Hydromorphon Develco 24 mg-Retardtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Retardtablette enthält 24 mg Hydromorphonhydrochlorid (entsprechend 21,28 mg Hydromorphon).
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Retardtablette.

Hydromorphon Aristo 4 mg-Retardtabletten

Weiße bis cremefarbene, runde, beidseitig gewölbte Retardtabletten mit einem Durchmesser von 7,1 mm und einer Bruchkerbe auf beiden Seiten. Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

Hydromorphon Aristo 8 mg-Retardtabletten

Pinkfarbene, längliche, beidseitig gewölbte Retardtabletten mit einer Größe von 5,2 x 11,2 mm und einer Bruchkerbe auf beiden Seiten.
Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

Hydromorphon Aristo 16 mg-Retardtabletten

Hellgelbe, längliche, beidseitig gewölbte Retardtabletten mit einer Größe von 6,7 x 14,3 mm und einer Bruchkerbe auf beiden Seiten.
Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

Hydromorphon Aristo 24 mg-Retardtabletten

Weiße bis cremefarbene, längliche, beidseitig gewölbte Retardtabletten mit einer Größe von 7,7 x 16,2 mm und 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 und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung muss der Stärke der Schmerzen und dem individuellen Ansprechen des Patienten angepasst werden.
Grundsätzlich sollte eine ausreichend hohe Dosis gegeben werden und gleichzeitig die im Einzelfall niedrigste analgetisch wirksame Dosis gewählt werden.

Erwachsene und Jugendliche (über 12 Jahre)

Die Anfangsdosis Hydromorphon Aristo beträgt im Allgemeinen 4 mg Hydromorphonhydrochlorid alle 12 Stunden.
Die Dosis sollte schrittweise erhöht werden, bis eine adäquate Schmerzlinderung erreicht ist.
Patienten, die bereits regelmäßig mit Opioiden behandelt werden, können die Behandlung mit höheren Anfangsdosen von Hydromorphonhydrochlorid beginnen, wobei die vorherige Opioid-Tagesdosis zu berücksichtigen ist.
Bei der Behandlung chronischer Schmerzen ist der Einnahme nach einem festen Zeitplan der Vorzug zu geben.

Dauer der Anwendung

Hydromorphon Aristo 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.

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

Wie bei anderen starken Opioiden sollte eine angemessene Prophylaxe bekannter opioid- bedingter Nebenwirkungen (wie z.B. Obstipation) in Betracht gezogen werden.

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 Anwendung zerkauter oder zermahlener/zerstoßener Tabletten führt zu einer schnellen Freisetzung und zur Resorption einer möglicherweise letalen Dosis von Hydromorphon (siehe Abschnitte 4.4 und 4.9).

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, erhöhtem Hirndruck, Kopfverletzung, 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 Aristo entwickeln. Hydromorphon Aristo 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.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Alkohol und Hydromorphon Aristo können vermehrt Nebenwirkungen auftreten. Die gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden.

Hydromorphon Aristo 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 Aristo nicht anspricht. Eine Dosisreduktion oder der Wechsel zu einem anderen Opioid kann erforderlich sein.

Hydromorphon Aristo 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 Aristo 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 Aristo 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 Aristo 8 mg, 16 mg und 24 mg sind nicht für eine initiale Opioid-Therapie geeignet. Höhere Dosierungen von Hydromorphon Aristo (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 Aristo ist nur zum Einnehmen bestimmt. Bei missbräuchlicher parenteraler Anwendung von Hydromorphon Aristo 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 Abschnitte 4.2 und 4.9).
Die Anwendung von Hydromorphon Aristo 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 Aristo und MAO-Hemmern ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Hydromorphon Aristo kann die Wirkung von neuromuskulär blockierenden Arzneimitteln verstärken und zu einer ausgeprägten Atemdepression führen.
Gleichzeitiger Alkoholkonsum sollte vermieden werden. Alkohol verstärkt die sedierende Wirkung von Hydromorphon.
Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Hydromorphon Aristo wird während der Schwangerschaft und Stillzeit nicht empfohlen.

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Hydromorphon Aristo bei Schwangeren vor. Hydromor-phon 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 Aristo bei stillenden Frauen vor. Hydromorphon Aristo sollte deshalb während der Stillzeit nicht eingenommen werden, anderenfalls sollte abgestillt 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 Aristo kann Benommenheit verursachen. 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 Verab-reichungsort
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

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 über das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5, AT-1200 WIEN, Fax: + 43 (0), 50 555 36207, Website: http://www.basg.gv.at/, anzuzeigen.

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 (für Details zur sachgemäßen Anwendung siehe Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels der spezifischen Opioidantagonisten). Es ist zu beachten, dass die Wirkungsdauer von Opioiden länger sein kann als die von Naloxon, wodurch ein Wiederauftreten der Atemdepression möglich ist. 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.
Bei Einnahme großer Mengen Hydromorphon Aristo sollte eine Magenspülung in Erwägung gezogen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetika Opioide, natürliche Opium-Alkaloide, Hydromorphon.
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 bis 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

Kinder und Jugendliche

Über die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Hydromorphon bei Kindern unter 12 Jahren liegen keine ausreichenden Daten vor. Hydromorphon Aristo 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/m^2/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/m^2 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/m^2 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
Hyprolose
Propylenglycol
Talkum
Carmellose-Natrium (Ph.Eur.)
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
Hochdisperses Siliciumdioxid

Filmüberzug

Hypromellose, Macrogol 6000, Talkum, Titandioxid (E 171).

Zusätzlich:

Hydromorphon Aristo 8 mg

Eisen-(III)-oxid (E 172)

Hydromorphon Aristo 16 mg

Eisen-(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre in Blisterpackungen.
2 Jahre in HDPE Flaschen.

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
Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Str. 8-10
13435 Berlin
Deutschland

8. Zulassungsnummer
1–31116

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung
23. Februar 2012

10. Stand der Information
Oktober 2013

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht
Suchtgift, Abgabe auf Suchtgiftrezept, apothekenpflichtig.