,12 mg Hydromorphon), bzw.

16 mg Hydromorphonhydrochlorid (entsprechend 14,24 mg Hydromorphon), bzw.

24 mg Hydromorphonhydrochlorid (entsprechend 21,36 mg Hydromorphon).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Hartkapsel, retardiert („Retardkapsel“)

Hartkapsel mit durchsichtigem Unterteil und farbigem Oberteil, die weiße bis cremefarbene, sphärische Retard-Pellets enthält:

4 mg:
hellblau, mit der Aufschrift „HCR 4“,

8 mg:
rosa, mit der Aufschrift „HCR 8“,

16 mg:
hellbraun, mit der Aufschrift „HCR 16“,

24 mg:
dunkelblau, mit der Aufschrift „HCR 24“.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von starken Schmerzen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Die Hartkapseln sind mit ausreichend Flüssigkeit unzerkaut einzunehmen.

Die Dosierung von Palladon retard muss der Stärke der Schmerzen und der individuellen Reaktion des Patienten angepasst werden.

Dabei sollte ein Zeitintervall von 12 Stunden nicht unterschritten werden. Bei der Behandlung chronischer Schmerzen ist der Dosierung nach festem Zeitplan der Vorzug zu geben.

Die Dosis sollte schrittweise bis zur optimalen Schmerzstillung gesteigert werden.

Grundsätzlich sollte eine ausreichend hohe Dosis gegeben werden und gleichzeitig die im Einzelfall kleinste analgetisch wirksame Dosis angestrebt werden.

Wie bei jedem anderen starken Opioid sollte eine angemessene Prophylaxe bekann-

ter Nebenwirkungen (zum Beispiel Obstipation) in Betracht gezogen werden.

Dauer der Anwendung

Palladon retard 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 niedrigstmögliche Dosis erreicht ist, bei der die Therapie sicher beendet werden kann. Falls Entzugssymptome 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.

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahre:

Die Anfangsdosis von Palladon retard 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 Anfangsdosierung von Palladon retard in Abhängigkeit der vorherigen Opioid-Tagesdosis notwendig sein.

Kinder

Palladon retard wird für die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren nicht empfohlen, da bei Kindern unter 12 Jahren keine ausreichend dokumentierten Erfahrungen vorliegen.

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 (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

Hydromorphon ist kontraindiziert bei

- Überempfindlichkeit gegenüber Hydromorphon oder einem der sonstigen Bestandteile
- Atemdepression
- schwerer chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung

- Koma
- akutem Abdomen
- paralytischem Ileus
- gleichzeitiger Gabe von Monoaminoxidasehemmern oder wenn diese innerhalb der letzten 14 Tage abgesetzt wurden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine Atemdepression ist die bedeutsamste Gefährdung einer Opioidüberdosierung. Vorsicht bei der Anwendung ist geboten bei opioidabhängigen Patienten, bei Patienten mit Kopfverletzungen (wegen des Risikos eines erhöhten Gehirndrucks), Krampfleiden, Alkoholismus, Delirium tremens, toxischer Psychose, Hypotonie bei Hypovolämie, Bewusstseinsstörungen, Gallenwegserkrankungen, Gallen- oder Nierenkolik, Pankreatitis, obstruktive oder entzündliche 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). Bei allen vorgenannten Patienten kann eine niedrigere Dosierung ratsam sein.

Bei längerfristiger Anwendung von Palladon retard kann es zur Entwicklung einer Toleranz mit der Erfordernis höherer Dosen zum Erzielen des erwünschten analgetischen Effektes kommen. Eine Kreuztoleranz zu anderen Opioiden kann bestehen. Die chronische Anwendung von Palladon retard 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.

Hydromorphon besitzt ähnlich wie andere starke Opioide ein Missbrauchspotenzial. Hydromorphon kann daher von Personen mit latenten oder manifesten Suchterkrankungen bewusst missbraucht werden. Eine psychische Abhängigkeit (Arzneimittelsucht) kann sich nach Gabe opioidhaltiger Analgetika wie Palladon retard entwickeln. Daher ist Palladon retard bei anamnestischem Alkohol- 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 Palladon retard können vermehrt Nebenwirkungen von Palladon retard auftreten. Die gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden.

Palladon retard ist nur für die orale Einnahme bestimmt. Eine missbräuchliche parenterale Verabreichung von Palladon retard

Palladon® retard 4, 8, 16, 24 mg



kann zu schwerwiegenden, potentiell letalen unerwünschten Ereignissen führen.

Palladon retard 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 sehr selten insbesondere bei hoher Dosierung auftreten kann, wird eine weitere Dosiserhöhung von Palladon retard zu keiner weiteren Schmerzreduktion führen. Eine Dosisreduktion oder der Wechsel zu einem anderen Opioid kann dann erforderlich werden.

Palladon retard 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 Palladon retard – 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 Palladon retard 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 Opioides nicht ohne ärztliche Beurteilung und sorgfältige bedarfsorientierte Neueinstellung auf ein anderes Opioid umgestellt werden sollten. Andernfalls ist eine kontinuierliche, analgetische Wirkung nicht gewährleistet.

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

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

Die Anwendung von Palladon retard kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von zentral-wirksamen Arzneimitteln wie Tranquilizer, Anästhetika wie z. B. Barbiturate, Hypnotika und Sedativa, Neuroleptika, Antidepressiva, Antihistaminika/Antiemetika und andere Opiode kann zu einer zusätzlichen dämpfenden Wirkung auf das Zentralnervensystem führen. Hierdurch können z.B. Sedierung und Atemdepression eintreten.

Alkohol kann die pharmakodynamischen Effekte von Palladon retard 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. Palladon retard ist bei gleichzeitiger Therapie mit MAO-Hemmern kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Ebenso wie andere Opiode kann Palladon retard die neuromuskuläre Blockadewirkung von Muskelrelaxantien erhöhen und zu einer verstärkten Atemdepression führen.

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Die Anwendung von Palladon retard während der Schwangerschaft und Stillzeit wird nicht empfohlen.

Schwangerschaft

Für Hydromorphon liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere vor.

Palladon retard sollten während der Schwangerschaft und während der Geburt wegen verminderter Uteruskontraktilität und der Gefahr einer Atemdepression beim Neugeborenen nicht eingenommen werden. Eine chronische Einnahme während der Schwangerschaft kann zu Entzugserscheinungen beim Neugeborenen führen.

Tierexperimentelle Untersuchungen haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Es sind keine Daten zur Anwendung von Palladon retard während der Stillzeit verfügbar. Palladon retard sollte deshalb von stillenden Müttern nicht eingenommen werden; wenn die Einnahme erforderlich ist, sollte abgestellt werden.

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 Präparatwechsel 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 Autofahren 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 Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig	≥ 1/10
Häufig	≥ 1/100 bis < 1/10
Gelegentlich	≥ 1/1.000 bis < 1/100
Selten	≥ 1/10.000 bis < 1/1.000
Sehr selten	< 1/10.000
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Erkrankungen des Immunsystems:

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

Nicht bekannt: Anaphylaktische Reaktionen

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Häufig: Appetitabnahme bis zum Appetitverlust

Psychiatrische Erkrankungen:

Häufig: Angstzustände, Verwirrtheit, Schlaflosigkeit

Gelegentlich: Depression, Dysphorie, Euphorie, Halluzinationen, Albträume

Selten: Abhängigkeit, Agitiertheit

Erkrankungen des Nervensystems:

Häufig: Schwindel, Somnolenz

Gelegentlich: Kopfschmerzen, Tremor, Myoklonus, Parästhesie

Selten: Krampfanfälle, Sedierung

Sehr selten: Hyperalgesie (siehe Abschnitt 4.4)

Augenerkrankungen:

Gelegentlich: Miosis, Verschwommen-sehen

Herzkrankungen:

Gelegentlich: Tachykardie

Selten: Bradykardie, Palpitationen

Gefäßerkrankungen:

Häufig: Hypotonie

Erkrankungen der Atemwege, des Brust-raums und des Mediastinums:

Gelegentlich: Dyspnoe

Selten: Atemdepression, Bronchospasmus

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Häufig: Obstipation, Bauchschmerzen, Mundtrockenheit, Übelkeit, Erbrechen

Gelegentlich: Dyspepsie, Diarrhoe, Geschmacksstörungen

Sehr selten: paralytischer Ileus

Leber- und Gallenerkrankungen:

Selten: Gallenkoliken, Erhöhung von Pankreasenzymen

Sehr selten: Erhöhung leberspezifischer Enzyme

Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-zellgewebes:

Häufig: Pruritus, Schwitzen

Gelegentlich: Hautausschlag, Urtikaria

Selten: Rötung des Gesichts

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

Häufig: Harnverhalten, verstärkter Harndrang

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:

Gelegentlich: verminderte Libido, Erektionsstörungen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Häufig: Schwächezustände

Gelegentlich: Toleranz, Entzugserscheinungen*

Sehr selten: periphere Ödeme

* 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

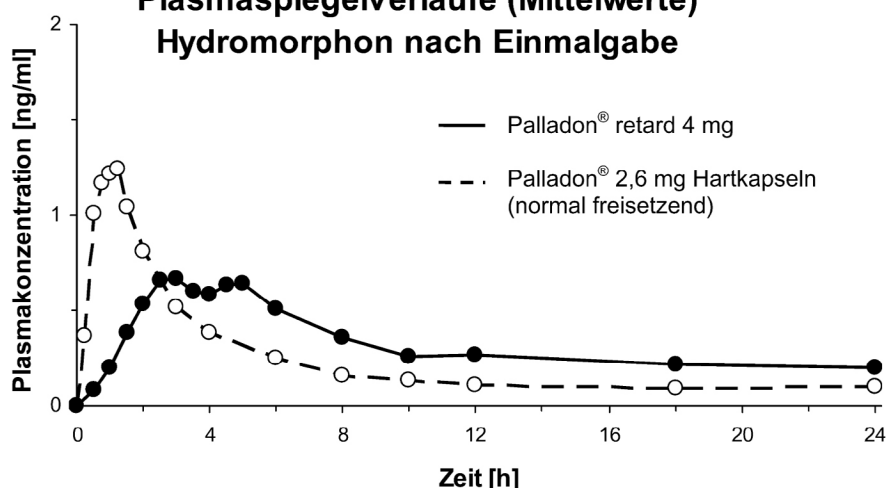
Symptome der Intoxikation:

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. 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 Wirkungskdauer von Opioiden länger sein kann als die von Naloxon, wodurch ein Wiederauftreten der Atemdepression möglich ist. Bei Einnahme größerer Mengen Palladon retard sollte eine Magenspülung erwogen werden.

Plasmaspiegelverläufe (Mittelwerte) Hydromorphon nach Einmalgabe



5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Opioid-Analgetikum; natürliches Opium-Alkaloid

ATC-Code: N02A A03.

Hydromorphon ist ein μ -selektiver, reiner Opioid-Agonist. 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.

Opiode können die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren- oder -Gonaden-Achsen beeinflussen. Zu den Veränderungen, die beobachtet werden können, zählen ein Anstieg des Prolaktin im Serum 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

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 Palladon retard und 32,3 % (C.I. 90 %: 29,0–35,9 %) für die orale Hydromorphonlösung. Die relative Bioverfügbarkeit von Palladon retard ist vergleichbar mit der Bioverfügbarkeit des normal freisetzenden Hydromorphonhydrochlorid, jedoch mit geringerer Fluktuation der Plasmaspiegel. Die maximale Plasmakonzentration ($C_{max} = 1,2 \pm 1,24$ ng/ml) nach Einnahme von Palladon retard wird nach 2 bis 5 Stunden ($T_{max} = 3$ (2–5)) erreicht gefolgt von einer langgestreckten Plateauphase mit relativ konstantem therapeu-

peutischen Plasmaspiegel von mindestens 12 Stunden.

Siehe Abbildung

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, 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 relative kurze Eliminationshalbwertszeit von $2,64 \pm 0,88$ Stunden (1,68–3,87 Stunden).

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, Dihydroisomorphin 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.

Palladon® retard 4, 8, 16, 24 mg



5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

An Ratten, die oral 5 mg/kg/Tag erhielten (30 mg/m²/Tag, was 1,4-fach höher ist, als die für den Menschen nach Körperoberfläche errechnete, zu erwartende Dosis), wurden keine Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität oder die Eigenschaften der Spermien beobachtet.

Hydromorphon-Dosen, welche auf das Muttertier toxisch wirkten, waren weder bei Ratten noch Kaninchen teratogen. Eine Beeinträchtigung der foetalen Entwicklung ergab sich bei Kaninchen in einer Dosis von 50 mg/kg (der No-Effect-Level für Entwicklungsparameter lag bei einer Dosis von 25 mg/kg oder 380 mg/m² mit einer Exposition (AUC), die annähernd 4-fach über der beim Menschen zu erwartenden liegt). Ratten, die oral mit Hydromorphon 10 mg/kg (308 mg/m² mit einer AUC, die etwa 1,8-mal über der für den Menschen erwarteten liegt) behandelt wurden, zeigten keine foetale Schädigung.

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

Es wurden keine klinischen Befunde oder Befunde nach Autopsie erhoben, die im Zusammenhang mit der Gabe von Hydromorphon an das Muttertier standen.

Hydromorphon war nicht mutagen im AMES-Test und im Maus-Mikronukleus-Assay.

Außerdem war Hydromorphon im Maus-Lymphoma-Test ohne exogene Metabolisierung (S9) ebenfalls nicht mutagen. Unter den Bedingungen exogener Metabolisierung war Hydromorphon in Konzentrationen ≤ 100 µg/ml nicht mutagen. Mutagene Eigenschaften konnten in Konzentrationen von ≥ 200 µg/ml beobachtet werden, welche signifikant höher liegen als die erwarteten durchschnittlichen Plasmaspitzenkonzentrationen im Menschen.

Langzeitstudien zur Kanzerogenität wurden nicht durchgeführt.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Retardkapsel-Inhalt:

Mikrokristalline Cellulose, Methylhydroxypropylcellulose, Ethylcellulose, gereinigtes Wasser, hochdisperses Siliciumdioxid, Di-butyldecandioat

Retardkapsel-Hülle:

Gelatine, Natriumdodecylsulfat, Titandioxid (E 171)

zusätzlich bei

4 mg:

Erythrosin (E 127), Indigocarmin (E 132),

8 mg:

Erythrosin (E 127),

16 mg:

Eisenoxidhydrat (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 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren.

Den Inhalt vor Feuchtigkeit schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Verpackungsart:

PVC/PVdC-Durchdrückpackungen mit Aluminiumfolie.

Packungsgrößen:

20, 50 oder 100 Retardkapseln

Klinikpackung:

10 × 10 Retardkapseln

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine speziellen Hinweise.

7. Inhaber der Zulassung

Mundipharma GmbH
Mundipharmastraße 2
65549 Limburg
Telefon: (0 64 31) 701-0
Telefax: (0 64 31) 7 42 72

8. Zulassungsnummern

4 mg: 33162.00.00

8 mg: 33162.01.00

16 mg: 33162.02.00

24 mg: 33162.03.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung

4 mg: 19.12.1997

8 mg: 19.12.1997

16 mg: 19.12.1997

24 mg: 19.12.1997

10. Stand der Information

Februar 2015

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Betäubungsmittel

Weitere Angaben:

Mundipharma Service für Fragen zum Präparat und zur Therapie:

– Gebührenfreie Info-Line: (0800) 8 55 11 11

– E-Mail: medinfo@mundipharma.de

– Internet: <http://www.mundipharma.de>

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt