

1. Bezeichnung des Arzneimittels

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

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Hydromorphon-AL 4 mg Retardtabletten
Jede Retardtablette enthält 4 mg Hydromorphonhydrochlorid (entspr. 3,55 mg Hydromorphon)

Hydromorphon-AL 8 mg Retardtabletten
Jede Retardtablette enthält 8 mg Hydromorphonhydrochlorid (entspr. 7,09 mg Hydromorphon)

Hydromorphon-AL 16 mg Retardtabletten

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

Hydromorphon-AL 24 mg Retardtabletten

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Retardtablette

Hydromorphon-AL 4 mg Retardtabletten
Weiße, runde, bikonvexe Retardtablette mit beidseitiger Bruchkerbe.
Die Retardtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Hydromorphon-AL 8 mg Retardtabletten
Pinkfarbene, längliche, bikonvexe Retardtablette mit beidseitiger Bruchkerbe.
Die Retardtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Hydromorphon-AL 16 mg Retardtabletten
Gelbe, längliche, bikonvexe Retardtablette mit beidseitiger Bruchkerbe.
Die Retardtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Hydromorphon-AL 24 mg Retardtabletten
Weiße, längliche, bikonvexe Retardtablette mit beidseitiger Bruchkerbe.
Die Retardtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von starken Schmerzen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Hinweise zur Anwendung

Die Retardtabletten sind unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit zu schlucken und dürfen nicht zermahlen oder zerstoßen werden.

Die Dosierung muss an die Stärke der Schmerzen und an das individuelle Ansprechen des Patienten angepasst werden.

Hydromorphon-AL sollte mit einem Zeitintervall von 12 Stunden eingenommen werden.

Bei der Behandlung chronischer Schmerzen ist der Verabreichung 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-AL sollte nicht länger als nötig eingenommen werden. Wenn aufgrund der Art und Schwere der Erkrankung eine Langzeitbehandlung erforderlich ist, sollte eine sorgfältige und regelmäßige Überprüfung sicherstellen, 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 Entzugsscheinungen 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, bei der die Therapie sicher beendet werden kann.

Falls Entzugsscheinungen auftreten, ist die Dosisreduktion abzurechnen.

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 (> 12 Jahre)

Die Anfangsdosis Hydromorphon-AL 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-AL beginnen, wobei die vorausgegangene Opioidtagesdosis 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 < 12 Jahre

Hydromorphon-AL 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 in Abschnitt 6.1 genannten 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 intrakraniellen Drucks), Krampfleiden, Alkoholismus, Delirium tremens, toxischer Psychose, Hypotonie in Verbindung mit Hypovolämie, Bewusstseinsstörungen, Gallenwegserkrankungen, Gallen- oder Nierenkolik, Pankreatitis, obstruktiven oder entzündlichen Darm-erkrankungen, 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).

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-AL entwickeln. Hydromorphon-AL 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 tatsäch-

liche Inzidenz einer psychischen Abhängigkeit bei Patienten mit chronischen Schmerzen stehen keine Daten zur Verfügung.

Hydromorphon-AL 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-AL nicht ansprechen wird. Eine Dosisreduktion oder der Wechsel zu einem anderen Opioid kann erforderlich sein.

Hydromorphon-AL 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-AL 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-AL indiziert ist, sollte die Dosierung den neuen Erfordernissen nach der Operation 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-AL 8, 16 und 24 mg ist nicht für eine initiale Opioid-Therapie geeignet. Höhere Dosierungen von Hydromorphon-AL (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 ggf. Kortikoide zugeführt werden.

Hydromorphon-AL ist nur für die orale Anwendung bestimmt. Bei missbräuchlicher parenteraler Anwendung von Hydromorphon-AL ist mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen zu rechnen, die tödlich verlaufen können.

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

Um zu verhindern, dass die kontrollierte Freisetzung aus den in den Tabletten enthaltenen Pellets beeinträchtigt wird, dürfen die Retardtabletten nicht zerkaut oder zermahlen/zerstoßen werden. Die Verabrei-

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von **zentral-wirksamen Arzneimitteln** wie **Tranquillizer, Anästhetika** (wie z.B. **Barbiturate**), **Hypnotika** und **Sedativa, Neuroleptika, Antidepressiva** und **Antihistaminika/Antiemetika** und **andere Opiode** oder **Alkohol** kann zu einer Verstärkung der dämpfenden Wirkung auf das Zentralnervensystem (z.B. Sedierung und Atemdepression) beider Arzneimittel führen.

Alkohol kann die pharmakodynamischen Effekte von Hydromorphon-AL verstärken. Die gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden.

Die gleichzeitige Anwendung von **Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmern)** und Opioiden kann stimulierende oder hemmende Wirkungen auf das Zentralnervensystem haben oder eine Hypotonie oder Hypertonie auslösen. Die gleichzeitige Anwendung von Hydromorphon-AL und MAO-Hemmern ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Wie andere Opioid-Analgetika kann Hydromorphon-AL die Wirkung von **Muskelrelaxantien** verstärken und zu einer übermäßigen Atemdepression führen.

Gleichzeitiger **Alkoholgenuss** sollte vermieden werden. Alkohol verstärkt die sedierende Wirkung von Hydromorphon.

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Hydromorphon-AL wird während der Schwangerschaft und Stillzeit nicht empfohlen.

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Hydromorphon bei Schwangeren vor. Hydromorphon sollte während der Schwangerschaft und während der Geburt nicht eingenommen werden, da es zu verminderter Uteruskontraktilität und der Gefahr einer Atemdepression beim Neugeborenen kommen kann. Eine chronische Einnahme von Hydromorphon während der Schwangerschaft kann zu einem Entzugssyndrom beim Neugeborenen führen. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Hydromorphon bei stillenden Frauen vor. Hydromorphon-AL 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-AL 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 Präparatwechsel 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 Arzt besprechen, ob sie Autofahren 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 Harn-
drang.

**Erkrankungen der Geschlechtsorgane
und der Brustdrüse**

Gelegentlich: Verminderte Libido, Impotenz.

**Allgemeine Erkrankungen und Be-
schwerden am Verabreichungsort**

Häufig: Asthenie.

Gelegentlich: Toleranz, Entzugserscheinun-
gen.

Entzugserscheinungen können auftreten
und Symptome wie Agitiertheit, Angst, Ner-
vosität, Schlaflosigkeit, Hyperkinese, Tremor
und gastrointestinale Symptome beinhalten.
Sehr selten: Peripheres Ödem.

**Meldung des Verdachts auf Nebenwirkun-
gen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwir-
kungen nach der Zulassung ist von großer
Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuier-
liche Überwachung des Nutzen-Risiko-Ver-
hältnisses 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 von Überdosierung
Anzeichen und Symptome einer Hydromor-
phon-Vergiftung und -überdosierung sind
durch Beschwerden wie „sich komisch füh-
len“, Konzentrationsmangel, Schläfrigkeit
und Schwindelgefühl im Stehen gekenn-
zeichnet.

Weitere mögliche charakteristische Sympto-
me einer Überdosierung sind Atemdepres-
sion (Verringerung der Atemfrequenz und/
oder des Atemzugvolumens, Cheyne-Sto-
kes-Atmung, Zyanose), extreme Schläfrig-
keit bis hin zu Stupor oder Koma, Miosis,
Erschlaffung der Skelettmuskulatur, feucht-
kalte Haut, Bradykardie und Hypotonie. Eine
exzessive Intoxikation kann zu Apnoe, Kreis-
laufversagen, Herzstillstand und Tod führen.

Behandlung einer Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung ist der zirkula-
torische und respiratorische Zustand des
Patienten engmaschig zu überwachen und
es sind entsprechende unterstützende Maß-
nahmen einzuleiten. Ein spezifischer Opi-
oidantagonist wie Naloxon kann Hydromor-
phon-induzierte Effekte aufheben. Es ist zu
beachten, dass die Wirkungsdauer von
Opioiden länger sein kann als die von
Naloxon, und dass ein Wiederauftreten der
Atemdepression möglich ist. Bei Einnahme
großer Mengen Hydromorphon-AL sollte
eine Magenspülung in Erwägung gezogen
werden.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Opiode,
natürliche Opium-Alkaloide
ATC-Code: N02AA03

Hydromorphon ist ein μ -selektiver, reiner
Opioidagonist. Hydromorphon und ver-
wandte Opiode wirken hauptsächlich auf
das zentrale Nervensystem und den Darm.
Die Wirkungen sind vorwiegend analgetisch,
anxiolytisch, antitussiv und sedativ. Darüber
hinaus können Stimmungsveränderungen,
Atemdepression, verminderte gastrointesti-
nale Motilität, Übelkeit, Erbrechen und Ver-
änderungen des endokrinen und autonomen
Nervensystems auftreten.

Opiode können die Hypothalamus-Hypo-
physen-Nebennieren- oder -Gonadenachse
beeinflussen. Zu den Veränderungen, die
beobachtet werden können, zählen ein An-
stieg des Serumprolaktins und eine Abnah-
me von Kortisol und Testosteron im Plasma.
Eine Manifestation klinischer Symptome auf-
grund dieser Hormonveränderungen kann
möglich sein.

Präklinische Studien zeigen unterschiedliche
Effekte von Opioiden auf Komponenten
des Immunsystems. Die klinische Bedeu-
tung dieser Befunde ist nicht bekannt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Verteilung

Hydromorphon wird im Gastrointestinaltrakt
resorbiert und unterliegt einer präsystemi-
schen Elimination; dies führt zu einer oralen
Bioverfügbarkeit von etwa 32% (Bereich
17–62%). Die relative Bioverfügbarkeit der
Retardformulierungen von Hydromorphon
ist vergleichbar mit der von sofort freisetzen-
den Formulierungen, jedoch mit geringerer
Fluktuation der Plasmaspiegel. Die Protei-
nbindung von Hydromorphon ist gering
(5–10%) und unabhängig von der Konzen-
tration. Es wird ein hohes Verteilungsvolu-
men beschrieben ($1,22 \pm 0,23$ l/kg); dies
weist auf eine umfangreiche Aufnahme ins
Gewebe hin.

Biotransformation und Elimination

Hydromorphon wird durch direkte Konjuga-
tion oder Reduktion der Ketogruppe mit
nachfolgender Konjugation metabolisiert.
Nach der Resorption wird Hydromorphon
hauptsächlich zu Hydromorphon-3-Glucuro-
nid, Hydromorphon-3-Glucosid und Dihy-
droisomorphin-6-Glucuronid metabolisiert.
Zu einem kleineren Anteil wurden auch die
Metaboliten Dihydroisomorphin-6-Glucosid,
Dihydromorphin und Dihydroisomorphin
gefunden.

Hydromorphon wird in der Leber verstoff-
wechselt und nur ein geringer Teil der Hy-
dromorphon-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-Enzym-
system metabolisiert wird. *In vitro* hemmt
Hydromorphon mit einer $IC_{50} > 50 \mu M$ die
humanen rekombinanten CYP-Isoformen,
einschließlich CYP1A2, 2A6, 2C8, 2D6 und
3A4, nur geringfügig. Es ist deshalb nicht zu
erwarten, dass Hydromorphon den Metabo-

lismus 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-AL wird daher für diese
Patientengruppe nicht empfohlen.

Ältere Patienten

Altersabhängige Anstiege der Exposition
wurden in klinischen Studien bei älteren im
Vergleich zu jüngeren erwachsenen Patien-
ten beobachtet. Eine höhere Empfindlichkeit
kann bei manchen älteren Patienten nicht
ausgeschlossen werden. Die Dosierung
sollte daher der klinischen Situation ange-
passt werden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunk-
tion

Bei Patienten mit einer leicht bis mäßig stark
eingeschränkten Nierenfunktion (auf der
Grundlage der Kreatininclearance berech-
net) waren die Hydromorphonkonzentrationen
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 Leber-
funktion wurde nicht untersucht. Bei Patien-
ten mit eingeschränkter Leberfunktion von
geringerem Ausmaß sind eine sorgfältige
Auswahl der Anfangsdosis und eine eng-
maschige Überwachung des Patienten er-
forderlich.

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 Men-
schen) erhielten, wurden keine Auswirkungen
auf die männliche oder weibliche Fer-
tilität oder die Eigenschaften der Spermien
beobachtet.

Hydromorphon erwies sich bei Dosierun-
gen, die für das Muttertier toxisch waren,
weder bei Ratten noch bei Kaninchen als
teratogen. Eine Beeinträchtigung der fetalen
Entwicklung war bei Kaninchen nach 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 unge-
fähr das 4-Fache der beim Menschen zu
erwartenden beträgt). Bei Ratten, die oral
mit Hydromorphon in Dosen von bis zu
10 mg/kg (308 mg/m² mit einer AUC, die
ungefähr das 1,8-Fache der für den Men-
schen erwarteten beträgt) behandelt wur-
den, wurden keine Hinweise auf fetale Toxi-
zität beobachtet.

Peri- und postpartal stieg die Mortalität von
Rattenjungern (F1) bei 2 und 5 mg/kg/Tag an
und das Körpergewicht war während der
Stillperiode reduziert. Es wurden keine klini-
schen Befunde oder Befunde nach Autopsie
beobachtet, 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-Lymphom-Test ohne exogene Metabolisierung (S9) nicht mutagen. Unter den Bedingungen exogener Metabolisierung war Hydromorphon in Konzentrationen von 100 µg/ml und niedriger nicht mutagen. Ein positives Ergebnis wurde bei Konzentrationen von 200 µg/ml und höher beobachtet, welche signifikant höher liegen als die erwarteten durchschnittlichen Plasmaspitzenkonzentrationen beim Menschen.

Langzeitstudien zur Kanzerogenität wurden nicht durchgeführt.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

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

Zusätzlich für:
Hydromorphon-AL 8 mg
Eisen-(III)-oxid (E 172).

Hydromorphon-AL 16 mg
Eisen-(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E 172).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Kindergesicherte Aluminium/PVC-PE-PVDC-Blisterpackungen

Originalpackung mit 20, 50 und 100 Retardtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassungen

ALIUD PHARMA® GmbH
Gottlieb-Daimler-Str. 19
D-89150 Laichingen
Telefon: 07333 9651-0
Telefax: 07333 9651-6004
info@aliud.de

8. Zulassungsnummern

77421.00.00
77422.00.00
77423.00.00
77424.00.00

**9. Datum der Erteilung der Zulassung/
Verlängerung der Zulassung**

Datum der Erteilung der Zulassung:
26. Januar 2010

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
03. November 2014

10. Stand der Information

November 2016

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin