

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Hydromorphon Aristo long 8 mg Retardtabletten  
 Hydromorphon Aristo long 16 mg Retardtabletten  
 Hydromorphon Aristo long 32 mg Retardtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

### *Hydromorphon Aristo long 8 mg*

Jede Retardtablette enthält 8 mg Hydromorphonhydrochlorid (entsprechend 7,09 mg Hydromorphon).

#### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 Retardtablette enthält maximal 13,94 mg Sucrose.

### *Hydromorphon Aristo long 16 mg*

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

#### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 Retardtablette enthält maximal 27,88 mg Sucrose.

### *Hydromorphon Aristo long 32 mg*

Jede Retardtablette enthält 32 mg Hydromorphonhydrochlorid (entsprechend 28,38 mg Hydromorphon).

#### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 Retardtablette enthält maximal 55,77 mg Sucrose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette.

### *Hydromorphon Aristo long 8 mg*

Weißer, längliche, beidseitig gewölbte, 11 × 5 mm große Tablette mit Bruchkerbe auf beiden Seiten.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

### *Hydromorphon Aristo long 16 mg*

Gelbe, längliche, beidseitig gewölbte, 14 × 6,5 mm große Tablette mit Bruchkerbe auf beiden Seiten.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

### *Hydromorphon Aristo long 32 mg*

Dunkelrote, längliche, beidseitig gewölbte, 18 × 8,5 mm große Tablette mit Bruchkerbe auf beiden Seiten.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung starker bis sehr starker Schmerzen.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Die Dosierung muss der Stärke der Schmerzen und dem individuellen Ansprechen des Patienten angepasst werden.

Aufgrund eines individuell unterschiedlichen Ansprechens auf Opioide wird empfohlen, die Behandlung bei allen Patienten mit der niedrigsten wirksamen Dosis zu beginnen und diese so lange zu erhöhen, bis eine ausreichende Schmerzlinderung bei tolerierbaren Nebenwirkungen erreicht ist.

Grundsätzlich sollte eine ausreichend hohe Dosis gegeben werden und gleichzeitig die im Einzelfall niedrigste analgetisch wirksame Dosis gewählt werden.

#### Erwachsene und Jugendliche (≥ 12 Jahre)

Die Anfangsdosis Hydromorphon Aristo long beträgt im Allgemeinen 8 mg alle 24 Stunden.

Die Dosis kann in Abhängigkeit von einer akzeptablen Schmerzlinderung vorsichtig titriert werden.

Bei Bedarf kann die Dosis nach 2 Tagen, abhängig vom Ansprechen des Patienten auf die Behandlung und vom Bedarf an zusätzlichen Analgetika, in Schritten von 4 oder 8 mg erhöht werden.

Wichtige Hinweise: Dabei ist zu beachten, dass innerhalb von 24 Stunden die Gesamtdosis an Hydromorphon Aristo long nur einmal eingenommen werden darf und täglich etwa zur gleichen Zeit. Die Dosis darf nicht häufiger als alle 2 Tage erhöht werden.

Patienten, die bereits regelmäßig mit Opioiden behandelt werden, können die Behandlung mit höheren Anfangsdosen von Hydromorphon Aristo long beginnen, wobei die vorherige Opioid-Tagesdosis zu berücksichtigen ist.

Beim Wechsel des Dosierungsschemas von einer 16 mg Tablette auf zwei 8 mg Tabletten ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 5.2).

Sollte der Patient die geplante Einnahme von Hydromorphon Aristo long versäumt haben, ist er anzuweisen, umgehend die nächste Dosis einzunehmen und mit einem neuen 24-Stunden-Einnahmeschema zu beginnen.

Eine angemessene Prophylaxe bekannter Opioid-bedingter Nebenwirkungen (wie z. B. Obstipation) sollte in Betracht gezogen werden.

#### Dauer der Anwendung

Hydromorphon Aristo long 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 Ausmaß 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 Hy-

dromorphon-Therapie nicht länger indiziert, sollte die Hydromorphon-Dosis jeden 2. Tag um 50 % reduziert werden, bis die niedrigste Dosis erreicht ist, bei der die Therapie sicher beendet werden kann. Falls 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 reduzierte Dosis durch die äquianalgetischen Dosis eines anderen Opioids ersetzt wird.

#### Besondere Patientengruppen

##### 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 (siehe Abschnitt 5.2). Die Anwendung von Hydromorphon Aristo long bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wird nicht empfohlen.

##### Kinder < 12 Jahren

Die Anwendung von Hydromorphon Aristo long bei Kindern unter 12 Jahren wird nicht empfohlen, da die Sicherheit und Wirksamkeit bisher noch nicht erwiesen ist.

#### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tabletten sind im Ganzen mit ausreichend Flüssigkeit zu schlucken. Sie dürfen nicht zerkaut oder zerkleinert werden, um die kontrollierte Freisetzung aus den in den Tabletten enthaltenen Pellets nicht zu beeinträchtigen.

### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Atemdepression
- schwere, chronisch obstruktive Lungenerkrankung
- Koma
- akutes Abdomen
- paralytischer Ileus
- gleichzeitige Gabe von Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmer) 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, Kopfverletzung (aufgrund des Risikos eines erhöhten Hirndrucks), Krampfleiden, Alkoholismus, Delirium tremens, toxischer Psychose, Hypotonie in Verbindung mit Hypovolämie, Bewusstseinsstörungen, Gallenerkrankungen, Gallen- oder Nierenkolik, Pankreatitis, obstruktiven oder entzündli-

chen Darmerkrankungen, Prostatahyperplasie, Nebennierenrindeninsuffizienz (z. B. Morbus Addison), Hypothyreose, chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung, verminderter Atemreserve, bei älteren oder geschwächten Patienten und bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nieren- oder Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.2). Bei diesen Patienten kann die Anwendung einer niedrigeren Dosis ratsam sein.

Die Langzeitanwendung von Hydromorphon kann zur Entwicklung einer Toleranz führen, mit der Erfordernis höherer Dosen zur Erzielung des erwünschten analgetischen Effekts. 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, wird geraten, 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 Opioid-haltiger Analgetika wie Hydromorphon Aristo long entwickeln. Hydromorphon Aristo long sollte daher bei Patienten mit Alkohol-, Drogen- oder Arzneimittelmissbrauch in der Vorgeschichte mit besonderer Vorsicht angewendet werden.

Sollte während der Behandlung ein paralytischer Ileus auftreten, muss die Behandlung mit Hydromorphon sofort abgebrochen werden.

Vor allem bei hohen Dosierungen kann in seltenen Fällen eine Hyperalgesie auftreten, die auf eine weitere Dosiserhöhung von Hydromorphon Aristo long nicht anspricht. Eine Dosisreduktion oder der Wechsel zu einem anderen Opioid kann erforderlich sein.

Hydromorphon Aristo long wird präoperativ und in den ersten 24 Stunden postoperativ nicht empfohlen, aufgrund eines erhöhten Risikos für das Auftreten eines Ileus in der postoperativen Phase gegenüber Nichtoperierten. Nach diesem Zeitraum sollte Hydromorphon Aristo long mit Vorsicht angewendet werden, insbesondere nach abdominalen Eingriffen.

Patienten, die einer zusätzlichen Schmerztherapie unterzogen werden (z. B. Operation, Plexusblockade), sollten 24 Stunden vor dem Eingriff kein Hydromorphon mehr erhalten. Falls eine Weiterbehandlung mit Hydromorphon Aristo long indiziert ist, sollte die Dosierung nach dem Eingriff den neuen Erfordernissen entsprechend eingestellt werden.

Es ist zu beachten, 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 soll-

ten. Andernfalls ist eine kontinuierliche analgetische Wirkung nicht gewährleistet.

Hydromorphon Aristo long 16 mg und 32 mg sind nicht für eine initiale Opioid-Therapie geeignet. Die höheren Dosierungen Hydromorphon Aristo long 16 mg und 32 mg sollten nur bei Patienten angewendet werden, bei denen trotz Behandlung chronischer Schmerzen mit niedrigeren Hydromorphon-Dosen (4 mg und 8 mg) oder anderen vergleichbar starken Analgetika, keine ausreichende Schmerzlinderung mehr erreicht werden kann.

Bei bestehender Nebennierenrindeninsuffizienz sollten die Plasmakortisolkonzentration kontrolliert und gegebenenfalls Kortikoidе zugeführt werden.

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

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

Um zu verhindern, dass die kontrollierte Freisetzung aus den in den Tabletten enthaltenen Pellets beeinträchtigt wird, dürfen die Retardtabletten nicht zerkaut oder zerstoßen werden. Die Anwendung zerkauter oder zermahlener/zerstoßener Tabletten führt zu einer schnellen Freisetzung und zur Resorption einer möglicherweise letalen Dosis von Hydromorphon (siehe Abschnitt 4.9).

#### Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Hydromorphon Aristo long bei Kindern unter 12 Jahren wird nicht empfohlen, da die Sicherheit und Wirksamkeit bisher noch nicht erwiesen ist.

#### Doping

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

#### Sonstiger Bestandteil

Hydromorphon Aristo long enthält Sucrose. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose- Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Hydromorphon Aristo long nicht einnehmen.

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

Die gleichzeitige Anwendung von zentral-wirksamen Arzneimitteln wie Tranquilizern, Anästhetika (wie z. B. Barbiturate), Hypnotika und Sedativa, Neuroleptika, Antidepressiva und Antihistaminika/Antiemetika und anderen Opioiden oder Alkohol kann die zentral dämpfende Wirkung (z. B. Sedierung und Atemdepression) beider Arzneimittel verstärken.

Die gleichzeitige Anwendung von Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmern) und Opioiden kann eine stimulierende oder

dämpfende Wirkung auf das Zentralnervensystem haben oder eine Hypotonie oder Hypertonie auslösen. Die gleichzeitige Anwendung von Hydromorphon Aristo long und MAO-Hemmern ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Hydromorphon Aristo long kann die Wirkung von neuromuskulär blockierenden Arzneimitteln verstärken und zu einer ausgeprägten Atemdepression führen.

Alkohol kann die pharmakodynamischen Effekte von Hydromorphon Aristo long verstärken. Die gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden.

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Hydromorphon bei Schwangeren vor.

Hydromorphon sollte während der Schwangerschaft und während der Geburt nicht angewendet werden, da es zu verminderter Uteruskontraktilität und der Gefahr einer Atemdepression beim Neugeborenen kommen kann. 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 gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob Hydromorphon/Metabolite in die Muttermilch übergehen.

Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Hydromorphon Aristo long soll während der Stillzeit nicht angewendet werden. Andernfalls soll das Stillen während der Behandlung mit Hydromorphon Aristo long unterbrochen werden.

#### Fertilität

In tierexperimentellen Studien wurden keine Auswirkungen auf die Fertilität bei weiblichen oder männlichen Tieren beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

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

Hydromorphon Aristo long hat einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Dies ist insbesondere zu Beginn einer Hydromorphon-Therapie, nach Dosiserhöhung oder Präparatewechsel sowie bei Kombination von Hydromorphon mit Alkohol oder anderen ZNS-dämpfenden Substanzen zu erwarten. Patienten, die stabil auf eine spezifische Dosis eingestellt sind, sind nicht unbedingt beeinträchtigt. Deshalb sollten Patienten mit ihrem behandelnden Arzt besprechen, ob sie ein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen dürfen.

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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, < 1/10)  
 Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)  
 Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)  
 Sehr selten (< 1/10.000)

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

##### Auflistung der Nebenwirkungen

###### Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Schwellung im Bereich des Oropharynx)

Nicht bekannt: Anaphylaktische Reaktion

###### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Verminderter Appetit, Appetitlosigkeit

###### Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Angst, Verwirrtheit, Schlaflosigkeit

Gelegentlich: Depression, Dysphorie, Euphorie, Halluzinationen, Alpträume

Selten: Abhängigkeit, Agitiertheit

###### Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schwindel, Somnolenz

Gelegentlich: Kopfschmerzen, Tremor, unwillkürliche Muskelkontraktionen, Parästhesie

Selten: Krampfanfälle; Sedierung

Sehr selten: Hyperalgesie (siehe Abschnitt 4.4)

###### Augenerkrankungen

Gelegentlich: Miosis, Verschwommensehen

###### Herzkrankungen

Gelegentlich: Tachykardie

Selten: Bradykardie, Palpitationen

###### Gefäßerkrankungen

Häufig: Hypotonie

###### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums

Gelegentlich: Dyspnoe

Selten: Atemdepression, Bronchospasmen

###### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Obstipation, Bauchschmerzen, Mundtrockenheit, Übelkeit, Erbrechen

Gelegentlich: Dyspepsie, Diarrhoe, Dysgeusie

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, verstärkter Harndrang

###### Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: Verminderte Libido, erektile Dysfunktion

###### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Asthenie

Gelegentlich: Toleranz, Entzugserscheinungen

Entzugserscheinungen können auftreten und Symptome wie Agitiertheit, Angst, Nervosität, Schlaflosigkeit, Hyperkinese, Tremor und gastrointestinale Symptome einschließen.

Sehr selten: Peripheres Ödem

###### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung 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

##### Symptome einer Überdosierung:

Anzeichen und Symptome einer Hydromorphon-Vergiftung und -Überdosierung sind durch Beschwerden wie „sich komisch fühlen“, Konzentrationsmangel, Schläfrigkeit und Schwindelgefühl im Stehen gekennzeichnet.

Weitere mögliche charakteristische Symptome einer Überdosierung sind Atemdepression (Verringerung der Atemfrequenz und/oder des Atemzugvolumens, Cheyne-Stokes-Atmung, Zyanose), extreme Schläfrigkeit bis hin zu Stupor oder Koma, Miosis, Erschlaffung der Skelettmuskulatur, feucht-kalte Haut, Bradykardie und Hypotonie. Eine massive Intoxikation kann zu Apnoe, Kreislaufversagen, Herzstillstand und Tod führen.

##### Therapie einer Überdosierung:

Im Falle einer Überdosierung ist der Zustand des Kreislaufs und der Atmung des Patienten engmaschig zu überwachen und es sind entsprechende unterstützende Maßnahmen einzuleiten. Ein spezifischer Opioidantagonist wie Naloxon kann Hydromorphon-induzierte Effekte aufheben. Es ist zu beachten, dass die Wirkungsdauer von Opioiden

länger als die von Naloxon sein kann, wodurch ein Wiederauftreten der Atemdepression möglich ist. Bei Einnahme großer Mengen Hydromorphon Aristo long sollte eine Magenspülung in Erwägung gezogen werden.

#### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

##### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

##### Wirkmechanismus

Hydromorphon ist ein  $\mu$ -selektiver, reiner Opioidagonist. Hydromorphon und verwandte Opiode wirken hauptsächlich auf das zentrale Nervensystem und den Darm.

##### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirkungen sind vorwiegend analgetisch, anxiolytisch, antitussiv und sedativ. Darüber hinaus können Stimmungsveränderungen, Atemdepression, verminderte gastrointestinale Motilität, Übelkeit, Erbrechen und Veränderungen des endokrinen und autonomen Nervensystems auftreten.

Opiode können die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren- oder -Gonadenachsen beeinflussen. Zu den Veränderungen, die beobachtet werden können, zählen ein Anstieg des Prolaktin im Serum und eine Abnahme von Kortisol und Testosteron im Plasma. Eine Manifestation klinischer Symptome aufgrund dieser Hormonveränderungen kann möglich sein.

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

##### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

###### Resorption und Verteilung

Hydromorphon wird im Gastrointestinaltrakt resorbiert und unterliegt einer präsystemischen Elimination. Die relative Bioverfügbarkeit der Retardformulierungen von Hydromorphon ist vergleichbar mit der von sofort freisetzungsfähigen Formulierungen, jedoch mit geringerer Fluktuation der Plasmaspiegel. Die Proteinbindung von Hydromorphon ist gering (5–10%) und unabhängig von der Konzentration. Es wird ein hohes Verteilungsvolumen beschrieben ( $1,22 \pm 0,23$  l/kg), was auf eine extensive Aufnahme ins Gewebe hinweist.

###### Biotransformation und Elimination

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

Hydromorphon wird in der Leber verstoffwechselt und nur ein geringer Teil der Hydromorphon-Dosis wird unverändert im Urin ausgeschieden. Hydromorphonmetaboliten

wurden im Plasma, Urin und in humanen Hepatozyten-Test-Systemen nachgewiesen. Es gibt keine Hinweise, dass Hydromorphon *in vivo* durch das Cytochrom-P450-Enzymsystem metabolisiert wird. *In vitro* hemmt Hydromorphon mit einer  $IC_{50} > 50 \mu\text{M}$  die humanen rekombinanten CYP-Isoformen, einschließlich CYP1A2, 2A6, 2C8, 2D6 und 3A4, nur geringfügig. Es ist deshalb nicht zu erwarten, dass Hydromorphon den Metabolismus von anderen Wirkstoffen, die durch diese CYP-Isoformen metabolisiert werden, hemmt.

#### Linearität/Nicht-Linearität

Eine lineare Pharmakokinetik wurde für alle Stärken der Formulierungen zur einmal täglichen Einnahme hinsichtlich des Ausmaßes der Exposition ( $AUC_{0-\infty}$ ) – dem entscheidenden Faktor einer wirksamen Behandlung chronischer Schmerzzustände – nachgewiesen. Für die 16 mg und 32 mg Stärken wurde ein nur geringfügig niedrigerer als proportionaler Anstieg der  $C_{\text{max}}$ -Werte im Vergleich zur 8 mg Stärke (8 mg:  $0,98 \pm 0,48$  vs.  $1,36 \pm 0,46$  bzw.  $2,24 \pm 0,58$  für die 16 mg und 32 mg Stärken) beobachtet. Dieser geringfügig niedrigere als proportionale Anstieg der  $C_{\text{max}}$ -Werte muss jedoch in der klinischen Praxis weder bei einer Erhöhung oder Reduzierung der Dosis noch beim Wechsel zwischen den Formulierungen zur zweimal täglichen und zur einmal täglichen Einnahme berücksichtigt werden, da die Analgesie in erster Linie mit der Exposition korreliert und geringfügig niedrigere  $C_{\text{max}}$ -Werte nicht zu klinisch bedeutenden Effekten hinsichtlich der Sicherheit führen.

#### Spezielle Patientengruppen

##### Ältere Patienten

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

##### Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit einer leicht bis mäßig stark eingeschränkten Nierenfunktion (basierend auf Grundlage der berechneten Kreatininclearance) waren die Hydromorphon-Konzentrationen im Plasma geringfügig höher als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Die Dosis sollte sorgfältig an das Ansprechen auf die analgetische Behandlung angepasst werden.

##### Eingeschränkte Leberfunktion

Die Anwendung von Hydromorphon bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion wurde nicht untersucht. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion von geringerem Ausmaß sind eine sorgfältige Auswahl der Anfangsdosis und eine engmaschige Überwachung des Patienten erforderlich.

##### Kinder und Jugendliche

Zur Sicherheit und Wirksamkeit von Hydromorphon bei Kindern unter 12 Jahren liegen keine ausreichenden Daten vor. Hydromorphon Aristo long wird daher für diese Patientengruppe nicht empfohlen.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei Ratten, die orale Hydromorphon-Dosen von bis zu 5 mg/kg/Tag (30 mg/m<sup>2</sup>/Tag bzw. das 1,4-fache der nach Körperoberfläche errechneten, zu erwartenden Dosis für den Menschen) erhielten, wurden keine Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität oder die Spermieigenschaften beobachtet.

Hydromorphon-Dosen, die bei dem Muttertier toxisch wirkten, waren weder bei Ratten noch Kaninchen teratogen. Eine verzögerte fötale Entwicklung wurde bei Kaninchen bei einer Dosis von 50 mg/kg festgestellt (der No-observed-Effect-Level für die Entwicklungsparameter betrug 25 mg/kg oder 380 mg/m<sup>2</sup> bei einer Exposition, die ungefähr das Vierfache der zu erwartenden AUC beim Menschen betrug). Kein Hinweis auf fötale Toxizität wurde bei Ratten bei einer oralen Hydromorphonhydrochlorid-Dosis von bis zu 10 mg/kg festgestellt (308 mg/m<sup>2</sup> mit einer AUC, die ungefähr das 1,8-fache der beim Menschen zu erwartenden betrug).

Peri- und postpartal stieg die Mortalität von Rattenjunges (F<sub>1</sub>) bei 2 und 5 mg/kg/Tag an und das Körpergewicht blieb während der Stillzeit reduziert. Es wurden keine klinischen Befunde oder Befunde nach Autopsie erhoben, die im Zusammenhang mit der Gabe von Hydromorphonhydrochlorid an das Muttertier standen.

Hydromorphon war nicht mutagen im bakteriellen Rückmutationstest (Ames-Test) und im Maus-Mikronukleus-Assay.

Außerdem war Hydromorphon im Maus-Lymphoma-Test ohne exogene Metabolisierung (S9) ebenfalls nicht mutagen. Unter den Bedingungen exogener Metabolisierung war Hydromorphon in Konzentrationen von 100 Mikrogramm/ml und niedriger nicht mutagen. Ein positives Ergebnis wurde bei Konzentrationen von 200 Mikrogramm/ml und höher beobachtet. Diese Konzentrationen liegen signifikant höher als die erwarteten durchschnittlichen Plasmaspitzenkonzentrationen beim Menschen.

Langzeitstudien zur Kanzerogenität wurden nicht durchgeführt.

### 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

#### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

##### Tablettenkern:

Zucker-Stärke-Pellets  
Hypromellose  
Ethylcellulose  
Hyprolose  
Triethylcitrat  
Talkum  
Carmellose-Natrium (Ph. Eur.)  
Mikrokristalline Cellulose  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)  
Hochdisperses Siliciumdioxid

##### Filmüberzug:

Poly(vinylalkohol)  
Macrogol 4000  
Talkum

##### Zusätzlich:

Hydromorphon Aristo long 8 mg zusätzlich:  
Titandioxid (E 171)

#### Hydromorphon Aristo long 16 mg zusätzlich:

Titandioxid (E 171)  
Eisen (III)-hydroxid-oxid (E 172)

#### Hydromorphon Aristo long 32 mg zusätzlich:

Eisen (III)-oxid (E 172)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Kindergesicherte Aluminium/PVC/PE/PVDC-Blisterpackungen

Packungsgrößen:

20, 50, 100 Retardtabletten.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

### 7. INHABER DER ZULASSUNG

Aristo Pharma GmbH  
Wallenroder Str. 8–10  
13435 Berlin  
Tel.: +49 30 71094 4200  
Fax: +49 30 71094 4250

### 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

89246.00.00  
89247.00.00  
89248.00.00

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

04.11.2013

### 10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2016

### 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig. Betäubungsmittel

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin