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:
Jede 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:
Jede 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:
Jede Retardtablette enthält maximal 55,77 mg Sucrose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette.

Hydromorphon Aristo long 8 mg
Weiße, 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 Schmerzen.

Zur Anwendung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren.

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 Entzugserscheinungen führen. Ist eine Hydromorphon-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 Entzugserscheinungen auftreten, ist die Dosisreduktion abzubrechen. 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 äquianalgetische 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.

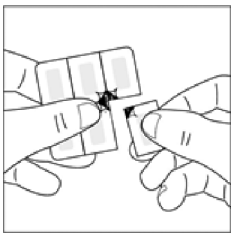
Patienten mit Leber- und/oder Nierenfunktionsstörungen
Diese Patienten benötigen möglicherweise eine niedrigere als die empfohlene Dosis, um eine ausreichende Analgesie zu erzielen. Die Dosis sollte sorgfältig entsprechend der Analgesie eingestellt werden (siehe Abschnitt 5.2). Die Anwendung von Hydromorphon 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.

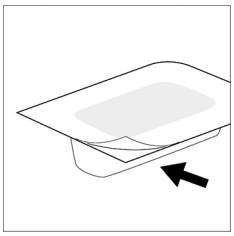
Art der Anwendung
Zum Einnehmen.
Die Tabletten sind mit ausreichend Flüssigkeit zu schlucken. Die Tabletten können mit Hilfe der Bruchkerben in gleiche Dosen geteilt werden. Die Tabletten dürfen nicht zerkaut oder weiter zerkleinert werden, um die kontrollierte Freisetzung aus den in den Tabletten enthaltenen Pellets nicht zu beeinträchtigen.

Wie Sie die kindergesicherte Blisterpackung öffnen

1. Trennen Sie eine Einzeldosis entlang der Perforationslinie der Blisterpackung ab.

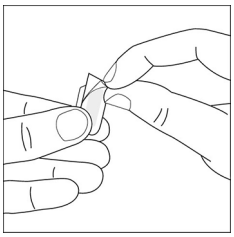


2. Hierdurch wird ein unversiegelter Bereich zugänglich, der sich an der Stelle befindet, wo sich die Perforationslinien gekreuzt haben.



3. Ziehen Sie an der unversiegelten „Lasche“ die Deckfolie ab.

Oktober 2022



4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- schwere Atemdepression mit Hypoxie oder Hyperkapnie
- 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

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, Gallenwegserkrankungen, Gallen- oder Nierenkolik, Pankreatitis, obstruktiven oder entzündlichen 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.

Atemdepression
Eine Atemdepression ist das Hauptrisiko einer Opioidüberdosierung.

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

Risiken bei gleichzeitiger Anwendung mit Beruhigungsmitteln wie Benzodiazepinen und verwandten Arzneimitteln
Die gleichzeitige Anwendung von Hydromorphon Aristo long und Beruhigungsmitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken muss eine gleichzeitige Verschreibung von diesen Beruhigungsmitteln auf Patienten beschränkt werden, bei denen keine anderen Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen.

Wenn entschieden wird, Hydromorphon Aristo long gleichzeitig mit Beruhigungsmitteln zu verschreiben, ist die niedrigste wirksame Dosis anzuwenden und der Behandlungszeitraum möglichst kurz zu halten.

Toleranz und Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)
Bei wiederholter Anwendung von Opioiden können sich Toleranz, eine physische und psychische Abhängigkeit sowie eine Opioidgebrauchsstörung entwickeln.
Eine Kreuztoleranz zu anderen Opioiden kann bestehen.
Missbrauch oder absichtliche Fehlanwendung von Hydromorphon Aristo long kann Überdosierung und/oder Tod zur Folge haben. Das Risiko für die Entwicklung einer Opioidgebrauchsstörung ist erhöht bei Patienten mit Substanzgebrauchsstörungen (einschließlich Alkoholgebrauchsstörung) in der persönlichen oder familiären (Eltern oder Geschwister) Vorgeschichte, bei Rauchern oder bei Patienten mit anderen psychischen Erkrankungen (z. B. Major Depression, Angststörungen und Persönlichkeitsstörungen) in der Anamnese.
Die Patienten müssen auf Anzeichen eines Suchtverhaltens (drug-seeking behaviour) überwacht werden (z. B. zu frühes Nachfragen nach Folgerezepten). Hierzu gehört auch die Überprüfung der gleichzeitigen Anwendung von Opioiden und psychoaktiven Arzneimitteln (wie Benzodiazepinen). Bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Opioidgebrauchsstörung sollte die Konsultation eines Suchtspezialisten in Betracht gezogen werden.
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.

Hydromorphon Aristo long sollte nicht eingesetzt werden, wenn die Möglichkeit besteht, dass ein paralytischer Ileus auftritt. Sollte während der Behandlung ein paralytischer Ileus vermutet werden oder 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 sollten. 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 Kortikoide zugeführt werden.

Die Patienten sind engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Atemdepression und Sedierung zu überwachen. In dieser Hinsicht wird dringend empfohlen Patienten und Pflegepersonal über die möglichen Symptome zu informieren (siehe Abschnitt 4.5).

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).

Opioide können Krämpfe der Gallenwege induzieren.

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.

Sonstige Bestandteile
Hydromorphon Aristo long enthält Sucrose
Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Sucrase-Isomaltase-Mangel

sollten Hydromorphon Aristo long nicht einnehmen.

Hydromorphon Aristo long enthält Natrium
Hydromorphon Aristo long 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

Zentralnervensystem (ZNS)
Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden zusammen mit sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder vergleichbaren Arzneimitteln erhöht das Risiko von Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod. Die Dosis und Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollte begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Zu den Arzneimitteln, die das ZNS beeinflussen, zählen u. a.: andere Opioide, Anxiolytika, Hypnotika und Beruhigungsmittel (einschließlich Benzodiazepine), Antipsychotika, Anästhetika (z. B. Barbiturate), Antiemetika, Antidepressiva, Antihistaminika, Phenothiazine und Alkohol. Alkohol kann ebenfalls die pharmakodynamischen Effekte von Hydromorphon Aristo long verstärken; die gleichzeitige Anwendung ist zu vermeiden.

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

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).

Ebenso wie andere Opioide kann Hydromorphon Aristo long die neuromuskuläre Blockadewirkung von Muskelrelaxantien erhöhen und zu einer verstärkten Atemdepression führen.

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Für die Anwendung von Hydromorphon bei schwangeren Frauen liegen keine adäquaten Daten vor.

Die Anwendung von Hydromorphon während der Schwangerschaft und während der Geburt wird nicht empfohlen, 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.
Hydromorphon sollte deshalb in der Schwangerschaft nicht angewendet werden, außer dies ist eindeutig erforderlich.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das mögliche Risiko für den Menschen ist unbekannt.

Stillzeit
Hydromorphon wird im geringen Mengen in die Muttermilch sezerniert. Hydromorphon Aristo long sollte deshalb von stillenden Müttern nicht eingenommen werden. Wenn die Einnahme erforderlich ist, sollte abgestillt 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
Nicht bekannt: Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Schwellungen im Bereich des Oropharynx), anaphylaktische Reaktionen

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Häufig: Verminderter Appetit, Appetitlosigkeit

Psychiatrische Erkrankungen
Häufig: Angstzustände, Verwirrtheit, Schlaflosigkeit
Gelegentlich: Agitiertheit, Depression, Euphorie, Halluzinationen, Alpträume, verminderte Libido
Nicht bekannt: Abhängigkeit, Dysphorie

Erkrankungen des Nervensystems
Sehr häufig: Schwindel, Somnolenz
Häufig: Kopfschmerzen
Gelegentlich: Tremor, unwillkürliche Muskelkontraktionen, Parästhesie
Selten: Sedierung, Lethargie
Sehr selten: Krampfanfälle, Dyskinesie, Hyperalgesie (siehe Abschnitt 4.4)
Nicht bekannt: Zentrales Schlafapnoe-Syndrom

Augenerkrankungen
Gelegentlich: Sehstörung
Nicht bekannt: Miosis

Herzerkrankungen
Selten: Tachykardie, Bradykardie, Palpitationen

Gefäßerkrankungen
Gelegentlich: Hypotonie
Nicht bekannt: Wärmegefühl

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums
Gelegentlich: Dyspnoe
Selten: Atemdepression, Bronchospasmen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Sehr häufig: Obstipation, Übelkeit
Häufig: Bauchschmerzen, Mundtrockenheit, Erbrechen
Gelegentlich: Dyspepsie, Diarrhoe, Dysgeusie
Nicht bekannt: Paralytischer Ileus

Leber- und Gallenerkrankungen
Gelegentlich: Erhöhung leberspezifischer Enzyme
Selten: Erhöhung von Pankreasenzymen
Nicht bekannt: Gallenkolik

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Häufig: Pruritus, Schwitzen
Gelegentlich: Hautausschlag
Selten: Rötung des Gesichts
Nicht bekannt: Urtikaria

Erkrankungen der Nieren und Harnwege
Häufig: Verstärkter Harndrang
Gelegentlich: Harnverhalten

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse
Gelegentlich: Erektile Dysfunktion

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Häufig: Asthenie
Gelegentlich: Entzugserscheinungen (Entzugserscheinungen können auftreten und Symptome wie Agitiertheit, Angst, Nervosität, Schlaflosigkeit, Hyperkinese, Tremor und gastrointestinale Symptome einschließen.), Ermüdung, Unwohlsein, periphere Ödeme
Nicht bekannt: Toleranz, Arzneimittelentzugssyndrom beim Neugeborenen

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 Me-

dizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: 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, Bewusstseinsstörungen bis hin zu Stupor oder Koma, Miosis, Erschlaffung der Skelettmuskulatur, feucht-kalte Haut, Bradykardie und Hypotonie. Es kann zu einer Aspirationspneumonie kommen. 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, Opioide, natürliche Opium-Alkaloide
ATC-Code: N02AA03

Wirkmechanismus
Hydromorphon ist ein μ-selektiver, reiner Opioidagonist. Hydromorphon und verwandte Opioide 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.

Opioide 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 freisetzenden 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 ± 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, Dihydromorphin 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 μM 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-t}) – dem entscheidenden Faktor einer wirksamen Behandlung chronischer Schmerzzustände – nachgewiesen. Für die 16 mg und 32 mg Stärken wurde ein geringfügig niedrigerer als proportionaler Anstieg der C_{max}-Werte im Vergleich zur 8 mg Stärke (8 mg: 0,98 ± 0,48 vs. 1,36 ± 0,46 bzw. 2,24 ± 0,58 für die 16 mg und 32 mg Stärken) beobachtet. Dieser geringfügig niedrigere als proportionale Anstieg der C_{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_{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

Nicht-klinische Daten basierend auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Anwendung und Genotoxizität lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Reproduktions- und Entwicklungstoxikologie
Bei Ratten, die orale Hydromorphon-Dosen von bis zu 5 mg/kg/Tag (30 mg/m²/Tag bzw. das 1,4-fache der nach Körperoberfläche errechneten, zu erwartenden Dosis für den Menschen) erhielten, wurden keine Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität oder die Spermieneigenschaften beobachtet.

Hydromorphon, welches oral während der Hauptentwicklungszeit der Organe gegeben wurde, war 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/m² 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/m² mit einer AUC, die ungefähr das 1,8-fache der beim Menschen zu erwartenden betrug).

In der Literatur gibt es Hinweise auf eine teratogene Wirkung von Hydromorphon bei Mäusen und Hamstern.

Eine prä- und postnatale Studie an Ratten zeigte eine erhöhte Mortalität von Rattenjungen und eine reduzierte Zunahme ihres Körpergewichts in der frühen postnatalen Phase bei Hydromorphon Hydrochlorid Dosen von 2 und 5 mg/kg/Tag, einhergehend mit maternaler Toxizität.

Es wurden keine Auswirkungen auf die weitere Entwicklung der Jungtiere oder die Reproduktionsfähigkeit beobachtet.

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.

Kanzerogenität
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:
Titandioxid (E 171)

Hydromorphon Aristo long 16 mg:
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid (E 172)

Hydromorphon Aristo long 32 mg:
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 und 100 Retardtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

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)

89246.00.00
89247.00.00
89248.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
04. November 2013

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
24. Januar 2019

10. STAND DER INFORMATION

10/2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig. Betäubungsmittel

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin