

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Hydal 1,3 mg Kapseln
Hydal 2,6 mg Kapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Je 1 Hartkapsel enthält
1,3 mg Hydromorphon-Hydrochlorid, bzw.
2,6 mg Hydromorphon-Hydrochlorid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Lactose wasserfrei, 39,35 mg (in der 1,3 mg Kapsel) und 78,70 mg (in der 2,6 mg Kapsel). Jede Hartkapsel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pellets in einer Hartkapsel
1,3 mg Kapselunterteil orange, markiert mit HNR1.3
2,6 mg Kapseloberteil rot, markiert mit HNR2.6

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von starken Schmerzen.
Hydal Kapseln werden angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahre

Hydal Kapseln sollen alle 4 Stunden verabreicht werden. Die Dosierung ist abhängig von der Stärke der Schmerzen, dem Alter des Patienten und dem vorhergehenden Analgetikagebrauch. Bei Patienten mit starken Schmerzen, die noch nicht mit Opioiden vorbehandelt waren, ist die übliche Initialdosis Hydral 1,3 mg oder 2,6 mg alle 4 Stunden. Bei nicht ausreichender Analgesie oder Zunahme der Schmerzen soll die Dosis unter Verwendung von 1,3 mg und 2,6 mg Kapseln alleine oder in Kombination erhöht werden, bis eine ausreichende Analgesie erreicht wird.

Umstellung von Patienten zwischen oralem und parenteralem Hydromorphon

Patienten, die von einer parenteralen Hydromorphontherapie auf Hydromorphon-tabletten umgestellt werden, müssen unter Berücksichtigung der individuell unterschiedlichen Empfindlichkeit vorsichtig behandelt werden, d. h. die orale Startdosis darf nicht überschätzt werden (siehe Sektion 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion

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

Ältere Patienten (ab 65 Jahren)

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

Kinder unter 12 Jahren

Hydral Kapseln sollen bei Kindern unter 12 Jahren nicht angewendet werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Kapseln können unabhängig von der Nahrungsaufnahme mit ausreichend Wasser eingenommen werden. Bei Patienten mit Schluckschwierigkeiten können die Kapseln geöffnet und die Pellets auf kalte, weiche Speisen, wie z.B. Joghurt, gestreut, bzw. in wenig Wasser (ca. 30 ml) innerhalb von maximal 30 Minuten eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Atemdepression mit Hypoxie oder Hyperkapnie.
- schwere chronisch obstruktive Atemwegserkrankungen.
- schweres Bronchialasthma.
- Koma.
- paralytischer Ileus, akutes Abdomen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hydromorphon muss mit Vorsicht bei geschwächten älteren Personen und bei Patienten unter folgenden Umständen verabreicht werden:

- schwer beeinträchtigte respiratorische Funktion.
- Schlafapnoe.
- gleichzeitige Verabreichung von sedierenden Arzneimitteln (siehe unten und Abschnitt 4.5).
- Monoaminoxidase-Inhibitoren (MAO-Hemmer, siehe unten und Abschnitt 4.5).
- Toleranz, physische Abhängigkeit und Entzug (siehe unten).
- psychische Abhängigkeit (Sucht), Missbrauchsprofil und Substanz- und/oder Alkoholmissbrauch in der Anamnese (siehe unten).
- Kopfverletzung, Gehirnverletzungen oder erhöhter Hirndruck, Bewusstseinsstörungen unklarer Genese.
- Hypotonie mit Hypovolämie.
- Pankreatitis.
- Hypothyreose.
- toxische Psychose.
- Prostatahyperplasie.
- eingeschränkte Nebennierenrindenfunktion (z.B. Morbus Addison).
- schwer eingeschränkte Nierenfunktion.
- schwer eingeschränkte Leberfunktion.
- Alkoholabhängigkeit.
- Obstipation.

Schlafbezogene Atemstörungen

Opioide können schlafbezogene Atemstörungen einschließlich zentraler Schlafapnoe und schlafbezogener Hypoxämie verursachen. Die Anwendung von Opioiden geht mit einer dosisabhängigen Erhöhung des Risikos für eine zentrale Schlafapnoe einher (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit zentraler Schlafapnoe sollte eine Verringerung der Opioidgesamtdosis in Betracht gezogen werden.

Risiko bei gleichzeitiger Anwendung von jeglichen sedierenden Arzneimitteln wie zum Beispiel Benzodiazepinen

Die gleichzeitige Anwendung von Hydal Kapseln mit jeglichen Arzneimitteln mit sedierenden Eigenschaften wie z.B. Benzodiazepinen kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma oder zu einem tödlichen Ausgang führen. Aufgrund dieser Risiken sollten Hydal Kapseln und derartige sedierende Arzneimittel nur dann gleichzeitig verschrieben werden, wenn für den Patienten keine alternativen Behandlungsoptionen möglich sind.

Sollte entschieden werden, Hydal Kapseln zusammen mit sedierenden Arzneimitteln zu verordnen, müssen die niedrigste wirksame Dosis und die kürzest mögliche Dauer der Behandlung gewählt werden.

Die Patienten sollen engmaschig hinsichtlich Zeichen und Symptomen von Atemdepression und Sedierung beobachtet werden. Diesbezüglich wird sehr empfohlen, bei den Patienten selbst und den diese betreuenden Personen ein Bewusstsein für derartige Symptome zu schaffen (siehe Abschnitt 4.5).

MAO-Hemmer

Hydal Kapseln müssen mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die MAO-Hemmer einnehmen oder diese innerhalb der vorangegangenen zwei Wochen eingenommen haben.

Toleranz und Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

Bei wiederholter Anwendung von Opioiden können sich Toleranz, eine physische und psychische Abhängigkeit sowie eine Opioidgebrauchsstörung entwickeln.

Missbrauch oder absichtliche Fehlanwendung von Hydal Kapseln kann Überdosierung und/oder Tod zur Folge haben. Das Risiko für die Entwicklung einer Opioidgebrauchsstörung ist erhöht bei Patienten mit Substanzgebrauchsstörungen (einschließlich Alkoholgebrauchsstörung) in der persönlichen oder familiären (Eltern oder Geschwister) Vorgeschichte, bei Rauchern oder bei Patienten mit anderen psychischen Erkrankungen (z. B. Major Depression, Angststörungen und Persönlichkeitsstörungen) in der Anamnese.

Die Patienten müssen auf Anzeichen eines Suchtverhaltens (drug-seeking behaviour) überwacht werden (z. B. zu frühes Nachfragen nach Folgerezepten). Hierzu gehört auch die Überprüfung der gleichzeitigen Anwendung von Opioiden und psychoaktiven Arzneimitteln (wie Benzodiazepinen). Bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Opioidgebrauchsstörung sollte die Konsultation eines Suchtspezialisten in Betracht gezogen werden.

Toleranz, physische Abhängigkeit und Entzug

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

Langsames Ausschleichen zur Vermeidung von Entzugssymptomen kann angezeigt sein.

Hydal Kapseln sollten präoperativ oder innerhalb der ersten 24 Stunden postoperativ mit Vorsicht angewendet werden.

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

Opioide, wie Hydromorphon, können das Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren- oder Gonaden-System beeinflussen. Sichtbare Veränderungen sind ein Anstieg des Serum-Prolaktins, eine Senkung des Plasma-Kortisols und -Testosterons. Diese Hormonveränderungen können auch klinische Symptome zur Folge haben.

Bei bestehender Nebennierenrindeninsuffizienz sollten die Plasmakortisol-konzentration kontrolliert und gegebenenfalls Kortikoide zugeführt werden.

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

Bei Patienten, die einer Chordotomie oder einer anderen schmerzbefreienden Operation unterzogen werden, sollten Hydal Kapseln 4 Stunden vor dem Eingriff abgesetzt werden. Falls eine Weiterbehandlung mit Hydal Kapseln indiziert ist, muss die Dosis postoperativ neu eingestellt werden.

Lactose

Dieses Arzneimittel enthält Lactose: Patienten mit der seltenen hereditären Galaktoseintoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose/Galaktose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Hartkapsel, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Dopinghinweis

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Zentralnervensystem (ZNS)

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden zusammen mit sedierenden Arzneimitteln, wie Benzodiazepinen oder vergleichbare Arzneimittel erhöht das Risiko von Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund einer additiven ZNS-dämpfenden Wirkung. Die Dosis und Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollte begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Zu den Arzneimittel, die das ZNS beeinflussen, zählen u.a.: andere Opioide, Anxiolytika, Hypnotika und Beruhigungsmitteln (einschließlich Benzodiazepine), Antipsychotika, Anästhetika (zum Beispiel Barbiturate), Antiemetika, Antidepressiva, Antihistaminika, Phentothiazine und Alkohol.

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

Alkohol kann ebenfalls die pharmakodynamischen Effekte von Hydromorphon verstärken; eine gleichzeitige Anwendung ist zu vermeiden..

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden und Gabapentinoiden (Gabapentin und Pregabalin) erhöht das Risiko für Opioid-Überdosierung, Atemdepression und Tod.

Gleichzeitige Anwendung von Monoaminoxidase-Hemmern bzw. Anwendung innerhalb zwei Wochen nach deren Absetzen ist mit Vorsicht anzuwenden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Es wurden keine formalen Interaktionsstudien mit Hydal Kapseln durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten bezüglich Exposition in der Schwangerschaft vor.

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

Hydal Kapseln sind jedoch nicht während der Schwangerschaft und nicht während der Wehen zu verwenden, da sie die Kontraktilität des Uterus beeinträchtigen und das Risiko einer neonatalen Atemdepression erhöhen. Eine chronische Einnahme von Hydromorphon während der Schwangerschaft kann zu einem Entzugssyndrom beim Neugeborenen führen.

Stillzeit

Es sind keine Daten zur Anwendung von Hydromorphon während der Stillzeit verfügbar. Hydral Kapseln sind daher während der Stillzeit nicht anzuwenden.

Fertilität

Es sind keine Daten zur Wirkung von Hydromorphon auf die Fertilität beim Menschen verfügbar. Studien an Ratten haben keine Auswirkung auf die männliche oder weibliche Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

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

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

4.8 Nebenwirkungen

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

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

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

Selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)

Sehr selten ($< 1/10\ 000$)

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

Erkrankungen des Immunsystems

Nicht bekannt: anaphylaktische Reaktion, Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich oropharyngealer Schwellung)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Appetit vermindert

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Angst, Verwirrtheit, Schlaflosigkeit

Gelegentlich: Depression, Euphorie, Halluzinationen, Alpträume, Agitiertheit

Nicht bekannt: Arzneimittelabhängigkeit (siehe Abschnitt 4.4), Dysphorie

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Schwindelgefühl, Somnolenz

Häufig: Kopfschmerzen

Gelegentlich: Tremor, Myoklonus, Parästhesien

Selten: Sedierung Lethargie

Nicht bekannt: Konvulsionen, Dyskinesien, Hyperalgesie (siehe Abschnitt 4.4), Zentrales Schlafapnoe-Syndrom

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Sehbehinderung

Nicht bekannt: Miosis

Herzerkrankungen

Selten: Tachykardie, Bradykardie, Palpitationen

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Hypotonie

Nicht bekannt: Rötung des Gesichts

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums

Gelegentlich: Dyspnoe

Selten: Atemdepression, Bronchospasmus

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Sehr häufig: Obstipation, Übelkeit

Häufig: Bauchschmerzen, Mundtrockenheit, Erbrechen

Gelegentlich: Dyspepsie, Diarrhoe, Geschmacksstörungen

Selten: Erhöhung von Pankreasenzymen

Nicht bekannt: paralytischer Ileus

Leber und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Erhöhung leberspezifischer Enzyme

Selten: Gallenkoliken

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Pruritus, Hyperhidrose

Gelegentlich: Rash

Nicht bekannt: Urtikaria

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Harnretention sowie verstärkter Harndrang

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: verminderte Libido, erektiler Dysfunktion

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Asthenie

Gelegentlich: Entzugerscheinungen, Ermüdung, Unwohlsein, periphere Ödeme

Nicht bekannt: Toleranz, Arzneimittelentzugssyndrom beim Neugeborenen

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

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

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 Meldesystem anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

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

Toxische Leukoenzephalopathie wurde bei Überdosierung von Hydromorphon beobachtet.

Behandlung der Hydromorphon-Überdosierung

Es sind unverzüglich notfallmedizinische oder gegebenenfalls intensivmedizinische Maßnahmen erforderlich (z.B. Intubation und Beatmung). Zur Behandlung der Intoxikationssymptome können spezifische Opiat-Antagonisten (z.B. Naloxon) angewendet werden. Die Dosierung einzelner Opiat-Antagonisten unterscheidet sich voneinander (Herstellerinformationen beachten!).

Naloxon sollte nicht verabreicht werden, wenn keine signifikanten klinischen Zeichen einer Atem- oder Kreislaufdepression vorliegen. Naloxon soll bei Patienten, von denen bekannt oder anzunehmen ist, dass sie physisch von Hydromorphon abhängig sind, mit Vorsicht verabreicht werden. Abrupte oder völlige Aufhebung der Hydromorphon-Wirkung kann ein akutes Entzugssyndrom bewirken. Eine Magenspülung kann angezeigt sein, um den nicht resorbierten Arzneimittelanteil zu entfernen. Wenn nötig, muss künstlich beatmet werden. Flüssigkeits- und Elektrolytspiegel sollen aufrecht erhalten werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetika, Opioide, Natürliche Opium -Alkaloide,
ATC Code: N02AA03.

Hydromorphon ist ein μ 1-selektiver reiner Opioid-Agonist. Hydromorphon und verwandte Opioide wirken hauptsächlich auf das ZNS und den Darm. Die therapeutischen Wirkungen sind vornehmlich analgetisch, anxiolytisch, antitussiv und sedativ, einschließlich Stimmungsveränderungen, Atemdepression, verminderte gastrointestinale Motilität, Übelkeit, Erbrechen und Veränderungen des endokrinen Systems (siehe Abschnitt 4.4) und des autonomen Nervensystems.

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

Klinische Langzeitstudien mit Hydal Kapseln wurden nicht durchgeführt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Hydromorphon wird aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert und unterliegt einem First-pass-Effekt, der zu einer ca. 32 %igen (17 - 62 %) oralen Bioverfügbarkeit führt.

Verteilung

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.

Biotransformation

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. Weiters wurden zu einem kleineren Anteil die Metaboliten Dihydroisomorphin-6-Glukosid, Dihydromorphin und Dihydroisomorphin beobachtet. Hydromorphon wird in der Leber metabolisiert. Ein kleiner Anteil wird über die Nieren unverändert ausgeschieden.

Elimination

Metabolite von Hydromorphon wurden in 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 $IC_{50} > 50 \mu M$ 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.

Der Wirkungseintritt von Hydral Kapseln erfolgt rasch, sie eignen sich daher besonders für akute Schmerzzustände bzw. zur Dosiseinstellung in der chronischen Schmerztherapie; die Wirkung hält ca. 4 Stunden an.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

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

Karzinogenitätsstudien wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pellets: Mikrokristalline Cellulose, Lactose wasserfrei.

Kapsel: Gelatine, Natriumdodecylsulfat, Titandioxid (E171), Erythrosin (E 127), Eisenoxid gelb (E172), gereinigtes Wasser.

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

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, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Verpackungsart: Blisterpackung aus PVdC/PVC und Aluminiumfolie

Packungsgrößen: 10 und 30 Kapseln

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Mundipharma Gesellschaft m.b.H.,
A-1100 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Hydal 1,3 mg-Kapseln: 1-21972

Hydal 2,6 mg-Kapseln: 1-21974

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 27.05.1997

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 25.04.2013

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Suchtgift, Abgabe nur auf Suchtgiftrezept, apothekenpflichtig