

**1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL**

JURNISTA® 4 mg Retardtabletten  
 JURNISTA® 8 mg Retardtabletten  
 JURNISTA® 16 mg Retardtabletten  
 JURNISTA® 32 mg Retardtabletten  
 JURNISTA® 64 mg Retardtabletten

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede JURNISTA 4 mg Retardtablette enthält 4,36 mg und setzt 4 mg Hydromorphonhydrochlorid, entsprechend 3,56 mg Hydromorphon, frei.  
 Jede JURNISTA 8 mg Retardtablette enthält 8,72 mg und setzt 8 mg Hydromorphonhydrochlorid, entsprechend 7,12 mg Hydromorphon, frei.  
 Jede JURNISTA 16 mg Retardtablette enthält 16,35 mg und setzt 16 mg Hydromorphonhydrochlorid, entsprechend 14,24 mg Hydromorphon, frei.  
 Jede JURNISTA 32 mg Retardtablette enthält und setzt 32,00 mg Hydromorphonhydrochlorid, entsprechend 28,48 mg Hydromorphon, frei.  
 Jede JURNISTA 64 mg Retardtablette enthält und setzt 64,00 mg Hydromorphonhydrochlorid, entsprechend 56,96 mg Hydromorphon, frei.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:  
 Jede 4 mg Tablette enthält 0,01 mg Lactose und 8,19 mg Natrium.  
 Jede 8 mg Tablette enthält 4,15 mg Lactose und 7,02 mg Natrium.  
 Jede 16 mg Tablette enthält 6,47 mg Lactose und 15,21 mg Natrium.  
 Jede 32 mg Tablette enthält 9,52 mg Lactose und 14,04 mg Natrium.  
 Jede 64 mg Tablette enthält 7,63 mg Lactose und 18,72 mg Natrium.  
 Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Retardtablette.  
 JURNISTA 4 mg Tablette: blass beige, runde, bikonvexe Tablette, mit einseitigem Aufdruck ‚HM 4‘ in schwarzer Tinte.  
 JURNISTA 8 mg Tablette: rote, runde, bikonvexe Tablette, mit einseitigem Aufdruck ‚HM 8‘ in schwarzer Tinte.  
 JURNISTA 16 mg Tablette: gelbe, runde, bikonvexe Tablette, mit einseitigem Aufdruck ‚HM 16‘ in schwarzer Tinte.  
 JURNISTA 32 mg Tablette: weiße, runde, bikonvexe Tablette, mit einseitigem Aufdruck ‚HM 32‘ in schwarzer Tinte.  
 JURNISTA 64 mg Tablette: blaue, runde, bikonvexe Tablette, mit einseitigem Aufdruck ‚HM 64‘ in schwarzer Tinte.

**4. KLINISCHE ANGABEN**

**4.1 Anwendungsgebiete**

Behandlung von starken Schmerzen bei Erwachsenen.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Dosierung  
 Ebenso wie bei anderen Opioid-Analgetika hängt die sichere und wirksame Anwendung von JURNISTA bei Schmerzpatienten von einer umfassenden Bewertung des Ge-

sundheitszustandes des Patienten ab. Die Art der Schmerzen sowie der jeweiligen Begleiterkrankungen des Patienten wird die Wahl der Dosierung beeinflussen. Da das Ansprechen auf Opioid individuell sehr verschieden ist, wird empfohlen, die Opioidtherapie bei allen Patienten mit einer konservativen Dosis zu beginnen und diese dann schrittweise so weit zu erhöhen, bis eine ausreichende analgetische Wirkung bei einem tolerablen Maß an Nebenwirkungen erreicht ist. Die niedrigste wirksame Dosis sollte über den kürzest möglichen Zeitraum angewendet werden (siehe *Therapieende*). Wie bei jedem anderen starken Opioid, sollte eine angemessene Prophylaxe bekannter Nebenwirkungen (zum Beispiel Obstipation) in Betracht gezogen werden.

JURNISTA darf nicht öfter als einmal in 24 Stunden eingenommen werden.

Patienten, die derzeit nicht routinemäßig mit Opioiden behandelt werden  
**Beginn der Therapie** – Die Anfangsdosis von JURNISTA sollte bei den meisten Patienten einmal 8 mg alle 24 Stunden betragen und 8 mg nicht überschreiten. Einige Patienten profitieren bei besserer Verträglichkeit von einer initialen Titrationsdosis von einmal 4 mg alle 24 Stunden.

**Dosis titration und Dauertherapie** – Nach Beginn der Therapie können Dosisanpassungen erforderlich sein, um für den Patienten das beste Verhältnis zwischen Schmerzlinderung und Nebenwirkungen zu erreichen. Die Dosis kann, sofern erforderlich, in Schritten von 4 oder 8 mg erhöht werden, abhängig vom Ansprechen und dem Bedarf zusätzlicher Schmerzlinderung. Es ist zu beachten, dass die Dosierung nicht öfter als jede vierte Dosis erhöht werden darf (wenn zum Beispiel die erste Dosis an einem Montag eingenommen wird, kann die Dosierung nicht früher als bei der vierten Dosis, am Donnerstag, erhöht werden) (für weitere Informationen siehe *Individuelle Dosis titration und Erhaltungstherapie*).

Da es bei Verwendung von Opioidpräparaten mit retardierter Wirkstofffreisetzung zeitaufwändiger sein kann, die Dosis bis zu einer ausreichenden analgetischen Wirkung aufzutitrieren, kann es ratsam sein, die Behandlung mit konventionellen Präparaten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung zu beginnen (z. B. Hydromorphon oder Morphin mit sofortiger Freisetzung) und dann auf die jeweils entsprechende Gesamt-Tagesdosis von JURNISTA umzustellen. Zur Umrechnung dient die unten stehende Tabelle.

Patienten, die derzeit regelmäßig mit Opioiden behandelt werden

Bei Patienten, die zum aktuellen Zeitpunkt mit Opioid-Analgetika behandelt werden, sollte sich die Anfangsdosierung von JURNISTA an der vorherigen Opioid-Tagesdosis orientieren; hierbei ist jeweils das übliche äquianalgetische Verhältnis zu Grunde zu legen. Bei anderen Opioiden als Morphin sollte zunächst die äquivalente Morphin-Gesamttagesdosis bestimmt werden und dann sollte anhand der untenstehenden Tabelle die äquivalente Gesamttagesdosis von JURNISTA ermittelt werden.

**Umrechnungstabelle: Multiplikationsfaktoren zur Umrechnung von der vorherigen Opioid-Tagesdosis in die Tagesdosis von JURNISTA**

$(\text{mg/Tag letzte Opioid-Dosis} \times \text{Faktor} = \text{mg/Tag JURNISTA})$

Vorheriges Opioid	orale Opioid-vortherapie (Faktor)	parenterale Opioid-vortherapie (Faktor)
Morphin	0,2	0,6
Hydromorphon	1	4

Aufgrund individueller Patienten- und Formulierungsunterschiede ist es nicht wahrscheinlich, dass ein fixes Umrechnungsverhältnis bei allen Patienten zufriedenstellend sein kann. Daher wird empfohlen, die Umstellung auf die empfohlene Initialdosis von JURNISTA unter engmaschiger Überwachung des Patienten und Titration durchzuführen.

Die Dosierungen sollten unter Beachtung des klinischen Bildes jeweils auf die nächstmögliche Dosis JURNISTA, das in Abstufungen von 4 mg zur Verfügung steht (Tablettenstärken von 4, 8, 16, 32 und 64 mg), abgerundet werden.

Bei Beginn der Behandlung mit JURNISTA sind alle anderen retardiert wirksamen Opioid abzusetzen.

JURNISTA kann auch mit Nicht-Opioid-Analgetika in üblicher Dosierung sowie anderen adjuvanten Schmerztherapien sicher angewendet werden.

Ergänzende Schmerzmedikation

Bei allen Patienten mit chronischen Schmerzen kann zusätzlich zu der einmal täglichen Einnahme von JURNISTA bei Durchbruchschmerzen eine ergänzende Schmerzmedikation in Form von Präparaten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung (z. B. Hydromorphon oder Morphin mit sofortiger Freisetzung) gegeben werden. Zur Dosisermittlung sollte die unten stehende Tabelle verwendet werden. Im Allgemeinen sollte die ergänzende Dosis von Hydromorphon bzw. Morphin in Darreichungsformen mit sofortiger Wirkstofffreisetzung im Einzelfall nicht höher als 10%–25% der 24-Stunden-Dosis von JURNISTA sein (siehe Tabelle unten).

**Empfohlene Anfangsdosierung für ergänzende Schmerzspitzen-Medikation**

Tägliche Dosis JURNISTA (mg)	Hydromorphon mit sofortiger Freisetzung Tablettenstärke (mg) pro Dosis	Morphin mit sofortiger Wirkstofffreisetzung (mg)
4	–	5
8	2	10
16	2	10–15
32	4	20–30
64	8	40–60

### Individuelle Dosistitration und Erhaltungstherapie

Nach Beginn der Therapie mit JURNISTA können Dosisanpassungen erforderlich sein, um für den Patienten das jeweils beste Verhältnis zwischen Schmerzlinderung und opioidbedingten Nebenwirkungen zu erreichen.

Falls die Schmerzen stärker werden oder keine ausreichende analgetische Wirkung erreicht wird, kann eine schrittweise Dosissteigerung erforderlich werden. Um nach einer Dosisanpassung eine Stabilisierung der Wirkung zu gewährleisten, sollte die Dosis nicht häufiger als jede vierte Dosis erhöht werden (wenn zum Beispiel die erste Dosis an einem Montag eingenommen wird, kann die Dosierung nicht früher als bei der vierten Dosis, am Donnerstag, erhöht werden). Als Anhalt kann hierbei eine Erhöhung um 25 % – 100 % der jeweils aktuellen JURNISTA-Dosis bei jedem Titrationschritt erwogen werden.

Sobald die Patienten bei einmal täglicher Einnahme von JURNISTA stabil eingestellt sind, kann die jeweilige Dosierung so lange beibehalten werden, wie eine analgetische Therapie erforderlich ist. Dabei sollte in regelmäßigen Abständen geprüft werden, inwieweit eine Fortsetzung der kontinuierlichen (rund-um-die-Uhr) Therapie mit Opioiden bzw. eine weitere Anpassung der Dosierung erforderlich ist.

### Ausgelassene Dosen

Wenn der Patient die vorgesehene JURNISTA-Dosis nicht eingenommen hat, sollte er angewiesen werden, sofort die nächste Dosis einzunehmen und damit einen neuen 24-Stunden-Einnahmezyklus zu beginnen.

### Therapieende

Bei Patienten mit einer physischen Abhängigkeit von Opioiden, die täglich mit Hydromorphon behandelt werden, führt ein abruptes Absetzen von JURNISTA zu einem Abstinenz- („Entzugs-“) Syndrom. Es gibt Berichte, dass ein rasches Absetzen von Opioidanalgetika bei Patienten, die physisch von Opioiden abhängig sind, zu schwerwiegenden Entzugserscheinungen und unkontrollierten Schmerzen geführt hat (siehe Abschnitt 4.4). Ist eine Beendigung der Therapie mit JURNISTA indiziert, sollte die JURNISTA-Dosis deshalb alle 2 Tage um jeweils 50 % verringert werden, bis die niedrigstmögliche Dosis erreicht ist, bei der die Therapie sicher beendet werden kann. Falls Entzugserscheinungen auftreten, ist die Dosisreduktion abubrechen. Die Dosis sollte dann geringfügig erhöht werden, bis die Anzeichen und Symptome eines Opioidentzugs verschwinden. Danach ist die Dosisreduktion von Hydromorphon fortzusetzen, jedoch mit längeren Zeitintervallen zwischen jeder Hydromorphon-Dosisreduktion oder bevor auf die äquianalgetische Dosis eines anderen Opioids umgestellt wird, um die Dosis weiter zu reduzieren.

### Anwendung bei älteren Patienten

Der medizinische Status des älteren Patienten ist oftmals komplex. Aus diesem Grunde sollte die Behandlung mit Hydromorphon vorsichtig begonnen sowie ggf.

die Anfangsdosis reduziert werden (siehe Abschnitt 5.2).

### Nierenfunktionsstörung

Nach Einmalgabe von Hydromorphon-Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung wurden die folgenden Ergebnisse in klinischen Studien beobachtet:

- Bei Patienten mit mittelschwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 40–60 ml/min) war die Exposition (Plasma-AUC) von Hydromorphon ca. 2 × höher als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion; die Eliminationshalbwertszeit war unverändert.
- Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) lag die Hydromorphon-Verfügbarkeit (Plasma-AUC) ca. 4 × höher als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion; die Eliminationshalbwertszeit war 3 × länger.

Aus diesen Gründen sollte bei Patienten mit mittelschwerer Niereninsuffizienz die Anfangsdosierung reduziert werden und während der Dosistitration eine engmaschige Überwachung erfolgen. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ist darüber hinaus eine Verlängerung des Dosierungsintervalls in Erwägung zu ziehen; ferner sollten diese während der Erhaltungstherapie überwacht werden.

### Leberfunktionsstörung

Nach Einmalgabe von Hydromorphon-Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung wurden die folgenden Ergebnisse in klinischen Studien beobachtet:

- Bei Patienten mit mittelschwerer Leberinsuffizienz (Werte von 7–9 nach der Child-Pugh-Bewertungsskala) waren sowohl die Exposition (Plasma-AUC) als auch die Spitzenplasmakonzentration von Hydromorphon ca. 4-mal höher als bei gesunden Vergleichspersonen; die Eliminationshalbwertszeit war unverändert.

Aus diesem Grund sollte bei Patienten mit mittelschwerer Leberinsuffizienz die Anfangsdosierung reduziert werden und während der Dosistitration eine engmaschige Überwachung erfolgen.

### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von JURNISTA bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. JURNISTA wird in dieser Altersgruppe nicht empfohlen.

### Art der Anwendung

Die Patienten sollten angewiesen werden, die JURNISTA-Tablette täglich etwa zur selben Zeit als Ganzes mit einem Glas Wasser einzunehmen und die Tabletten niemals zu kauen, zu teilen oder zu zerkleinern. JURNISTA kann mit einer oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen Hydromorphon oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Patienten, die nach einem chirurgischen Eingriff und/oder durch eine zugrunde liegende Erkrankung an einer Verengung des Gastrointestinaltrakts oder einem „Blind-Loop-Syndrom“ des Gastrointestinaltrakts oder an gastrointestinaler Obstruktion leiden.

Behandlung akuter oder postoperativer Schmerzen.

Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung.

Patienten mit respiratorischer Insuffizienz.

Patienten mit akuten Abdominalschmerzen unbekannter Ursache.

Patienten mit Status asthmaticus.

Gleichzeitige Behandlung mit Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmer), bzw. innerhalb von 14 Tagen nach Beendigung einer solchen Therapie (siehe Abschnitt 4.5).

Gleichzeitige Behandlung mit Buprenorphin, Nalbuphin oder Pentazocin (siehe Abschnitt 4.5).

Komatöse Patienten.

Während der Wehen und der Geburt.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Hypotonie

Opioid-Analgetika, einschließlich Hydromorphon, können bei Patienten mit verminderter Fähigkeit zur Aufrechterhaltung eines konstanten Blutdrucks aufgrund einer Hypovolämie oder gleichzeitiger Gabe von Arzneimitteln wie Phenothiazinen oder Allgemeinanästhetika zu einer schweren Hypotonie führen (siehe Abschnitt 4.5).

#### Paralytischer Ileus

JURNISTA sollte nicht angewendet werden, wenn das Risiko des Auftretens eines paralytischen Ileus besteht. Besteht im Verlauf der Behandlung der Verdacht auf einen paralytischen Ileus, sollte die Therapie beendet werden.

#### Anwendung vor einem chirurgischen Eingriff

Ist eine Chordotomie oder ein anderer chirurgischer Eingriff zur Schmerzlinderung vorgesehen, so sollte der Patient innerhalb von 24 Stunden nach der Operation nicht mit JURNISTA behandelt werden. Danach sollte, sofern erforderlich, eine neue Dosierung entsprechend dem veränderten Analgetika-Bedarf angewendet werden.

#### Atemfunktionsstörung

Das Auftreten einer Atemdepression stellt bei Opioid-Präparaten das größte Risiko dar; sie tritt jedoch am häufigsten bei einer Überdosierung auf, bei älteren oder gebrechlichen Patienten sowie bei Personen, deren Krankheitsbild mit einer Hypoxie oder Hyperkapnie einhergeht, wo sogar bereits geringe Dosierungen zu einer gefährlichen Beeinträchtigung der Atmung führen können. JURNISTA sollte ebenso wie alle anderen Opiode mit größter Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit massiv eingeschränkter Atemreserve oder vorbestehender Atemdepression sowie bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung. Starke Schmerzen wirken der atemdepressiven Wirkung der Opiode entgegen. Bei einem plötzlichen Nachlassen der Schmerzen kann sich diese (atemdepressive) Wirkung jedoch rasch manifestieren. Patienten, bei denen eine Lokalanästhesie oder eine andere Unterbrechung der Schmerzübertragungswege vorgesehen ist, sollten innerhalb eines Zeitraums von 24 Stunden vor bzw. nach dem Eingriff nicht mit JURNISTA behandelt werden.

Opiode können schlafbezogene Atmungsstörungen wie Schlafapnoe-Syndrome (einschließlich der zentralen Schlafapnoe [CSA]) und Hypoxie (einschließlich schlafbezogener Hypoxie) verursachen (siehe Abschnitt 4.8). Die Anwendung von Opioiden erhöht dosisabhängig das Risiko einer CSA. Daher sollten die Patienten kontinuierlich auf das Auftreten einer neuen Schlafapnoe oder eine Verschlechterung einer bestehenden Schlafapnoe untersucht werden. Bei diesen Patienten sollte gegebenenfalls eine Dosisreduktion oder ein Abbruch der Opioidbehandlung in Betracht gezogen werden, wobei bewährte Methoden zum Ausschleichen der Opioiddosis anzuwenden sind (siehe Abschnitt 4.2).

Das Zentralnervensystem (ZNS) dämpfende Substanzen, einschließlich Alkohol und manche Narkotika

Bei gleichzeitiger Anwendung von Alkohol und JURNISTA können vermehrt Nebenwirkungen von JURNISTA auftreten. Die gleichzeitige Anwendung sollte vermieden werden. Die gleichzeitige Anwendung von JURNISTA und ZNS-dämpfenden Substanzen, einschließlich Benzodiazepinen, Alkohol und manchen Narkotika kann zu einer überproportionalen Verstärkung der ZNS-dämpfenden Wirkung führen; es kann zu einer tiefen Sedierung, einer Atemdepression, Koma und Tod kommen. Ist die gleichzeitige Anwendung von JURNISTA und ZNS-dämpfenden Substanzen klinisch notwendig, müssen die niedrigsten wirksamen Dosierungen verordnet, die Anwendungsdauer beider Arzneimittel auf ein Minimum beschränkt und die Patienten engmaschig auf Zeichen einer Atemdepression und Sedierung überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Kopfverletzung und erhöhter intrakranieller Druck

Bei Vorliegen einer Kopfverletzung oder einer intrakraniellen Druckerhöhung kann die atemdepressive Wirkung von Opioiden mit CO<sub>2</sub>-Retention und sekundärer Erhöhung des Liquordrucks deutlich verstärkt sein. Opiode können die neurologischen Anzeichen einer weiteren intrakraniellen Druckerhöhung bei Patienten mit Kopfverletzungen verschleiern. Unter solchen Umständen sollte JURNISTA nur dann angewendet werden, wenn dies unbedingt erforderlich ist, und dann mit äußerster Vorsicht.

Magen-Darm-Trakt und andere glatte Muskulatur

Ebenso wie andere Opiode verursacht Hydromorphon eine Verminderung der Magen-Darm-Motilität, die mit einer Tonuserhöhung der glatten Muskulatur einhergeht. Obstipation ist eine häufig gemeldete Nebenwirkung einer Opioidbehandlung. Patienten sollten über geeignete Maßnahmen zur Vorbeugung einer Obstipation aufgeklärt und die prophylaktische Anwendung von Laxantien sollte erwogen werden. Bei Patienten mit chronischer Obstipation ist besondere Vorsicht geboten.

Klinische Umstände oder Arzneimittel, die eine plötzliche und signifikante Verkürzung der gastrointestinalen Passagezeit bewirken, können zu einer verminderten Resorption von Hydromorphon aus JURNISTA und

möglicherweise zu Entzugssymptomen bei Patienten mit einer physischen Abhängigkeit von Opioiden führen.

Die Gabe von Opioiden kann die Diagnose bzw. den klinischen Verlauf akuter Erkrankungen des Abdomens verschleiern. Daher ist es wichtig, vor Beginn der Behandlung sicherzustellen, dass der Patient nicht unter einem Verschluss des Darms, insbesondere des Ileum, leidet. Weiterhin kann Hydromorphon durch Sphinkter Oddi-Spasmen zu einer Druckerhöhung in den Gallenwegen führen. Besondere Vorsicht in der Anwendung von JURNISTA ist daher bei Patienten geboten mit entzündlichen oder obstruktiven Darmerkrankungen, akuter Pankreatitis infolge einer Erkrankung der Gallenwege, sowie bei Patienten mit bevorstehender Gallenoperation.

Die JURNISTA-Tablette ist nicht verformbar und verändert die Form im Gastrointestinal-Trakt nicht merklich. Es gab sehr selten Berichte über obstruktive Symptome bei Patienten mit bekannten Strikturen im Zusammenhang mit der Einnahme von Arzneimitteln, die eine nichtverformbare Formulierung mit kontrollierter Wirkstofffreisetzung aufwies (siehe Abschnitt 4.3).

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass kein Grund zur Besorgnis vorliegt, wenn sie in ihrem Stuhl etwas finden, was wie die JURNISTA-Tablette aussieht, da es sich dabei lediglich um die nicht lösliche Tablettenhülle handelt.

Besondere Risikopatienten

JURNISTA ist ebenso wie alle anderen Opioid-Analgetika mit Vorsicht und in reduzierter Dosis anzuwenden bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder leichter bis mäßiger Leberinsuffizienz, Nebennierenrindensuffizienz, Myxödem, Hypothyreose, Prostata-Hypertrophie oder Harnröhrenstriktur. Vorsicht in der Anwendung von JURNISTA ist weiterhin geboten bei Patienten mit Störungen des zentralen Nervensystems (ZNS), Kyphoskoliose, toxischer Psychose, akutem Alkoholismus, Delirium tremens oder Krampfleiden.

Anwendung bei älteren Patienten

Ältere Patienten neigen eher zu Nebenwirkungen im Bereich des ZNS (Verwirrtheit) sowie zu Funktionsstörungen des Magen-Darm-Trakts und physiologischen Einschränkungen der Nierenfunktion. Aus diesem Grunde sollte man besondere Vorsicht walten lassen und die Initialdosis reduzieren. Die gleichzeitige Gabe anderer Arzneimittel, insbesondere trizyklischer Antidepressiva, erhöht das Risiko von Verwirrtheit und Obstipation. Erkrankungen der Prostata und der Harnwege treten bei älteren Patienten häufig auf. Dies trägt zum erhöhten Risiko einer Harnretention bei. Die vorstehenden Ausführungen sind als Hinweis auf die Notwendigkeit besonderer Vorsicht zu verstehen und nicht als Empfehlung, die Anwendung von Opioiden bei älteren Patienten einzuschränken.

Arzneimittelabhängigkeit und Substanzmissbrauch

Eine physische Abhängigkeit ist ein Zustand der Adaption, der sich durch ein Opioid-spezifisches Entzugssyndrom zeigt, das

durch plötzliches Absetzen, schnelle Dosisreduktion, verminderte Serumspiegel des Arzneimittels und/oder Verabreichung eines Antagonisten hervorgerufen werden kann.

Im Allgemeinen sollten Opiode nicht plötzlich abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Setzen Sie JURNISTA bei einem Patienten, bei dem eine physische Abhängigkeit von Opioiden besteht, nicht abrupt ab. Es gibt Berichte, dass ein rasches Absetzen von JURNISTA bei einem Patienten, der physisch von Opioiden abhängig ist, zu schwerwiegenden Entzugserscheinungen und unkontrollierten Schmerzen führen kann (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Alkoholismus und anderen Formen von Drogenabhängigkeit ist JURNISTA mit Vorsicht anzuwenden, da es bei diesen Patientengruppen häufig zu einer Opioid-Toleranz sowie zu einer psychischen Abhängigkeit kommt. Bei missbräuchlicher parenteraler Anwendung können die sonstigen Bestandteile der Tablette zu tödlich verlaufenden Komplikationen führen.

Bei dauerhafter Anwendung von Opioiden wie JURNISTA kann mit der Entwicklung einer Toleranz und mit physischer Abhängigkeit gerechnet werden. Ein erhöhtes Risiko besteht bei Patienten mit einer persönlichen oder familiären Vorgeschichte von Substanzmissbrauch (einschließlich Drogen- oder Alkoholmissbrauch oder -abhängigkeit) oder psychischen Erkrankungen (z. B. Major Depression).

Ein willkürlicher Missbrauch von JURNISTA kann ebenso wie bei anderen Opioiden vorkommen; dieser ist gekennzeichnet durch Verhaltensänderungen, die bei Patienten, deren Schmerzen angemessen mit JURNISTA behandelt werden, nicht zu beobachten sind. Es wird vermutet, dass sich eine psychische Abhängigkeit oder Sucht nur bei Personen mit entsprechender Prädisposition ausbildet; bei korrekter Anwendung von Opioiden zur Schmerzbehandlung ist eine solche Wirkung normalerweise nicht zu erwarten. Dennoch kann bei starken Schmerzen eine Behandlung mit Hydromorphon oder anderen Opioiden auch im Falle eines vorangegangenen oder bekannten Opioidmissbrauchs durch diesen Patienten angezeigt sein. Ein Erfordernis für eine Dosiserhöhung kann durch das Krankheitsbild begründet sein und sollte überprüft werden. In den meisten Fällen ist der Wunsch des Patienten Ausdruck eines echten Bedarfs nach Schmerzlinderung und sollte nicht als Anzeichen für eine missbräuchliche Verwendung des Arzneimittels gewertet werden.

Selbst bei hohen Dosierungen ist eine Dosiserhöhung kein Anzeichen für die Entwicklung einer Toleranz.

Im Wettkampfsport führt die Anwendung von Hydromorphon zur Disqualifikation. Die Anwendung von Hydromorphon kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Opioid-induzierte Hyperalgesie

Die Opioid-induzierte Hyperalgesie (OIH) ist eine Zunahme der Schmerzempfindung trotz stabiler oder erhöhter Opioidexposition. Sie unterscheidet sich von der Toleranz,

bei der höhere Opioiddosen erforderlich sind, um die gleiche schmerzstillende Wirkung zu erzielen. Bei Verdacht auf eine OIH sollte die Opioiddosis reduziert oder, falls möglich, ausgeschlichen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Sonstige Bestandteile von JURNISTA Retardtabletten

Enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

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

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

MAO-Hemmer

MAO-Hemmer können bei gleichzeitiger Anwendung mit Opioiden entweder stimulierend oder hemmend auf das ZNS wirken oder zu einer Hypotonie oder Hypertonie führen. JURNISTA ist bei gleichzeitiger Therapie mit MAO-Hemmern kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Morphin-Agonisten/- Antagonisten

Bei gleichzeitiger Anwendung von Hydromorphon und Morphin-Agonisten/-Antagonisten (Buprenorphin, Nalbuphin, Pentazocin) kann es durch kompetitive Blockade der Rezeptoren zu einer Verminderung der analgetischen Wirkung kommen, was ein Risiko von Entzugssymptomen zur Folge hat; daher ist diese Kombination kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

ZNS-dämpfende Substanzen, einschließlich Alkohol und manche Narkotika

Alkohol kann die pharmakodynamischen Effekte von JURNISTA verstärken; die gleichzeitige Anwendung sollte vermieden werden. Die gleichzeitige Anwendung von JURNISTA und Substanzen, welche dämpfend auf das ZNS wirken, wie zum Beispiel Benzodiazepine und andere Hypnotika/Sedativa, Allgemeinanästhetika, Antipsychotika und Alkohol sowie manche Narkotika, kann zu einer überproportionalen Verstärkung der ZNS-dämpfenden Wirkung und zu einer

Atemdepression führen. Darüber hinaus kann es zu Hypotonie sowie einer ausgeprägten Sedierung, Koma oder Tod kommen. Ist eine solche Kombination indiziert, so sollte die Dosierung einer oder beider Substanzen verringert werden.

Muskelrelaxantien

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

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Schwangerschaft

Es liegen keine klinischen Daten zur Anwendung während der Schwangerschaft vor. Obwohl tierexperimentelle Studien (siehe Abschnitt 5.3) keine teratogenen Wirkungen erkennen ließen, wurde Reproduktionstoxizität beobachtet. Es wurde gezeigt, dass Hydromorphon die Plazentaschranke bei Versuchstieren passiert. Das potentielle Risiko für den Menschen hinsichtlich der Anwendung von Opioiden während der Schwangerschaft ist nicht bekannt.

JURNISTA soll während der Schwangerschaft und der Geburt aufgrund der eingeschränkten Uteruskontraktilität und dem Risiko einer Atemdepression beim Neugeborenen nicht angewendet werden. Eine chronische Einnahme von Hydromorphon während der Schwangerschaft kann zu einem Entzugssyndrom beim Neugeborenen führen.

Stillzeit

Geringe Konzentrationen von Hydromorphon und anderen Opioidanalgetika wurden in klinischen Studien in der Muttermilch nachgewiesen. Studien zur Präklinik zeigten, dass Hydromorphon in der Milch von säugenden Ratten nachgewiesen werden kann. JURNISTA sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Die Auswirkung von Hydromorphon auf die menschliche Fertilität wurde nicht untersucht.

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

JURNISTA kann schwerwiegende Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Dies ist insbesondere beim Beginn der Therapie, nach einer Dosiserhöhung oder einem Präparatewechsel wahrscheinlich.

**4.8 Nebenwirkungen**

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In klinischen Studien mit JURNISTA (n = 2.340) waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen Obstipation (32 %), Übelkeit (29 %) und Erbrechen (14 %). Diese lassen sich üblicherweise durch eine Verringerung der Dosierung, durch Laxantien (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4) oder durch Antiemetika entsprechend behandeln. Somnolenz, Schwindel, Kopfschmerzen und Asthenie wurden von 11 % bis 16 % der Patienten berichtet.

Atemdepression wurde bei ca. 0,1 % der Patienten berichtet.

Nebenwirkungstabelle

In der folgenden Tabelle sind die Nebenwirkungen aus klinischen Studien und der Erfahrung nach Markteinführung mit JURNISTA aufgeführt.

Die folgenden zusätzlichen Nebenwirkungen wurden mit anderen Hydromorphonhydrochlorid-Formulierungen berichtet: Abhängigkeit, Arzneimitteltoleranz und Gallenkolik.

Über die nachfolgenden Nebenwirkungen, deren Häufigkeit unbekannt ist, wurde in der Literatur berichtet: Atemversagen, Delir und Amenorrhö.

Atemdepression

Atemdepression kann in bestimmten Patientengruppen häufiger auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

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

Systemorganklasse	Nebenwirkung					
	Häufigkeit					
	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)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Gastroenteritis	Divertikulitis			
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit			
Endokrine Erkrankungen				Hypogonadismus		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Dehydratation, verminderter Appetit	Flüssigkeitsretention, Zunahme des Appetits	Hyperurikämie		

Fortsetzung Tabelle auf Seite 5

Fortsetzung der Tabelle

Systemorganklasse	Nebenwirkung					
	Häufigkeit					
	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)
Psychiatrische Erkrankungen		Halluzinationen, Verwirrtheit, Depression, Angst, Stimmungsveränderungen, Nervosität, Ruhelosigkeit, Insomnie, anormale Träume	Panikattacken, Paranoia, Teilnahmslosigkeit, Dysphorie, euphorische Stimmung, verminderte Libido, Schlafstörungen	Aggression		
Erkrankungen des Nervensystems	Somnolenz, Schwindel, Kopfschmerzen	Sedierung, Gedächtnisstörung, Tremor, Parästhesie, Hypästhesie	Enzephalopathie, Bewusstseinsminderung, Synkope, Gleichgewichtsstörung, Aufmerksamkeitsstörung, Dyskinesie, Dysarthrie, Hyperästhesie, anormale Koordination, Myoklonie, Weinen, Geschmacksstörung	Krampfanfälle, psychomotorische Hyperaktivität, kognitive Störungen, Hyperreflexie		Schlafapnoe-Syndrom
Augenerkrankungen		Verschwommensehen	Diplopie, Augentrockenheit	Miosis		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Vertigo	Tinnitus			
Herzerkrankungen			Tachykardie, Extrasystolen, Palpitationen	Bradykardie		
Gefäßerkrankungen		Hypertonie, Erröten	Hypotonie			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe	Atemdepression, Atemnot, Bronchospasmus, Hypoxie, Rhinorrhoe	Hyperventilation, Niesen		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Obstipation, Übelkeit, Erbrechen	Diarrhö, Bauchschmerzen, Dyspepsie, starker oesophagealer Reflux, Mundtrockenheit	Divertikel, mechanischer Ileus, gastrointestinale Motilitätsstörungen, Blähbauch, Dysphagie, Haemorrhoiden, Haematochezie, anomaler Stuhl, Blähungen, Aufstoßen	Dickdarmperforation, paralytischer Ileus, Analfissur, beeinträchtigte Magenentleerung, Duodenitis, schmerzhafte Defäkation, Bezoar		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Hyperhidrose, Pruritus, Hautausschlag	Angioödem, Urtikaria, Erythem	brennendes Gefühl der Haut		
Skellett-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Arthralgie, Myalgie, Rückenschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten, Muskelkrämpfe				
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Dysurie	Harnverhalt, verzögerte Harnentleerung, Pollakisurie, Miktionsstörung			

Fortsetzung Tabelle auf Seite 6

Fortsetzung der Tabelle

Systemorganklasse	Nebenwirkung					
	Häufigkeit					
	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 der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			erektile Dysfunktion, sexuelle Dysfunktion			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie	Entzugssyndrom, Ödem, Pyrexie, Schüttelfrost, Thorax-Beschwerden, Schmerzen	grippeähnliches Gefühl, Gangstörung, sich nervös fühlen, anomales Gefühl, Unwohlsein (Malaise), Gefühl von Körpertemperaturschwankungen	Gefühl, betrunken zu sein, Gefühl, einen Kater zu haben		
Untersuchungen		Gewichtsabnahme	vermindertes Kalium im Blut, erhöhte Leberenzyme	erhöhte Amylase im Blut, erniedrigte Körpertemperatur, vermindertes Testosteron im Blut		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Sturz, Prellung	Überdosierung			

Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de>, anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

Anzeichen für eine JURNISTA-Überdosierung sind Atemdepression, Schläfrigkeit mit Fortschreiten bis zum Stupor und Koma, Schläfheit des Bewegungsapparats, kalte Haut, Miosis und in manchen Fällen Tachykardie und Hypotonie. In Fällen schwerer Überdosierung können Apnoe, Kreislaufkollaps, Herzstillstand und Tod eintreten.

Bei der Behandlung einer Überdosierung gilt das Hauptaugenmerk der Wiederherstellung eines ausreichenden Atemgas-austausches durch Freihaltung der Atemwege und Einleitung einer assistierten oder kontrollierten Beatmung.

Um potenzielle Begleiterscheinungen einer Überdosierung wie Schock und Lungenödem zu behandeln, sollten unterstützende Maßnahmen (einschließlich Gabe von Sauerstoff und Vasopressoren) eingeleitet werden. Bei Herzstillstand oder Arrhythmie sind die üblichen Maßnahmen der Reanimation anzuwenden.

In Fällen von schwerer Überdosierung sollten spezifische Antidote wie Naloxon und Nalfemen verabreicht werden, um eine Atemdepression zu behandeln (Details der sachgemäßen Anwendung siehe Fachinformationen der spezifischen Opioidantagonisten). Naloxon ist relativ kurzwirksam. Der Patient sollte deshalb sorgfältig beobachtet werden, bis die Atmung stabil ist. JURNISTA setzt Hydromorphon über einen Zeitraum von ca.

24 Stunden frei. Dieses ist bei der Therapie entsprechend zu berücksichtigen. Opioidantagonisten sollten nicht angewendet werden, wenn keine durch Opiode verursachte Atem- oder Kreislaufdepression vorliegt. Bei Patienten mit Verdacht auf eine physische Abhängigkeit von Hydromorphon sind Opioidantagonisten mit Vorsicht anzuwenden, da eine rasche Aufhebung der Wirkung von Opioiden wie Hydromorphon zu Entzugssymptomen führen kann.

### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetika, Natürliche Opium-Alkaloide; ATC-Code: N02AA03  
Hydromorphon ist ein semisynthetisches Morphinderivat.

Ebenso wie alle anderen Opioid-Analgetika, übt Hydromorphon seine pharmakologische Wirkung in erster Linie auf das ZNS und die glatte Muskulatur aus. Diese Wirkungen basieren auf der Anbindung an spezifische Opioid-Rezeptoren. Hydromorphon ist hauptsächlich ein Agonist an  $\mu$ -Rezeptoren mit einer geringen Affinität für  $\kappa$ -Rezeptoren. Seine analgetische Wirkung beruht auf der Bindung an die  $\mu$ -Rezeptoren des ZNS. Obwohl es unterschiedliche Schätzungen gibt (vom 2- bis zum 10-fachen) scheint oral gegebenes Hydromorphon (bezogen auf das Gewicht) eine ca. 5 x stärkere Wirkung zu besitzen als Morphin, bei kürzerer Wirkdauer. Eine Atemdepression kommt durch direkte Einwirkung auf das Atemzentrum im Gehirn zustande. Durch direkte Stimulation der entsprechenden Chemorezeptoren im posterioren Bereich der Medulla können Opiode Übelkeit und Erbrechen auslösen.

#### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

##### Resorption

Nach einer oralen Einzeldosis von JURNISTA Retardtabletten steigt die Plasmakonzentration allmählich über 6 bis 8 Stunden an; anschließend wird die Konzentration für ungefähr 18 bis 24 Stunden nach der Einnahme aufrechterhalten; die mittleren Werte für  $t_{max}$  lagen bei ca. 13 bis 16 Stunden. Dies zeigt, dass Hydromorphon aus dieser Darreichungsform wie vorgesehen gleichmäßig freigesetzt wird; die Resorption des Wirkstoffs aus dem Verdauungstrakt erfolgt über einen Zeitraum von ca. 24 Stunden, was eine einmal tägliche Dosierung ermöglicht. Bei JURNISTA beträgt die durchschnittliche absolute Bioverfügbarkeit des Hydromorphons nach einer Einzeldosis von 8, 16 oder 32 mg JURNISTA 22 % bis 26 %. Die gleichzeitige Einnahme von JURNISTA mit einer fettreichen Mahlzeit hatte keinen Effekt auf die Resorption von Hydromorphon.

Die Steady-state Plasmakonzentrationen sind ungefähr doppelt so hoch wie diejenigen, die nach der ersten Dosierung beobachtet wurden; der Steady-state wird nach der vierten Dosis von JURNISTA erreicht. Nach Mehrfachdosierung wurde keine zeitabhängige Änderung hinsichtlich der Pharmakokinetik beobachtet. Im Steady-state hielt JURNISTA, das einmal täglich gegeben wurde, die Plasmakonzentrationen im gleichen Konzentrationsbereich wie eine schnellfreisetzung Tablette, die viermal täglich bei gleicher Gesamttagesdosis gegeben wurde und verminderte die periodischen Schwankungen der Plasmaspiegel, die mit der schnellfreisetzung Formulierung beobachtet wurden. Das Ausmaß der Plasmakonzentrations-spi-gel-schwankungen

im Steady-state war während eines 24-Stunden-Zeitraums (berechnet als  $C_{max(ss)} - C_{min(ss)}/C_{avg(ss)} \times 100\%$ ) mit JURNISTA geringer (83 %) verglichen mit den Gesamtschwankungen der schnellfreisetzen- den Tablette (147 %). Im Steady-state ist die Hydromorphon-AUC von JURNISTA äqui- valent zu derjenigen, die für die schnellfrei- setzende Tablette beobachtet wurde.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung ist niedrig (< 30 %).

Biotransformation

Der Hauptweg der Metabolisierung ist die Glucuronidierung und der Hauptmetabolit Hydromorphon-3-Glucuronid, welches einem ähnlichen zeitlichen Verlauf im Plasma wie Hydromorphon folgt. Anders als bei Mor- phin wird kein 6-Glucuronid gebildet.

Linearität

Für die Tabletten mit kontrollierter Wirk- stofffreisetzung wurde im Dosierungsbe- reich von 4–64 mg eine lineare Pharmako- kinetik bei einem dosisproportionalen An- stieg der Plasmakonzentration ( $C_{max}$ ) sowie der Gesamtexposition (AUC) gezeigt.

Ältere Patienten

Die Auswirkung des Alters auf die Pharma- kokinetik nach einer Einzeldosis von schnell freisetzendem Hydromorphon führte zu einer Abnahme der  $C_{max}$  um 14 % sowie einem moderaten Anstieg (11 %) der AUC bei den älteren Patienten im Vergleich zu den jün- geren. Bezüglich der  $T_{max}$  war kein Unter- schied festzustellen. Eine höhere Sensitivi- tät von älteren Individuen kann nicht aus- geschlossen werden. Im Allgemeinen sollte die Auswahl der Dosis für einen älteren Patienten mit Vorsicht erfolgen und übli- cherweise im unteren Dosisbereich starten, um der höheren Frequenz einer beeinträch- tigten Funktion der Leber, der Nieren oder des Herzens und gleichzeitig vorliegenden Krankheiten oder anderen Arzneimittelthera- pien in dieser Population, Rechnung zu tragen.

Geschlecht

Die Hydromorphon-Plasmakonzentrationen und die pharmakokinetischen Parameter nach Einnahme von JURNISTA sind bei männlichen und weiblichen Studienteilneh- mern vergleichbar.

Nierenfunktionsstörung

Funktionsstörungen der Nieren zeigten nach der oralen Anwendung einer Einzeldosis einer schnell freisetzen- den Tablette Aus- wirkungen auf die Pharmakokinetik von Hydromorphon und dessen Metabolite Hydromorphon-3-Glucuronid und 3-Sulfat. Bezüglich der Pharmakokinetik von Hydro- morphon äußerten sich die Auswirkungen einer Nierenfunktionsstörung in einem zwei- bzw. vierfachen Anstieg der Biover- fügbarkeit von Hydromorphon bei mittel- schweren bzw. schweren Funktionsstörun- gen. Darüber hinaus zeigten sich bei den Patienten mit schweren Nierenfunktions- störungen erhebliche Veränderungen in der Eliminationskinetik von Hydromorphon-3- Glucuronid, obgleich die Plasmakonzentra- tionen sowohl von Hydromorphon als auch von seinen Metaboliten mittels Hämodialyse erfolgreich gesenkt werden konnten. Zu Do- sierungsempfehlungen siehe Abschnitt 4.2.

Leberfunktionsstörung

In Studien, in denen konventionelle Tabletten (schnell freisetzend) einmalig oral angewen- det wurden, verringerte eine Beeinträch- tigung der Leberfunktion den First-pass- Metabolismus von Hydromorphon soweit, dass Probanden mit mittelschweren Leber- funktionsstörungen vierfach höhere Plas- makonzentrationen von Hydromorphon auf- wiesen. Zu Dosierungsempfehlungen siehe Abschnitt 4.2.

Alkohol

In einer Studie, in der die Resorption von Hydromorphon aus JURNISTA bei Einnah- me mit 240 ml 4 %, 20 % bzw. 40%igem Alkohol verglichen wurde, erhöhte sich  $C_{max}$  im nüchternen Zustand im Durch- schnitt um 17, 31 bzw. 28 % und wurde mit Anstiegen um 14, 14 bzw. 10 % nach Nah- rungsaufnahme weniger beeinflusst. Die mittlere  $T_{max}$  (mit und ohne vorherige Nah- rungsaufnahmen) lag bei 12–16 Stunden bei der Einnahme mit 4, 20 bzw. 40%igem Alkohol und bei 16 Stunden mit 0 % Alko- hol. Es wurden keine Auswirkungen auf die AUC-Werte festgestellt, weder im nüchter- nen Zustand noch nach Nahrungsaufnah- me. Aufgrund der OROS®-Technologie von JURNISTA bleiben die Eigenschaften der verzögerten Wirkstofffreisetzung von JUR- NISTA in Anwesenheit von Alkohol erhalten. Hinsichtlich pharmakodynamischer Inter- aktionen siehe Abschnitt 4.4.

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und Ferti- lität lassen die präklinischen Daten mit oral angewendetem Hydromorphon keine be- sonderen Gefahren für den Menschen er- kennen. Bei der Ratte wurde während der Paarungszeit bei 6,25 mg/kg/KG, einer Dosierung die eine maternale Toxizität ver- ursachte, eine leichte aber statistisch sig- nifikante Reduktion der Implantation beob- achtet. Die Plasmaexposition (AUC) von Hydromorphon bei dieser Dosierung war 135 ng·h/ml, was einen Sicherheitsfaktor von 1,5 über der humanen Exposition (AUC) schafft, basierend auf der mittleren Tages- dosis. Bei der maternal toxischen oralen Tagesdosis von 6,25 mg/kg war die Lebens- fähigkeit und das Überleben bei Ratten vor dem Abstillen reduziert. Letzteres stellte sich als ein Klasseneffekt von Opioidan- algetika heraus.

Langzeitstudien zu Hydromorphon an Mäu- sen und Ratten haben nach einer täglichen oralen Dosis über 2 Jahre keine Anzeichen für kanzerogene Effekte gezeigt. Die Steady- State-Plasma-Exposition (AUC, ng.Std./ml) von Hydromorphon war bei Mäusen ca. 0,46-mal höher und bei Ratten mehr als 3-mal höher als die Exposition beim Men- schen nach einer Einzeldosis von 64 mg JURNISTA.

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Überzogener Tablettenkern  
Macrogol 200 000  
Povidon K 29-32  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Eisen(III)-hydroxid-oxid × H<sub>2</sub>O (E 172) (nur bei den 4 mg und 32 mg Tabletten)  
Butylhydroxytoluol (Ph. Eur.) (E 321)  
Macrogol 2 000 000  
Natriumchlorid  
Hypromellose  
Eisen(II,III)-oxid (E 172)  
Lactose  
Celluloseacetat  
Macrogol 3350

Farbüberzug

Lactose-Monohydrat (nicht bei den 4 mg Tabletten)  
Hypromellose  
Titandioxid (E 171)  
Macrogol 400 (nur bei den 4 mg Tabletten)  
Triacetin (nicht bei den 4 mg Tabletten)  
Eisen(III)-oxid (E 172) (4 mg und 8 mg)  
Eisen(II,III)-oxid (E 172) (4 mg)  
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H<sub>2</sub>O (E 172) (4 mg und 16 mg)  
Indigocarmin (E 132) (64 mg).

Klarer Filmüberzug

Hypromellose  
Macrogol 400

Drucktinte

Eisen(II,III)-oxid (E172)  
Propylenglycol  
Hypromellose

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25 °C lagern.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PVC/Aclar-Aluminium Blisterpackungen Packungen zu 20, 50, 100 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Pa- ckungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfall- material ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

JANSSEN-CILAG GmbH  
Johnson & Johnson Platz 1  
41470 Neuss  
Tel.-Nr.: 02137/955-955  
www.janssen.com/germany

**8. ZULASSUNGSNUMMERN**

JURNISTA 4 mg Retardtabletten: 68242.00.00  
JURNISTA 8 mg Retardtabletten: 63501.00.00  
JURNISTA 16 mg Retardtabletten: 63502.00.00  
JURNISTA 32 mg Retardtabletten: 63503.00.00

JURNISTA 64 mg Retardtabletten:  
63504.00.00

#### 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

JURNISTA 8 mg, 16 mg, 32 mg, 64 mg  
Retardtabletten

- Erteilung der Zulassung:  
09. Juni 2006
- Verlängerung der Zulassung:  
22. Dezember 2009

JURNISTA 4 mg Retardtabletten

- Erteilung der Zulassung:  
04. Dezember 2007
- Verlängerung der Zulassung:  
22. Dezember 2009

#### 10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2022

#### 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig  
Betäubungsmittel

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt