

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Hydromorphon Aristo 2,6 mg/ml Lösung zum Einnehmen

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml enthält 2,6 mg Hydromorphonhydrochlorid (entsprechend 2,32 mg Hydromorphon).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Dieses Arzneimittel enthält 1,2 mg/ml Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (E 218) und 1,3 mg/ml Saccharose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen

Die Lösung zum Einnehmen ist klar, farblos, leicht viskos mit süßem Geschmack und Geruch.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Zur Linderung starker Schmerzen.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### Dosierung

##### Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren:

Die Dosierung hängt ab von der Stärke der Schmerzen und dem vorangegangenen Analgetikabedarf des Patienten. Die Wirksamkeit von 2,6 mg/ml Hydromorphonhydrochlorid entspricht der von 20 mg/ml oral gegebenem Morphinsulfat. Die Behandlung sollte normalerweise mit einer Dosierung von 0,5 ml (1,3 mg) oder 1,0 ml (2,6 mg) Hydromorphonhydrochlorid alle 4 Stunden begonnen werden.

Zunehmende Schmerzen machen höhere Hydromorphon-Dosierungen erforderlich. Um die gewünschte Schmerzlinderung zu erzielen, wird 2,6 mg/ml Lösung allein oder in Kombination mit retardiert freisetzenden Hydromorphon-haltigen Arzneimitteln angewendet.

##### Umstellung von Patienten von parenteraler Anwendung zu einer oralen Einnahme von Hydromorphon

Werden Patienten von einer parenteralen auf eine orale Hydromorphontherapie umgestellt, sollte sich nach der individuell unterschiedlichen Empfindlichkeit der Patienten gerichtet werden. Die orale Anfangsdosis darf nicht zu hoch eingeschätzt werden (zur oralen Bioverfügbarkeit siehe Abschnitt 5.2).

##### Behandlungsziele und Abbruch

Vor Einleitung der Behandlung mit Hydromorphon Aristo sollten eine Behandlungsstrategie, einschließlich Behandlungsdauer und Behandlungszielen, sowie ein Plan für das Behandlungsende gemeinsam mit dem Patienten und in Übereinstimmung mit den Leitlinien zur Schmerzbehandlung vereinbart werden. Während der Behandlung sollte ein häufiger Kontakt zwischen Arzt und Patient stattfinden, um die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Behandlung zu beurteilen, die Beendigung der Behandlung in Erwägung

zu ziehen und die Dosis bei Bedarf anzupassen. Wenn ein Patient die Hydromorphon-Therapie nicht mehr benötigt, kann es ratsam sein, die Dosis schrittweise zu reduzieren, um Entzugerscheinungen zu vermeiden. Bei fehlender adäquater Schmerzkontrolle sollte die Möglichkeit einer Hyperalgesie, einer Gewöhnung (Toleranz) und einer Progression der zugrundeliegenden Erkrankung in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

##### Behandlungsdauer

Hydromorphon sollte nicht länger als notwendig angewendet werden.

##### Ältere Patienten

Wie bei Erwachsenen sollte bei älteren Patienten die Dosis schrittweise gesteigert werden, bis eine angemessene Analgesie erreicht ist. Eventuell können bei älteren Menschen bereits niedrigere Dosen zur Schmerzstillung ausreichend sein.

##### Kinder

Für Kinder unter 12 Jahren nicht empfohlen.

##### Patienten mit Nieren- und/oder Leberfunktionsstörungen

Diese Patienten benötigen möglicherweise niedrigere Dosen als andere Patientengruppen, um eine ausreichende Schmerzstillung zu erreichen. Sie sollten vorsichtig entsprechend der Wirkung eingestellt werden.

##### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Schwere Atemdepression mit Hypoxie und/oder Hyperkapnie
- Schwere chronisch obstruktive Atemwegserkrankung
- Schweres Bronchialasthma
- Paralytischer Ileus
- Akutes Abdomen
- Koma
- Gleichzeitige Gabe von Monoaminoxidasehemmern oder wenn diese innerhalb der letzten 14 Tage 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:

- schwer beeinträchtigter Atemfunktion
- Schlaf-Apnoe
- gleichzeitiger Anwendung von anderen zentraldämpfend wirkenden Arzneimitteln (siehe unten und Abschnitt 4.5)
- Opioid-Toleranz, physischer Abhängigkeit oder Entzugerscheinungen (siehe unten)
- chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung
- eingeschränkter Atemreserve
- psychischer Abhängigkeit (Arzneimittelsucht), Missbrauchsprofil und Vorgesichte von Drogen- und/oder Alkoholmissbrauch (siehe unten)
- älteren, geschwächten Patienten
- Kopfverletzungen, Hirnverletzungen (intrakranielle Läsionen) oder erhöhtem Hirndruck, Bewusstseinsstörungen unklaren

Ursprungs (wegen des Risikos eines erhöhten Hirndrucks durch Opiode)

- Hypotonie bei Hypovolämie
- Pankreatitis
- Hypothyreose
- toxischer Psychose
- Prostatahypertrophie
- Gallenwegserkrankung
- Gallen- oder Nierenkolik
- Nebennierenrindeninsuffizienz (z. B. Morbus Addison)
- schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion
- schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion
- Alkoholismus
- Delirium tremens
- Krampfleiden
- bestehende Obstipation
- Obstruktiven oder entzündlichen Darmerkrankungen

Bei Patienten, bei denen Vorsicht geboten ist, kann eine niedrigere Dosierung ratsam sein.

##### Schlafbezogene Atemstörungen

Opiode 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.

##### Risiken einer gleichzeitigen Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder vergleichbaren Arzneimitteln

Die gleichzeitige Anwendung von Hydromorphon und sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder vergleichbaren Arzneimitteln kann zu tiefer Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verordnung mit diesen sedierenden Arzneimitteln nur bei den Patienten angebracht, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn dennoch eine gleichzeitige Verordnung von Hydromorphon zusammen mit Sedativa für notwendig erachtet wird, sollte die niedrigste wirksame Dosis angewendet werden und die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein.

Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Atemdepression und Sedierung überwacht werden. In diesem Zusammenhang wird dringend empfohlen, Patienten und ihre Bezugspersonen über diese Symptome zu informieren (siehe Abschnitt 4.5).

##### Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

Bei wiederholter Anwendung von Opioiden wie Hydromorphon können sich eine Toleranz sowie eine physische und/oder psychische Abhängigkeit entwickeln.

Die wiederholte Anwendung von Hydromorphon Aristo kann zu einer Opioidgebrauchsstörung führen. Eine höhere Dosis und längere Dauer der Opioidbehandlung können das Risiko erhöhen, eine Opioidgebrauchsstörung zu entwickeln. Durch Missbrauch oder absichtliche Falschanwendung von Hydromorphon Aristo kann es zu einer

Überdosierung und/oder zum Tod kommen. Das Risiko, eine Opioidgebrauchsstörung zu entwickeln, ist bei Patienten mit einer Substanzgebrauchsstörung (einschließlich Alkoholgebrauchsstörung) in der persönlichen oder familiären Vorgeschichte (Eltern oder Geschwister), bei Rauchern oder bei Patienten mit anderen psychischen Erkrankungen in der persönlichen Vorgeschichte (z. B. Major Depression, Angststörungen und Persönlichkeitsstörungen) erhöht.

Vor Beginn der Behandlung mit Hydromorphon Aristo und während der Behandlung sollten die Behandlungsziele und ein Plan für die Beendigung der Behandlung mit dem Patienten vereinbart werden (siehe Abschnitt 4.2). Vor und während der Behandlung sollte der Patient außerdem über die Risiken und Anzeichen einer Opioidgebrauchsstörung aufgeklärt werden. Den Patienten sollte geraten werden, sich bei Auftreten dieser Anzeichen mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen.

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 Anhängigkeit und Entzug

Bei längerfristiger Anwendung kann es zur Entwicklung einer Toleranz mit der Notwendigkeit höherer Dosen zum Erzielen des erwünschten analgetischen Effektes kommen. Es kann eine Kreuztoleranz zu anderen Opioiden bestehen. Die chronische Anwendung kann zu physischer Abhängigkeit führen, und bei abrupter Beendigung der Therapie kann ein Entzugssyndrom auftreten. Wenn die Therapie nicht mehr länger erforderlich ist, kann es ratsam sein, die Tagesdosis allmählich zu reduzieren, um das Auftreten der Symptome eines Entzugssyndroms zu vermeiden.

Eine missbräuchliche parenterale Anwendung von oralen Darreichungsformen kann zu schwerwiegenden, potenziell letalen unerwünschten Ereignissen führen.

Hydromorphon darf nicht angewendet werden, wenn die Möglichkeit besteht, dass ein paralytischer Ileus auftritt. Sollte ein paralytischer Ileus vermutet werden oder während der Behandlung auftreten, so muss die Behandlung mit Hydromorphon sofort abgebrochen werden.

Hydromorphon sollte präoperativ und in den ersten 24 Stunden nach einer Operation nur vorsichtig angewendet werden. Danach sollte es insbesondere nach abdominalen Eingriffen mit Vorsicht angewendet werden.

Patienten, die einer zusätzlichen Schmerztherapie (z. B. Operation, Plexusblockade) unterzogen werden, sollten vier Stunden vor dem Eingriff kein Hydromorphon mehr erhalten. Falls eine Weiterbehandlung mit Hydromorphon indiziert ist, sollte die Dosis-

erung postoperativ den neuen Erfordernissen entsprechend eingestellt werden.

Es ist zu beachten, dass Patienten nach erfolgter Einstellung auf wirksame Dosen eines bestimmten Opioids nicht ohne ärztliche Beurteilung und sorgfältige bedarfsorientierte Neueinstellung auf ein anderes Opioid umgestellt werden sollten. Andernfalls ist eine kontinuierliche, analgetische Wirkung nicht gewährleistet.

Opiode wie Hydromorphon können die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren- oder Gonaden-Achsen beeinflussen. Zu den möglichen Veränderungen zählen ein Anstieg des Prolaktin im Serum und eine Abnahme von Kortisol und Testosteron im Plasma. Auf Grundlage dieser Hormonveränderungen können sich klinische Symptome manifestieren.

Bei der Behandlung von Patienten mit vorbestehender Obstipation ist Vorsicht geboten. Eventuell sollte eine angemessene abführende Behandlung in Betracht gezogen werden.

Hyperalgesie, die nicht auf eine weitere Dosiserhöhung von Hydromorphon anspricht, kann insbesondere bei hoher Dosierung auftreten. Eine Dosisreduktion oder Wechsel zu einem anderen Opioid kann erforderlich sein.

#### Dopinghinweis

Die Anwendung des Arzneimittels Hydromorphon Aristo kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

#### Hydromorphon Aristo enthält Natrium

Hydromorphon Aristo enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 1 ml, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

#### Hydromorphon Aristo enthält Saccharose

Hydromorphon Aristo kann schädlich für die Zähne sein (Karies). Patienten mit seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Hydromorphon Aristo nicht einnehmen.

#### Hydromorphon Aristo enthält Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (E 218)

Hydromorphon Aristo kann Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen.

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

#### Zentralnervenssystem (ZNS)

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden zusammen mit sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder vergleichbaren Arzneimitteln erhöht das Risiko von Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund einer additiven ZNS-dämpfenden Wirkung. Die Dosis und Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollten begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.4). Zu den Arzneimitteln, die das Zentralnervenssystem (ZNS) beeinflussen, zählen unter anderem andere Opiode, Anxiolytika, Hypnotika und Sedativa (einschließlich Benzodiazepinen), Antipsychotika, Anästhetika wie z. B. Barbiturate, Antidepressiva, Antiemetika, Antihistaminika, Phenothiazine und Alkohol. Alkohol kann

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

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

Die gleichzeitige Anwendung von Hydromorphon und Monoaminoxidasehemmern oder die Gabe von Hydromorphon innerhalb von 14 Tagen nach Absetzen von Monoaminoxidasehemmern ist zu vermeiden.

Es wurden keine gezielten Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Hydromorphon durchgeführt.

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

Hydromorphon wird während der Schwangerschaft und Stillzeit nicht empfohlen.

#### Schwangerschaft

Es sind keine klinischen Daten zur Anwendung während der Schwangerschaft verfügbar.

Tierexperimentelle Studien zeigten keine teratogenen Wirkungen bei Dosen, die zu einer Wirkstoffexposition führen, die über der beim Menschen erwarteten Exposition liegt (siehe Abschnitt 5.3).

Hydromorphon sollte während der Schwangerschaft und während der Geburt wegen verminderter Uteruskontraktilität und der Gefahr einer Atemdepression beim Neugeborenen nicht eingenommen werden. Eine chronische Einnahme von Hydromorphon während der Schwangerschaft kann zu einem Entzugssyndrom beim Neugeborenen führen.

#### Stillzeit

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Hydromorphon während der Stillzeit vor. Deshalb sollte Hydromorphon von stillenden Müttern nicht eingenommen werden, wenn die Einnahme erforderlich ist, sollte abgestillt werden.

#### Fertilität

Bei oraler Gabe von 5 mg/kg/Tag haben Tierstudien keine Auswirkungen auf die Fertilität und Reproduktionsfähigkeit gezeigt. Perinatale Toxizität war bei Ratten, die mit 2 und 5 mg/kg/Tag behandelt wurden, zu beobachten.

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

Hydromorphon kann die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Dies ist insbesondere zu Beginn einer Therapie mit Hydromorphon, nach Dosiserhöhung oder Präparatewechsel sowie beim Zusammenwirken von Hydromorphon mit Alkohol oder anderen ZNS dämpfenden Substanzen zu erwarten. Bei einer stabilen Therapie sind Beschränkungen nicht zwangsläufig erforderlich. Deshalb sollten Patienten mit ihrem behandelnden Arzt besprechen, ob sie ein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen dürfen.

**4.8 Nebenwirkungen**

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥1/10); häufig (≥1/100 bis <1/10); gelegentlich (≥1/1 000 bis <1/100); selten (≥1/10 000 bis <1/1 000); sehr selten (<1/10 000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Arzneimittelabhängigkeit

Die wiederholte Anwendung von Hydromorphon Aristo kann, auch in therapeutischer Dosierung, zu einer Arzneimittelabhängigkeit führen. Das Risiko für eine Arzneimittelabhängigkeit kann je nach individuellen Risikofaktoren des Patienten, Dosierung und Dauer der Opioidbehandlung variieren (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 Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

**4.9 Überdosierung**

Symptome einer Vergiftung mit Hydromorphon und einer Überdosierung sind Miosis, Bradykardie, Atemdepression, Hypotonie, Aspirationspneumonie, fortschreitende Somnolenz bis hin zu Stupor und Koma. In schweren Fällen können Kreislaufversagen und vertieftes Koma unter Umständen mit letalem Ausgang auftreten.

Bei bewussten Patienten mit Atemstillstand sind Intubation und künstliche Beatmung erforderlich. Es sollten 0,8 mg Naloxon intravenös verabreicht werden. Ge-

benenfalls ist die Gabe in Abständen von 2–3 Minuten zu wiederholen oder mittels einer Infusion von 2 mg in 500 ml Natriumchlorid-Lösung oder Glucose-Lösung 5 % w/v zu verabreichen (0,004 mg/ml). Die Geschwindigkeit der Infusion sollte auf die zuvor verabreichte Bolus-Dosierung und die Reaktion des Patienten abgestimmt sein. Die Atmung ist gegebenenfalls mittels künstlicher Beatmung zu unterstützen. Der Flüssigkeitshaushalt und die Elektrolytspiegel sind aufrecht zu erhalten.

Engmaschige Überwachung (mindestens 24 Stunden) sind notwendig, da die Wirkung des Opioidantagonisten kürzer ist als die des Hydromorphons, sodass mit einem erneuten Auftreten der Überdosierungssymptome wie z. B. Ateminsuffizienz gerechnet werden muss.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Opiode, natürliche Opium-Alkaloide, ATC-Code: N02A A03.

	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems					Anaphylaktische Reaktionen; Überempfindlichkeit (einschließlich Schwellungen im Bereich des Oropharynx)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Appetitabnahme			
Psychiatrische Erkrankungen		Angstzustände, Verwirrtheit, Schlaflosigkeit	Agitiertheit, Depression, Euphorie, Halluzinationen, Alpträume	Aggression	Abhängigkeit (siehe Abschnitt 4.4), Dysphorie
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel, Somnolenz	Kopfschmerzen	Tremor, Myoklonus, Parästhesie	Sedierung, Lethargie	Krampfanfälle, Dyskinesie, Hyperalgesie, Zentrales Schlafapnoe-Syndrom (siehe Abschnitt 4.4)
Augenerkrankungen			Sehstörung		Miosis
Herzkrankungen				Bradykardie, Palpitationen, Tachykardie	
Gefäßerkrankungen			Hypotonie		Hitzegefühl
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Dyspnoe	Atemdepression, Bronchospasmus	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Obstipation, Übelkeit	Bauchschmerzen, Mundtrockenheit, Erbrechen	Dyspepsie, Diarrhoe, Geschmacksstörungen		Paralytischer Ileus
Leber- und Gallenerkrankungen			Erhöhung leberspezifischer Enzyme	Erhöhung von Pankreasenzymen	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Pruritus, Schwitzen	Hautausschlag		Urtikaria
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Verstärkter Harndrang	Harnverhalten		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Verminderte Libido, Erektionsstörungen		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie	Entzugserscheinungen*, Ermüdung, Unwohlsein, periphere Ödeme		Toleranz, Arzneimittelentzugssyndrom beim Neugeborenen

\* Entzugserscheinungen können auftreten und sich in Symptomen wie gesteigerter Erregbarkeit, Angstzuständen, Nervosität, Schlaflosigkeit, Hyperkinesie, Tremor und gastrointestinalen Symptomen äußern.

Wie Morphin ist Hydromorphon ein Opioidagonist ohne antagonistische Aktivität. Die pharmakologischen Wirkungen von Hydromorphon und Morphin unterscheiden sich nicht signifikant. Hydromorphon und verwandte Opiode wirken hauptsächlich auf das zentrale Nervensystem und den Darm. Seine therapeutische Wirkung ist vornehmlich analgetisch, anxiolytisch, antitussiv und sedativ. Darüber hinaus können Stimmungsschwankungen, Atemdepression, verminderte gastrointestinale Motilität, Übelkeit, Erbrechen und Veränderungen des endokrinen Systems und des autonomen Nervensystems auftreten.

Es wurden keine klinischen Langzeitstudien mit Hydromorphon-Produkten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung durchgeführt, eine chronische Anwendung wurde nicht untersucht.

#### Endokrines System

Siehe Abschnitt 4.4.

#### Leber- und Gallensystem

Opiode können Krämpfe der Gallenwege induzieren.

#### Andere pharmakologische Wirkungen

*In-vitro*-Tierstudien zeigen unterschiedliche Wirkungen von natürlichen Opioiden wie z. B. Morphine auf Komponenten des Immunsystems. Die klinische Bedeutung dieser Befunde ist nicht bekannt. Ob Hydromorphon als semisynthetisches Opioid immunologische Wirkungen ähnlich wie natürliche Opium-Alkaloide besitzt, ist nicht bekannt.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

#### Resorption

Hydromorphon wird im Gastrointestinaltrakt resorbiert und unterliegt einer präsystemischen Elimination, was zu einer mittleren, oralen Bioverfügbarkeit von 32 % (Streuweite 17–62 %) führt.

#### Verteilung

Die Plasmaproteinbindung des Hydromorphons ist gering (< 10 %), wobei dieser Prozentsatz bis zu sehr hohen Plasmaspiegeln von ungefähr 80 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. Hydromorphon wird hauptsächlich zu Hydromorphon-3-Glukuronid, Hydromorphon-3-Glukosid und Dihydroisomorphin-6-Glukuronid metabolisiert. Zu einem kleineren Anteil wurden auch die Metabolite Dihydroisomorphin-6-Glukosid, Dihydroisomorphin und Dihydroisomorphin beobachtet. Hydromorphon wird hepatisch metabolisiert und zum geringen Teil unverändert hauptsächlich renal ausgeschieden.

#### Elimination

Hydromorphonmetabolite wurden im 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.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

#### Reproduktions- und Entwicklungstoxikologie

Bei Ratten, die orale Hydromorphon-Dosen von bis zu 5 mg/kg/Tag (30 mg/m<sup>2</sup>/Tag und damit 1,4-fach höher als die auf Basis der Körperoberfläche berechnete, erwartete Dosis für den Menschen) erhielten, wurden keine Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität oder die Eigenschaften der Spermien beobachtet.

Hydromorphon war weder bei trächtigen Ratten noch bei Kaninchen, denen orale Dosen während der Hauptphase der Organentwicklung verabreicht wurden, teratogen. Eine Beeinträchtigung der fetalen Entwicklung war bei Kaninchen in einer Dosis von 50 mg/kg zu beobachten (als No-Effect-Level für die Entwicklung wurde eine Dosis von 25 mg/kg oder 380 mg/m<sup>2</sup> etabliert, bei einer Wirkstoffexposition (AUC), die ungefähr um das 4-fache über der beim Menschen zu erwartenden liegt). Bei Ratten, die oral mit Hydromorphon-Dosen von bis zu 10 mg/kg (308 mg/m<sup>2</sup> mit einer AUC, die ungefähr 1,8-mal über der für den Menschen erwarteten liegt) behandelt wurden, wurde kein Hinweis auf fetale Toxizität beobachtet. In der Literatur gibt es Belege für die teratogene Wirkung von Hydromorphon bei Mäusen und Hamstern.

Eine prä- und eine postnatale Studie an Ratten zeigte eine erhöhte Mortalität von Rattenbabys (F<sub>1</sub>) bei einer Dosis von 2 und 5 mg/kg/Tag an und eine reduzierte Zunahme des Körpergewichts in der früheren postnatalen Phase, was mit der mütterlichen Intoxikation in Verbindung steht. Es wurden keine Auswirkungen auf die weitere Entwicklung oder Reproduktionsfähigkeit beobachtet.

#### Karzinogenität

Hydromorphon war in einem bakteriellen Mutationstest, im *In-vitro*-Human-Lymphocyte-Chromosome-Aberration-Assay und im *In-vivo*-Maus-Mikronukleus-Assay nicht genotoxisch. Positive Ergebnisse wurden jedoch im Maus-Lymphoma-Assay unter den Bedingungen metabolischer Aktivierung beobachtet. Ähnliche Befunde wurden für andere Opioidanalgetika berichtet. Langzeitstudien zur Karzinogenität wurden nicht durchgeführt.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (E 218)  
Saccharose  
Glycerol (E 422)  
Citronensäure-Monohydrat (E 330)  
Natriumcitrat (E 331)  
Gereinigtes Wasser

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

21 Monate

Nach Anbruch 2 Monate haltbar.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses und spezielles Zubehör für den Gebrauch, die Anwendung oder die Implantation

Flasche aus Braunglas (Typ III) mit einem Plastikadapter und kindergesichertem und manipulationsgesichertem Schraubdeckel. Jede Packung enthält eine verschlossene Flasche und eine 3-ml-Applikationsspritze (0,1 ml Graduierung).

Packungsgrößen: 20, 50 oder 100 ml

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

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

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

7016192.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:  
20. Mai 2025

## 10. STAND DER INFORMATION

10/2025

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin