Hydromorphon dura 4 mg Retardtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung
Jede Retardtablette enthält 4 mg Hydromorphonhydrochlorid (entsprechend 3,55 mg Hydromorphon).
Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform
Retardtablette.

Hydromorphon dura 4 mg
Weiße, runde, beidseitig gewölbte Retardtabletten mit einer Bruchkerbe auf beiden Seiten.
Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

Hydromorphon dura 8 mg
Pinkfarbene, längliche, beidseitig gewölbte Retardtabletten mit einer Bruchkerbe auf beiden Seiten.
Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

Hydromorphon dura 16 mg
Gelbe, längliche, beidseitig gewölbte Retardtabletten mit einer Bruchkerbe auf beiden Seiten.
Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

Hydromorphon dura 24 mg
Weiße, längliche, beidseitig gewölbte Retardtabletten mit einer Bruchkerbe auf beiden Seiten.
Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete
Behandlung von starken Schmerzen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung
Art der Anwendung
Zum Einnehmen.

Hinweise zur Anwendung
Die Tabletten sind im Ganzen mit ausreichend Flüssigkeit zu schlucken und dürfen nicht zerkaut oder zerkleinert werden.
Die Dosierung muss der Stärke der Schmerzen und dem individuellen Ansprechen des Patienten angepasst werden.
Hydromorphon dura sollte mit einem Zeitintervall von 12 Stunden eingenommen werden.
Bei der Behandlung chronischer Schmerzen ist der Einnahme nach einem festen Zeitplan der Vorzug zu geben.
Die Dosis sollte schrittweise erhöht werden, bis eine adäquate Schmerzlinderung erreicht ist.
Grundsätzlich sollte eine ausreichend hohe Dosis gegeben werden und gleichzeitig die im Einzelfall niedrigste analgetisch wirksame Dosis gewählt werden.
Wie bei anderen starken Opioiden sollte eine angemessene Prophylaxe bekannter opioid-bedingter Nebenwirkungen (wie z. B. Obstipation) in Betracht gezogen werden.

Dauer der Anwendung
Hydromorphon dura sollte nicht länger als nötig eingenommen werden. Wenn entsprechend Art und Schwere der Erkrankung eine Langzeitbehandlung erforderlich ist, sollte eine sorgfältige und regelmäßige Überprüfung sicherstellen, ob und in welchem Ausmaß 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 indiziert, sollte die Hydromorphon-Dosis jeden 2. Tag um 50% reduziert werden, bis die niedrigste Dosis erreicht ist, bei der die Therapie sicher beendet werden kann.
Falls Entzugserscheinungen auftreten, ist die Dosisreduktion abzubrechen. Die Dosis sollte dann geringfügig erhöht werden, bis die Anzeichen eines Opioid-Entzugs verschwinden. Danach ist die Dosisreduktion von Hydromorphon fortzusetzen, entweder mit längeren Zeitintervallen zwischen jeder Hydromorphon-Dosisreduktion oder indem die Reduktion mit einer äquianalgetischen Dosis eines anderen Opioids fortgeführt wird.

Dosierung
Erwachsene und Jugendliche (über 12 Jahre)
Die Anfangsdosis Hydromorphon dura beträgt im Allgemeinen 4 mg alle 12 Stunden.
Die Dosis kann in Abhängigkeit von einer akzeptablen Schmerzlinderung vorsichtig titriert werden. Patienten, die bereits regelmäßig mit Opioiden behandelt werden, können die Behandlung mit höheren Anfangsdosen von Hydromorphon dura beginnen, wobei die vorherige Opioid-Tagesdosis zu berücksichtigen ist.

Ältere Patienten
Ältere Patienten benötigen unter Umständen eine geringere als die empfohlene Erwachsenen-Dosis um eine ausreichende Analgesie zu erzielen.

Patienten mit Leber- und/oder Nierenfunktionsstörungen
Diese Patienten benötigen möglicherweise eine niedrigere als die empfohlene Dosis, um eine ausreichende Analgesie zu erzielen. Die Dosis sollte sorgfältig entsprechend der Analgesie eingestellt werden.

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

4.3 Gegenanzeigen
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile
- Atemdepression mit Hypoxie und/oder Hyperkapnie
- schwere, chronisch obstruktive Lungenerkrankung
- Koma
- akutes Abdomen
- paralytischer Ileus
- gleichzeitige Gabe von Monoaminoxidase-Hemmern oder wenn diese innerhalb der letzten 2 Wochen abgesetzt wurden

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
Eine Atemdepression ist das Hauptrisiko einer Opioidüberdosierung. Vorsicht bei der Anwendung ist geboten bei Patienten mit bekannter Opioidabhängigkeit, bei Patienten mit Kopfverletzungen (wegen des Risikos eines erhöhten intrakranialen Drucks), Krampfleiden, Alkoholismus, Delirium tremens, toxischer Psychose, Hypotonie in Verbindung mit Hypovolämie, Bewusstseinsstörungen, Gallenwegserkrankungen, Gallen- oder Nierenkolik, Pankreatitis, obstruktiven oder entzündlichen Darmerkrankungen, Prostatahyperplasie, Nebennierenrindeninsuffizienz (z. B. Morbus Addison), Hypothyreose, chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung, verminderter Atemreserve, bei älteren oder geschwächten Patienten und bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nieren- oder Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.2).
Die Langzeitanwendung von Hydromorphon kann zur Entwicklung einer Toleranz mit der Erfordernis höherer Dosen zur Erzielung des erwünschten analgetischen Effekts führen. Eine Kreuztoleranz zu anderen Opioiden kann bestehen. Die chronische Anwendung von Hydromorphon kann zu physischer Abhängigkeit führen und bei abrupter Beendigung der Therapie können Entzugssymptome auftreten.
Wenn die Therapie mit Hydromorphon nicht mehr länger erforderlich ist, kann es ratsam sein, die Tagesdosis allmählich zu reduzieren, um das Auftreten eines Entzugssyndroms zu vermeiden.
Das Missbrauchsprofil von Hydromorphon ähnelt dem anderer starker Opioidagonisten und kann von Personen mit latenten oder manifesten Suchterkrankungen bewusst missbraucht werden. Eine psychische Abhängigkeit kann sich infolge der Anwendung opioidhaltiger Analgetika wie Hydromorphon dura entwickeln. Hydromorphon dura sollte daher bei Patienten mit Alkohol-, Drogen- oder Arzneimittelmissbrauch in der Vorgeschichte mit besonderer Vorsicht angewendet werden.
Bei Patienten mit chronischen Schmerzen ist bei bestimmungsgemäßer Anwendung das Risiko für die Entwicklung einer physischen oder psychischen Abhängigkeit jedoch deutlich vermindert. Über die tatsächliche Inzidenz einer psychischen Abhängigkeit bei Patienten mit chronischen Schmerzen stehen keine Daten zur Verfügung.
Hydromorphon dura sollte nicht eingesetzt werden, wenn die Möglichkeit besteht, dass ein paralytischer Ileus auftritt. Sollte ein paralytischer Ileus vermutet werden oder während der Behandlung auftreten, muss die Behandlung mit Hydromorphon sofort abgebrochen werden.
Vor allem bei hohen Dosierungen kann in seltenen Fällen eine Hyperalgesie auftreten, die auf eine weitere Dosiserhöhung von Hydromorphon dura nicht anspricht. Eine Dosisreduktion oder der Wechsel zu einem anderen Opioid kann erforderlich sein.
Hydromorphon dura 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 dura 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 dura indiziert ist, sollte die Dosierung nach dem Eingriff den neuen Erfordernissen entsprechend eingestellt werden.
Es ist zu betonen, dass Patienten, die einmal auf eine wirksame Dosis eines bestimmten Opioids eingestellt wurden, nicht ohne klinische Beurteilung und sorgfältige bedarfsorientierte Neueinstellung auf andere Opioid-Analgetika umgestellt werden sollten. Andernfalls ist eine kontinuierliche analgetische Wirkung nicht gewährleistet.
Hydromorphon dura 8, 16 und 24 mg ist nicht für eine initiale Opioid-Therapie geeignet. Höhere Dosierungen von Hydromorphon dura (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.
Bei bestehender Nebennierenrindeninsuffizienz sollten die Plasmakortisolkonzentration kontrolliert und gegebenenfalls Kortikoide zugeführt werden.
Hydromorphon dura ist nur für die orale Anwendung bestimmt. Bei missbräuchlicher parenteraler Anwendung von Hydromorphon dura ist mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen zu rechnen, die tödlich verlaufen können.
Um zu verhindern, dass die kontrollierte Freisetzung aus den in den Tabletten enthaltenen Pellets beeinträchtigt wird, dürfen die Retardtabletten nicht zerkaut oder zerkleinert 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 Einnahem von Alkohol und Hydromorphon dura können vermehrt Nebenwirkungen von Hydromorphon dura auftreten. Die gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden.

Die Anwendung von Hydromorphon dura kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von zentralwirksamen Arzneimitteln wie Tranquilizer, Anästhetika (wie z. B. Barbiturate), Hypnotika und Sedativa, Neuroleptika, Antidepressiva und Antihistaminika/Antiemetika und andere Opioide oder Alkohol kann zu einer Verstärkung der dämpfenden Wirkung auf das Zentralnervensystem (z. B. Sedierung und Atemdepression) beider Arzneimittel führen.
Die gleichzeitige Anwendung von Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmern) und Opioiden kann eine stimulierende oder hemmende Wirkung auf das Zentralnervensystem haben oder eine Hypotonie oder Hypertonie auslösen. Die gleichzeitige Anwendung von Hydromorphon dura und MAO-Hemmern ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Wie andere Opioid-Analgetika kann Hydromorphon dura die Wirkung von neuromuskulär blockierenden Arzneimitteln verstärken und zu einer ausgeprägten Atemdepression führen.
Alkohol kann die pharmakodynamischen Effekte von Hydromorphon dura verstärken. Die gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden.
Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Hydromorphon dura wird während der Schwangerschaft und Stillzeit nicht empfohlen.

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Hydromorphon dura bei Schwangeren vor. Hydromorphon sollte während der Schwangerschaft und während der Geburt nicht angewendet werden, da es zu verminderter Uteruskontraktilität und der Gefahr einer Atemdepression beim Neugeborenen kommen kann. Bei Neugeborenen von Müttern unter chronischer Hydromorphon-Behandlung, kann es zu Entzugserscheinungen kommen. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Hydromorphon dura bei stillenden Frauen vor. Hydromorphon dura sollte deshalb während der Stillzeit nicht eingenommen werden, anderenfalls sollte abgestillt werden.

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

Hydromorphon dura hat einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Dies ist insbesondere zu Beginn einer Hydromorphon-Therapie, nach Dosiserhöhung oder 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 der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben 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 Schwellung im Bereich des Oropharynx)
Psychiatrische Erkrankungen
Häufig: Verwirrtheit
Gelegentlich: Dysphorie, Euphorie, Halluzinationen
Selten: Abhängigkeit, Angst, Agitiertheit
Erkrankungen des Nervensystems
Häufig: Schwindel, Somnolenz
Gelegentlich: Kopfschmerzen, Tremor oder unwillkürliche Muskelkontraktionen, Parästhesie
Selten: Krampfanfälle; Sedierung
Sehr selten: Hyperalgesie (siehe Abschnitt 4.4)
Augenerkrankungen
Gelegentlich: Miosis, Sehstörungen wie Verschwommensehen
Herzerkrankungen
Gelegentlich: Tachykardie
Selten: Bradykardie, Palpitationen
Gefäßerkrankungen
Häufig: Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums
Selten: Atemdepression, Bronchospasmen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Häufig: Obstipation, Mundtrockenheit, Übelkeit, Erbrechen
Gelegentlich: Bauchschmerzen, Dyspepsie
Sehr selten: Paralytischer Ileus
Leber- und Gallenerkrankungen
Selten: Gallenkolik, Erhöhung von Pankreasenzymen
Sehr selten: Erhöhung von Leberenzymen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Häufig: Pruritus, Schwitzen
Gelegentlich: Hautausschlag, Urtikaria
Selten: Rötung des Gesichts
Erkrankungen der Nieren und Harnwege
Häufig: Harnverhalt und verstärkter Harndrang
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse
Gelegentlich: Verminderte Libido, Impotenz
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Häufig: Asthenie
Gelegentlich: Toleranz, Entzugserscheinungen
Entzugserscheinungen können auftreten und Symptome wie Agitiertheit, Angst, Nervosität, Schlaflosigkeit, Hyperkinese, Tremor und gastrointestinale Symptome beinhalten.
Sehr selten: Peripheres Ödem

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung:

Anzeichen und Symptome einer Hydromorphon-Vergiftung und -überdosierung sind durch Beschwerden wie „sich komisch fühlen", Konzentrationsmangel, Schläfrigkeit und Schwindelgefühl im Stehen gekennzeichnet.
Weitere mögliche charakteristische Symptome einer Überdosierung sind Atemdepression (Verringerung der Atemfrequenz und/oder des Atemzugvolumens, Cheyne-Stokes-Atmung, Zyanose), extreme Schläfrigkeit bis hin zu Stupor oder Koma, Miosis, Erschlaffung der Skelettmuskulatur, feucht-kalte Haut, Bradykardie und Hypotonie. Eine massive Intoxikation kann zu Apnoe, Kreislaufversagen, Herzstillstand und Tod führen.

Therapie einer Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung ist der zirkulatorische und respiratorische Zustand des Patienten engmaschig zu überwachen und es sind entsprechende unterstützende Maßnahmen einzuleiten. Ein spezifischer Opioidantagonist wie Naloxon kann hydromorphon-induzierte Effekte aufheben. Es ist zu beachten, dass die Wirkungsdauer von Opioiden länger sein kann als die von Naloxon, wodurch ein Wiederauftreten der Atemdepression möglich ist. Bei Einnahme großer Mengen Hydromorphon dura sollte eine Magenspülung in Erwägung gezogen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: 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.
Opioide können die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren- oder -Gonadenachse beeinflussen. Zu den Veränderungen, die beobachtet werden können, zählen ein Anstieg des Serumprolaktins und eine Abnahme von Kortisol und Testosteron im Plasma. Eine Manifestation klinischer Symptome aufgrund dieser Hormonveränderungen kann möglich sein.
Präklinische Studien zeigen unterschiedliche Effekte von Opioiden auf Komponenten des Immunsystems. Die klinische Bedeutung dieser Befunde ist nicht bekannt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Verteilung

Hydromorphon wird im Gastrointestinaltrakt resorbiert und unterliegt einer präsystemischen Elimination; dies führt zu einer oralen Bioverfügbarkeit von etwa 32% (Bereich 17 bis 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 ± 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. Hydromorphonmetaboliten wurden im Plasma, Urin und in humanen Hepatozyten-Test-Systemen nachgewiesen. Es gibt keine Hinweise, dass Hydromorphon in vivo durch das Cytochrom-P450-Enzymsystem metabolisiert wird. In vitro hemmt Hydromorphon mit einer IC_{50} >50 µM 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
Pädiatrische Patienten
Über die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Hydromorphon bei Kindern unter 12 Jahren liegen keine ausreichenden Daten vor. Hydromorphon dura 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
Bei Ratten, die orale Hydromorphon-Dosen von bis zu 5 mg/kg/Tag (30 mg/m²/Tag bzw. das 1,4-fache der nach Körperoberfläche errechneten, erwarteten Dosis für den Menschen) erhielten, wurden keine Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität oder die Eigenschaften der Spermien beobachtet.
Hydromorphon erwies sich bei Dosierungen, die für das Muttertier toxisch waren, weder bei Ratten noch bei Kaninchen als teratogen. Eine Beeinträchtigung der fetalen Entwicklung war bei Kaninchen in einer Dosis von 50 mg/kg zu beobachten (der No-Effect-Level für die Entwicklung lag bei einer Dosis von 25 mg/kg oder 380 mg/m² bei einer Wirkstoffexposition (AUC), die ungefähr um das 4-fache über der beim Menschen zu erwartenden liegt). Ratten, die oral mit Hydromorphon in Dosen von bis zu 10 mg/kg (308 mg/m² mit einer AUC, die ungefähr 1,8-mal über der für den Menschen erwarteten liegt) behandelt wurden, zeigten keine fetale Toxizität.
Peri- und postpartal stieg die Mortalität von Rattenjungen (F1) bei 2 und 5 mg/kg/Tag an und das Körpergewicht blieb während der Stillperiode reduziert. Es gab keine klinischen Befunde oder Befunde nach Autopsie , die in Zusammenhang mit der Gabe von Hydromorphon an das Muttertier standen.
Hydromorphon war nicht mutagen im bakteriellen Rückmutationstest (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 von 100 Mikrogramm/ml und niedriger nicht mutagen. Ein positives Ergebnis wurde bei Konzentrationen von 200 Mikrogramm/ml und höher beobachtet, 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
Tablettenkern
Mikrokristalline Cellulose, Hypromellose, Ethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Propylenglycol, Talkum, Carmellose-Natrium, Magnesiumstearat, Hochdisperses Siliciumdioxid (wasserfrei).
Filmüberzug
Hypromellose, Macrogol 6000, Talkum, Titandioxid (E 171).
Zusätzlich:
Hydromorphon dura 8 mg
Eisen-(III)-oxid (E 172).
Hydromorphon dura 16 mg
Eisen-(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172).

6.2 Inkompatibilitäten Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit
HDPE Flaschen: 2 Jahre.
Aluminium/PVC-PE-PVDC Blisterpackungen: 3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung
Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses
Kindergesicherte Aluminium/PVC-PE-PVDC-Blisterpackungen.
HDPE-Flaschen mit kindergesicherten PE-Schraubdeckeln.
Packungsgrößen:
10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100 Retardtabletten in Blisterpackungen.
10, 20, 30, 50, 100 Retardtabletten in Flaschen.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung
Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung: Mylan dura, Darmstadt, Deutschland.
8. Zulassungsnummer: 1–29702
9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung: 29. September 2010.
10. Stand der Information: November 2011.
Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht: Suchtgift, Abgabe auf Suchtgiftrezept, apothekenpflichtig.