

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

**Oxycodon-HCl Aristo® 5 mg Retardtabletten**

**Oxycodon-HCl Aristo® 10 mg Retardtabletten**

**Oxycodon-HCl Aristo® 20 mg Retardtabletten**

**Oxycodon-HCl Aristo® 40 mg Retardtabletten**

**Oxycodon-HCl Aristo® 80 mg Retardtabletten**

Wirkstoff: Oxycodonehydrochlorid

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

**Oxycodon-HCl Aristo® 5 mg Retardtabletten**

1 Retardtablette enthält 5 mg Oxycodonehydrochlorid entsprechend 4,5 mg Oxycodon.

**Oxycodon-HCl Aristo® 10 mg Retardtabletten**

1 Retardtablette enthält 10 mg Oxycodonehydrochlorid entsprechend 9 mg Oxycodon.

**Oxycodon-HCl Aristo® 20 mg Retardtabletten**

1 Retardtablette enthält 20 mg Oxycodonehydrochlorid entsprechend 17,9 mg Oxycodon.

**Oxycodon-HCl Aristo® 40 mg Retardtabletten**

1 Retardtablette enthält 40 mg Oxycodonehydrochlorid entsprechend 36 mg Oxycodon.

**Oxycodon-HCl Aristo® 80 mg Retardtabletten**

1 Retardtablette enthält 80 mg Oxycodonehydrochlorid entsprechend 72 mg Oxycodon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

**Oxycodon-HCl Aristo® 5 mg Retardtabletten**

1 Retardtablette enthält maximal 15 mg Saccharose.

**Oxycodon-HCl Aristo® 10 mg Retardtabletten**

1 Retardtablette enthält maximal 30 mg Saccharose.

**Oxycodon-HCl Aristo® 20 mg Retardtabletten**

1 Retardtablette enthält maximal 12 mg Saccharose.

**Oxycodon-HCl Aristo® 40 mg Retardtabletten**

1 Retardtablette enthält maximal 24 mg Saccharose.

**Oxycodon-HCl Aristo® 80 mg Retardtabletten**

1 Retardtablette enthält maximal 48 mg Saccharose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

**Oxycodon-HCl Aristo® 5 mg Retardtabletten**

Aussehen: weiße bis fast weiße, runde, bikonvexe Retardtabletten.

**Oxycodon-HCl Aristo® 10 mg Retardtabletten**

Aussehen: rosa, oblonge, bikonvexe Retardtabletten mit einer Bruchkerbe auf beiden Seiten.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

**Oxycodon-HCl Aristo® 20 mg Retardtabletten**

Aussehen: weiße bis fast weiße, oblonge, bikonvexe Retardtabletten mit einer Bruchkerbe auf beiden Seiten.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

**Oxycodon-HCl Aristo® 40 mg Retardtabletten**

Aussehen: rosa, oblonge, bikonvexe Retardtabletten mit einer Bruchkerbe auf beiden Seiten.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

**Oxycodon-HCl Aristo® 80 mg Retardtabletten**

Aussehen: rote, oblonge, bikonvexe Retardtabletten mit einer Bruchkerbe auf beiden Seiten.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Starke bis sehr starke Schmerzen.

Oxycodon-HCl Aristo® wird bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren angewendet.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### Dosierung

Die Dosierung soll an die Schmerzintensität und an die individuelle Empfindlichkeit des Patienten angepasst werden. Für Dosierungen, die mit diesem Arzneimittel nicht zu erreichen sind, stehen andere Stärken und Darreichungsformen dieses Arzneimittels zur Verfügung.

Soweit nicht anders verschrieben, gelten für Oxycodon-HCl Aristo® Retardtabletten folgende allgemeine Dosierungsempfehlungen:

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

###### Dosiseinstellung

Die übliche Anfangsdosis für opioidnaive Patienten beträgt 10 mg Oxycodonehydrochlorid pro Dosis in 12-stündlichen Abständen. Bei Patienten, die bereits Opiode erhalten haben, kann eine Oxycodon-Therapie, unter Berücksichtigung ihrer Opioid-Erfahrungen, bereits mit höheren Dosierungen begonnen werden.

Aufgrund kontrollierter klinischer Studien entsprechen 10–13 mg Oxycodonehydrochlorid etwa 20 mg Morphinsulfat, jeweils in retardierter Freisetzung.

###### Dosisanpassung

Einige Patienten, die Oxycodon-HCl Aristo® nach einem festen Zeitschema erhalten, benötigen zusätzlich nichtretardierte Analgetika als Bedarfsmedikation zur Beherrschung von Durchbruchschmerzen. Oxycodon-HCl Aristo® Retardtabletten sind für

die Behandlung dieser Durchbruchschmerzen nicht vorgesehen. Die Einzeldosis der Bedarfsmedikation soll  $\frac{1}{6}$  der äquianalgetischen Tagesdosis von Oxycodon-HCl Aristo® betragen. Wird eine Bedarfsmedikation öfter als zweimal pro Tag benötigt, ist dies ein Anzeichen dafür, dass eine Dosiserhöhung von Oxycodon-HCl Aristo® erforderlich ist. Die Dosisanpassung sollte nicht häufiger als alle 1–2 Tage bis zum Erreichen einer stabilen 12-stündlichen Dosierung erfolgen.

Nach einer Dosiserhöhung von 10 mg auf 20 mg alle 12 Stunden ist eine Anpassung in Schritten von etwa einem Drittel der Tagesdosis durchzuführen bis der gewünschte Effekt erreicht ist. Das Ziel ist eine an den Bedarf des Patienten angepasste Dosierung, die bei 12-stündlicher Gabe sowohl eine adäquate Analgesie mit tolerierbaren Nebenwirkungen, als auch eine so geringe Gabe von Bedarfsmedikation wie möglich ermöglicht, so lange wie die Schmerztherapie nötig ist.

Obwohl die gleichmäßige Gabe (gleiche Dosis morgens und abends) nach einem festen Zeitschema (alle 12 Stunden) für die Mehrzahl der Patienten ausreichend ist, kann es für einige Patienten von Vorteil sein – in Abhängigkeit von der individuellen Schmerzsituation – die Dosis ungleich zu verteilen. Im Allgemeinen sollte die geringste analgetisch ausreichend wirksame Dosis ausgewählt werden. Bei der Behandlung von non-malignen Schmerzen sind 40 mg im Allgemeinen eine ausreichende Tagesdosis, jedoch könnten auch höhere Dosen benötigt werden. Patienten mit Tumorschmerzen benötigen im Allgemeinen Dosierungen von 80 bis 120 mg, die in Einzelfällen bis zu 400 mg gesteigert werden können.

#### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Oxycodon-HCl Aristo® Retardtabletten werden in der ermittelten Dosierung zweimal täglich nach einem festen Zeitschema eingenommen.

Die Retardtabletten werden entweder zu den Mahlzeiten oder unabhängig davon mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen. Oxycodon-HCl Aristo® Retardtabletten dürfen nicht zerkaut oder zerrieben werden.

#### Dauer der Anwendung

Oxycodon-HCl Aristo® sollte nicht länger als unbedingt notwendig eingenommen werden. Falls in Abhängigkeit von Art und Schwere der Erkrankung eine Langzeitbehandlung erforderlich ist, soll eine sorgfältige und regelmäßige Beobachtung sicherstellen, ob und in welchem Ausmaß eine Weiterbehandlung notwendig ist. Falls eine Therapie mit Oxycodon-HCl Aristo® nicht länger angezeigt ist, kann es ratsam sein, die Tagesdosis allmählich zu reduzieren, um das Auftreten der Symptome eines Entzugssyndroms zu vermeiden.

#### Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ohne klinisch manifeste Leber- oder Nierenfunktionsstörungen ist eine Dosisanpassung in der Regel nicht erforderlich.

### Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion

Der Therapiebeginn sollte bei diesen Patienten einem konservativen Ansatz folgen. Die empfohlene Anfangsdosis für Erwachsene sollte um 50 % reduziert werden (z. B. auf eine tägliche Gesamtdosis von 10 mg oral bei Opioid-naiven Patienten) und jeder Patient sollte entsprechend seiner klinischen Situation bis zu einer ausreichenden Schmerzkontrolle titriert werden. Daher kann es sein, dass die niedrigste in dieser Fachinformation empfohlene Einzeldosis, d. h. 10 mg, nicht als Anfangsdosis geeignet ist. In diesen Fällen können Oxycodon-HCl Aristo® 5 mg Retardtabletten angewendet werden.

### Andere Risikopatienten

Bei Patienten mit geringem Körpergewicht oder mit langsamer Metabolisierung von Arzneimitteln, die zudem Opioid-naiv sind, ist die empfohlene Anfangsdosis auf die Hälfte der normalerweise empfohlenen Anfangsdosis für Erwachsene zu reduzieren. Daher kann es sein, dass die niedrigste in dieser Fachinformation empfohlene Einzeldosis, d. h. 10 mg, nicht als Anfangsdosis geeignet ist. In diesen Fällen können Oxycodon-HCl Aristo® 5 mg Retardtabletten angewendet werden.

### Kinder unter 12 Jahren

Oxycodon-HCl Aristo® wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren aufgrund nicht ausreichender Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit.

### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- schwere Atemdepression mit Hypoxie und/oder Hyperkapnie
- schwere chronisch obstruktive Lungenerkrankung
- Cor pulmonale
- schweres Bronchialasthma
- paralytischer Ileus

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine Atemdepression ist die bedeutsamste Gefährdung einer Opioidüberdosierung.

Es ist Vorsicht geboten bei der Verabreichung von Oxycodon bei geschwächten älteren Patienten, bei Patienten mit einer schweren Beeinträchtigung der Lungenfunktion, bei Patienten mit einer Beeinträchtigung der Leber- oder Nierenfunktion, bei Patienten mit Myxödem, Hypothyreose, Addisonscher Krankheit, Prostatahypertrophie, Intoxikations-Psychose, Alkoholismus, Delirium tremens, bekannter Opioidabhängigkeit, Erkrankung der Gallenwege, Pankreatitis, obstruktiven und entzündlichen Darmerkrankungen, Kopfverletzungen (wegen des Risikos von erhöhtem Hirndruck), Hypotonie, Hypovolämie, Epilepsie oder Prädisposition zu Krampfanfällen oder bei Patienten, die MAO-Hemmer einnehmen. Bei Auftreten von oder Verdacht auf paralytischen Ileus sollte Oxycodon-HCl Aristo® unverzüglich abgesetzt werden.

### Nur für Oxycodon-HCl Aristo® 80 mg Retardtabletten

Oxycodon-HCl Aristo® 80 mg Retardtabletten werden für Opioid-naive Patienten nicht empfohlen, da diese Wirkstärke bei diesen Patienten eine lebensbedrohliche Atemdepression verursachen kann.

Um die Retardierung der Tabletten nicht zu beeinträchtigen, dürfen die Retardtabletten nicht zerkaut oder zerrieben werden. Die Anwendung zerkleinerter, zerkauter oder zerriebener Oxycodon-HCl Aristo® Retardtabletten führt zu einer schnelleren Freisetzung und Resorption einer möglicherweise letalen Dosis von Oxycodon (siehe Abschnitt 4.9).

Bei chronischer Anwendung von Oxycodon-HCl Aristo® kann es zur Entwicklung einer Toleranz mit der Erfordernis von höheren Dosen zum Erzielen des erwünschten analgetischen Effektes kommen. Die längerfristige Anwendung von diesem Arzneimittel kann zu physischer Abhängigkeit führen. Bei abrupter Beendigung der Therapie kann ein Entzugssyndrom auftreten. Wenn die Therapie mit Oxycodon nicht mehr länger erforderlich ist, kann es ratsam sein, die Tagesdosis allmählich zu reduzieren, um das Auftreten der Symptome eines Entzugssyndroms zu vermeiden. Entzugssymptome können Gähnen, Mydriasis, Tränenfluss, Rhinorrhoe, Tremor, Hyperhidrosis, Angstzustände, Unruhe, Krampfanfälle, Schlaflosigkeit oder Myalgie einschließen.

Oxycodon hat ähnlich wie andere stark wirksame Opioidrezeptoragonisten ein Missbrauchspotential. Oxycodon kann von Menschen mit latenten oder manifesten Suchterkrankungen missbraucht werden. Eine psychische Abhängigkeit (Arzneimittelsucht) kann sich nach Gabe opioidhaltiger Analgetika wie Oxycodon entwickeln. Bei anamnetischem oder bestehendem Alkohol-, Drogen- oder Arzneimittelmissbrauch ist Oxycodon-HCl Aristo® nur mit besonderer Vorsicht zu verordnen.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Alkohol und Oxycodon-HCl Aristo® können vermehrt Nebenwirkungen von Oxycodon-HCl Aristo® auftreten. Die gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden.

Eine Hyperalgesie, die nicht auf eine weitere Erhöhung der Oxycodondosis reagiert, kann insbesondere bei hohen Dosen auftreten. Eine Reduktion der Oxycodondosis oder der Wechsel zu einem alternativen Opioid kann erforderlich sein.

#### Kinder und Jugendliche

Oxycodon-HCl Aristo® wird für die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren, aufgrund nicht ausreichender Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit, nicht empfohlen.

Die Gabe von Oxycodon-HCl Aristo® wird präoperativ und während der ersten 12–24 Stunden postoperativ nicht empfohlen. In Abhängigkeit von Art und Umfang des chirurgischen Eingriffs, dem gewählten Anästhesieverfahren, der sonstigen Begleitmedikation sowie vom individuellen Zustand des Patienten ist der Zeitpunkt des postoperativen Einsatzes von Oxycodon-HCl Aristo® nach sorgfältiger Abwägung von Nutzen und Risiko im Einzelfall festzulegen.

Wie alle Opioidpräparate, sollten Oxycodon-Produkte nach abdominalchirurgischen Eingriffen aufgrund der bekannten Beeinträchtigung der Darmmotilität mit Vorsicht angewendet werden. Eine Anwendung sollte erst erfolgen, nachdem sich der Arzt von der Normalisierung der Darmfunktion überzeugt hat.

Eine missbräuchliche parenterale Verabreichung oraler Arzneiformen kann zu schwerwiegenden, potenziell letalen Ereignissen führen.

Die Anwendung von Oxycodon-HCl Aristo® kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Die Anwendung von Oxycodon-HCl Aristo® als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

Das Arzneimittel enthält Sucrose. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Therapie mit Arzneimitteln, die das Zentralnervensystem (ZNS) beeinflussen wie Sedativa, Hypnotika, Phenothiazine, Neuroleptika, Antidepressiva, Antihistaminika, Antiemetika sowie mit anderen Opioiden, kann eine verstärkte ZNS-dämpfende Wirkung eintreten und die Nebenwirkungen von Oxycodon, insbesondere die Atemdepression, können verstärkt werden.

Alkohol kann die pharmakodynamischen Effekte von Oxycodon-HCl Aristo® verstärken. Die gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden.

Arzneimittel mit anticholinergischer Wirkung (z. B. Psychopharmaka, Antihistaminika, Antiemetika, Muskelrelaxantien, Arzneimittel bei Morbus Parkinson) können anticholinerge Nebenwirkungen von Oxycodon verstärken (wie z. B. Verstopfung, Mundtrockenheit oder Störungen beim Wasserlassen).

Oxycodon sollte mit Vorsicht bei Patienten eingesetzt werden, die MAO-Hemmer angewendet oder während der letzten zwei Wochen erhalten haben.

In Einzelfällen wurde eine klinisch relevante Abnahme oder Zunahme der Thromboplastinzeit (INR-Quickwert) bei gleichzeitiger Einnahme von Oxycodon-HCl Aristo® und Cumarin-Antikoagulantien beobachtet.

Oxycodon wird hauptsächlich über CYP3A4-abhängige Stoffwechselwege und zum Teil über CYP2D6 abgebaut. Die Aktivität dieser Abbauelemente kann durch verschiedene gleichzeitig verabreichte Arzneimittel oder Nahrungsstoffe gehemmt oder induziert werden. Die folgenden Absätze erläutern diese Wechselwirkungen ausführlicher.

CYP3A4-Inhibitoren wie z. B. Makrolid-Antibiotika (z. B. Clarithromycin, Erythromycin oder Telithromycin), Azol-Antimykotika (z. B. Ketoconazol, Voriconazol, Itraconazol oder Posaconazol), Proteasehemmer (z. B. Boceprevir, Ritonavir, Indinavir, Nelfinavir oder Saquinavir), Cimetidin und Grapefruitsaft können zu einer verminderten Clearance

von Oxycodon führen, was einen Anstieg der Plasmakonzentrationen von Oxycodon verursachen könnte. Eine Anpassung der Dosis von Oxycodon kann daher erforderlich sein.

Einige spezifische Beispiele der CYP3A4-Enzymhemmung werden im Folgenden angeführt:

Die fünftägige orale Gabe von 200 mg Itraconazol, einem potenten CYP3A4-Hemmer, erhöhte die AUC von oral appliziertem Oxycodon auf im Mittel das 2,4-fache (Spannbreite von 1,5 bis 3,4-fach).

Die viertägige Gabe von 2 × täglich 200 mg Voriconazol, einem CYP3A4-Hemmer (wobei bei den ersten beiden Dosen 400 mg gegeben wurden), erhöhte die AUC von oral appliziertem Oxycodon auf im Mittel das 3,6-fache (Spannbreite von 2,7 bis 5,6-fach).

Die viertägige orale Gabe von 800 mg Telithromycin, einem CYP3A4-Hemmer, erhöhte die AUC von oral appliziertem Oxycodon auf im Mittel das 1,8-fache (Spannbreite von 1,3 bis 2,3-fach).

Der Genuss von 3 × täglich 200 ml Grapefruitsaft, einem CYP3A4-Hemmer, über fünf Tage erhöhte die AUC von oral appliziertem Oxycodon auf im Mittel das 1,7-fache (Spannbreite von 1,1 bis 2,1-fach).

CYP3A4-Induktoren wie z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin oder Johanniskraut können den Abbau von Oxycodon beschleunigen und die Clearance von Oxycodon erhöhen, was zu einer Abnahme der Plasmakonzentrationen von Oxycodon führen könnte. Eine Anpassung der Dosis von Oxycodon kann erforderlich sein.

Einige spezifische Beispiele der CYP3A4-Enzyminduktion werden im Folgenden angeführt:

Die Gabe von Johanniskraut, einem CYP3A4-Induktor, über 15 Tage 3 × täglich 300 mg reduzierte die AUC von oral appliziertem Oxycodon um durchschnittlich etwa 50 % (Spannbreite von 37 bis 57 %).

Die Gabe von Rifampicin, einem CYP3A4-Induktor, über 7 Tage 1 × täglich 600 mg reduzierte die AUC von oral appliziertem Oxycodon um durchschnittlich etwa 86 %.

Arzneimittel mit hemmender Wirkung auf die Aktivität von CYP2D6 wie z. B. Paroxetin oder Chinidin können zu einer verminderten Clearance von Oxycodon führen, was einen Anstieg der Plasmakonzentrationen von Oxycodon verursachen könnte.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Die Anwendung dieses Arzneimittels sollte bei schwangeren und stillenden Patientinnen so weit wie möglich vermieden werden.

##### Schwangerschaft

Es liegen begrenzte Daten zur Anwendung von Oxycodon bei Schwangeren vor. In tierexperimentellen Studien wurde eine Reproduktionstoxizität erst bei maternaltoxischen Dosierungen beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Neugeborene von Müttern, die in den letzten 3–4 Wochen vor der Geburt Opiode erhalten haben, sollten hinsichtlich einer Atemdepression überwacht werden. Bei Neugeborenen von Müttern, die mit

Oxycodon behandelt werden, können Entzugsscheinungen auftreten.

##### Stillzeit

Oxycodon kann in die Muttermilch sezerniert werden und beim gestillten Kind eine Sedierung und Atemdepression verursachen. Oxycodon-HCl Aristo® sollte daher nicht bei stillenden Müttern angewendet werden.

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

Oxycodon kann die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit Maschinen zu bedienen, beeinträchtigen. Dies ist insbesondere zu Beginn einer Therapie mit Oxycodon-HCl Aristo®, nach Dosiserhöhung oder Präparatwechsel, sowie beim Zusammenwirken von Oxycodon-HCl Aristo® mit anderen ZNS-dämpfenden Substanzen zu erwarten.

Bei einer stabilen Therapie ist ein generelles Fahrverbot nicht zwingend erforderlich. Der behandelnde Arzt sollte im Einzelfall entscheiden, ob der Patient aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen darf.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften kann Oxycodon Atemdepression, Miosis, Krämpfe der Bronchialmuskeln und Krämpfe der glatten Muskulatur hervorrufen sowie den Hustenreflex dämpfen.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Übelkeit (vor allem zu Beginn der Therapie) und Obstipation.

Eine Atemdepression ist die bedeutsamste Gefährdung einer Opioidüberdosierung und tritt am ehesten bei älteren oder geschwächten Patienten auf.

Bei dafür anfälligen Patienten können Opiode schwere Blutdruckabfälle hervorrufen.

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)

##### **Infektionen und parasitäre Erkrankungen**

Selten: Herpes simplex

##### **Erkrankungen des Immunsystems**

Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen

Nicht bekannt: anaphylaktische Reaktionen, anaphylaktoide Reaktionen

##### **Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen**

Häufig: Appetitabnahme bis zum Appetitverlust

Gelegentlich: Dehydratation

Selten: Appetitsteigerung

##### **Psychiatrische Erkrankungen**

Häufig: Angstzustände, Verwirrheitszustände, Depressionen, verminderte Aktivität,

Unruhe, psychomotorische Hyperaktivität, Nervosität, Schlaflosigkeit, Denkstörungen

Gelegentlich: Agitiertheit, Affektlabilität, euphorische Stimmung, Wahrnehmungsstörungen (z. B. Halluzinationen, Derealisation), verminderte Libido, Arzneimittelabhängigkeit (siehe Abschnitt 4.4)

Nicht bekannt: Aggressionen

##### **Erkrankungen des Nervensystems**

Sehr häufig: Somnolenz, Sedierung, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen

Häufig: Tremor, Lethargie

Gelegentlich: Amnesie, Konvulsionen (insbesondere bei Personen mit Epilepsie oder Prädisposition zu Krampfanfällen), Konzentrationsstörungen, Migräne, erhöhter Muskeltonus, unwillkürliche Muskelkontraktionen, Hypoästhesie, Koordinationsstörungen, Sprechstörungen, Synkope, Parästhesien, Geschmacksstörungen

Nicht bekannt: Hyperalgesie

##### **Augenerkrankungen**

Gelegentlich: Sehstörungen, Miosis

##### **Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths**

Gelegentlich: Hörstörungen, Vertigo

##### **Herzkrankungen**

Gelegentlich: Tachykardie, Palpitationen (als Symptom eines Entzugssyndroms)

##### **Gefäßerkrankungen**

Gelegentlich: Vasodilatation

Selten: erniedrigter Blutdruck, Orthostasesyndrom

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

Häufig: Dyspnoe

Gelegentlich: Atemdepression, Dysphonie, Husten

##### **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts**

Sehr häufig: Obstipation, Übelkeit, Erbrechen

Häufig: Abdominalschmerzen, Diarrhoe, Mundtrockenheit, Schluckauf, Dyspepsie

Gelegentlich: Mundulzerationen, Stomatitis, Dysphagie, Flatulenz, Aufstoßen, Ileus

Selten: Melaena, Zahnerkrankungen, Zahnfleischbluten

Nicht bekannt: Karies

##### **Leber- und Gallenerkrankungen**

Gelegentlich: Erhöhung leberspezifischer Enzyme

Nicht bekannt: Cholestase, Gallenkolik

##### **Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes**

Sehr häufig: Pruritus

Häufig: Hautreaktionen/Hautausschlag, Hyperhidrosis

Gelegentlich: trockene Haut

Selten: Urtikaria

**Erkrankungen der Nieren und Harnwege**

Häufig: Dysurie Harndrang  
Gelegentlich: Harnretention

**Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse**

Gelegentlich: Erektionsstörungen, Hypogonadismus  
Nicht bekannt: Amenorrhoe

**Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort**

Häufig: Asthenie, Ermüdung  
Gelegentlich: Schüttelfrost, Arzneimittelentzugssyndrom, Schmerzen (z. B. Brustkorbschmerzen), Unwohlsein, Ödeme, periphere Ödeme, Toleranzentwicklung, Durst  
Selten: Gewichts- oder -abnahme  
Nicht bekannt: Arzneimittelentzugssyndrom bei Neugeborenen

**Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen**

Gelegentlich: Verletzungen durch Unfälle

**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 der Intoxikation:

Eine akute Überdosierung von Oxycodon kann zu Atemdepression, Somnolenz bis hin zum Stupor oder Koma, verminderter Spannung der Skelettmuskulatur Miosis, Bradykardie erniedrigtem Blutdruck, Lungenödem, Kreislaufversagen und zum Tod führen.

Therapie von Intoxikationen:

Die Atemwege müssen freigehalten werden. Reine Opioid-Antagonisten wie Naloxon sind spezifische Gegenmittel zur Behandlung der Symptome einer Opioidüberdosierung. Andere unterstützende Maßnahmen sollten nach Bedarf eingesetzt werden. Naloxon: z. B. 0,4–2 mg Naloxon intravenös. Diese Einzeldosis muss je nach klinischer Erfordernis in zwei- bis dreiminütigen Abständen wiederholt werden. Die Infusion von 2 mg Naloxon in 500 ml isotonischer Kochsalz- oder 50%iger Dextroselösung (entsprechend 0,004 mg Naloxon/ml) ist ebenfalls möglich. Dabei soll die Infusionsgeschwindigkeit auf die zuvor verabreichten Bolusdosierung und das Ansprechen des Patienten abgestimmt sein.

Andere unterstützende Maßnahmen: diese beinhalten eine künstliche Beatmung, Sauerstoffzufuhr, Gabe von Vasopressoren und Infusionstherapie in der Behandlung eines begleitend auftretenden Kreislaufschocks. Bei Herzstillstand oder Arrhythmien kann eine Herzdruckmassage oder Defibrillation angezeigt sein. Der Wasser-

und Elektrolythaushalt sollte aufrechterhalten werden..

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN****5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Natürliche Opium-Alkaloide,  
ATC-Code: N02AA05

Oxycodon hat eine Affinität zu  $\mu$ -,  $\kappa$ - und  $\delta$ -Opioidrezeptoren in Gehirn, Rückenmark und peripheren Organen. Oxycodon wirkt an diesen Rezeptoren als Opioidagonist ohne antagonistischen Effekt. Die therapeutische Wirkung ist vorwiegend analgetisch und sedierend. Im Vergleich zu nichtretardiertem Oxycodon, allein oder in Kombination, bewirken die Oxycodon-HCl Aristo® Retardtabletten für einen erheblich längeren Zeitraum eine Schmerzlinderung ohne gesteigerte Nebenwirkungen.

Endokrines System

Opiode können die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren- oder -Gonaden-Achsen 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.

Gastrointestinalsyst

Opiode können zu Krämpfen des Sphinkter Oddi führen.

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**Resorption

Bei den Retardtabletten erfolgt die Resorption biphasisch mit einer initialen Halbwertszeit von 0,6 h für einen kleineren Teil der Wirkstoffmenge, gefolgt von einer langsameren zweiten Phase mit 6,9 Stunden Halbwertszeit für den größeren Teil.

Um die Retardierung der Tabletten nicht zu zerstören, dürfen die Retardtabletten nicht zerrieben oder zerkaut eingenommen werden, da dies zu einer schnelleren Wirkstofffreisetzung führt.

Die relative Bioverfügbarkeit von retardiertem Oxycodon ist vergleichbar mit nichtretardiertem Oxycodon, wobei nach Einnahme der Retardtabletten maximale Plasmakonzentrationen nach etwa 3 Stunden gegenüber 1 bis 1,5 Stunden auftreten. Spitzenkonzentrationen und Fluktuation der Retardtabletten und einer nichtretardierten Formulierung sind bei 12- bzw. 6-stündiger Gabe bei gleicher Tagesdosis vergleichbar.

Verteilung

Die absolute Bioverfügbarkeit von Oxycodon beträgt etwa zwei Drittel relativ zur parenteralen Gabe. Oxycodon hat im Steady State ein Verteilungsvolumen von 2,6 l/kg; eine Plasmaproteinbindung von 38–45 %; eine Eliminationshalbwertszeit von 4 bis 6 Stunden und eine Gesamtplasmaclearance von 0,8 l/min. Die Eliminationshalbwertszeit von Oxycodon aus den Retardtabletten beträgt 4,5 Stunden mit einem Steady State, der im Mittel nach einem Tag erreicht wird.

Biotransformation

Oxycodon wird im Darm und in der Leber zu Noroxycodon und Oxymorphon sowie zu mehreren Glucuronidkonjugaten verstoffwechselt. Noroxycodon und Oxymorphon werden über das P450-Cytochromsystem produziert. In-vitro-Studien deuten darauf hin, dass therapeutische Dosen von Cimetidin die Entstehung von Noroxycodon wahrscheinlich nicht wesentlich beeinflussen. Chinidin verringert beim Menschen die Produktion von Oxymorphon, wobei jedoch die Pharmakodynamik von Oxycodon im Wesentlichen unbeeinflusst bleibt. Der Beitrag der Stoffwechselprodukte zum pharmakodynamischen Gesamteffekt ist unbedeutend.

Elimination

Oxycodon und seine Stoffwechselprodukte werden sowohl mit dem Urin als auch mit dem Stuhl ausgeschieden. Oxycodon tritt in die Plazenta über und lässt sich in der Muttermilch nachweisen.

Linearität/Nicht-Linearität

Die 10 mg, 20 mg, 40 mg und 80 mg Retardtabletten sind dosisproportional bioäquivalent in Bezug auf die resorbierte Wirkstoffmenge als auch vergleichbar miteinander in Bezug auf die Resorptionsgeschwindigkeit. Eine fettreiche Mahlzeit verändert weder die Maximalkonzentration noch das Ausmaß der Resorption von Oxycodon.

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, zur Toxizität bei wiederholter Gabe und zur Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Oxycodon zeigte bei männlichen und weiblichen Ratten in Dosierungen bis 8 mg/kg KG keine Effekte auf die Fertilität, und die frühe embryonale Entwicklung. Dosierungen bei Ratten bis 8 mg/kg KG und bei Kaninchen bis 125 mg/kg KG induzierten keine Fehlbildungen.

Allerdings wurde bei Kaninchen, eine dosisabhängige Zunahme von fetalen Variationen beobachtet, wenn in die statistische Auswertung lediglich die Befunde der einzelnen Feten einbezogen wurden (erhöhte Inzidenz von 27 präsakralen Wirbeln, zusätzlichen Rippenpaaren). Wenn diese Parameter unter Berücksichtigung der Wurfgröße statistisch ausgewertet wurden, war nur die Inzidenz von 27 präsakralen Wirbeln erhöht und dies lediglich in der 125-mg/kg-KG-Gruppe einem Dosierungsbereich der schwerwiegende pharmakotoxische Effekte bei den Muttertieren verursachte. In einer Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung bei Ratten war das Körpergewicht der F<sub>1</sub>-Generation in der 6-mg/kg/Tag-Gruppe niedriger als in der Kontrollgruppe bei Dosen, die Gewicht und Nahrungseinnahme der Muttertiere reduzierte (NOAEL 2 mg/kg KG). Es gab weder Effekte auf physische, reflexologische oder sensorische Entwicklungsparameter noch auf Verhaltens- und Reproduktionsindizes.

Es gab keine Effekte bei der F<sub>2</sub>-Generation.

Langzeitstudien zur Kanzerogenität wurden nicht durchgeführt.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Tablettenkern:

Zucker-Stärke-Pellets (Sucrose, Maisstärke)  
 Hypromellose  
 Talkum  
 Ethylcellulose  
 Hyprolöse  
 Propylenglycol  
 Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]  
 Carmellose-Natrium (Ph. Eur.)  
 Mikrokristalline Cellulose  
 Hochdisperses Siliciumdioxid

#### Filmüberzug:

#### *Oxycodon-HCl Aristo® 5 mg Retardtabletten*

Polyvinylalkohol  
 Talkum  
 Macrogol 3350  
 Titandioxid (E 171)

#### *Oxycodon-HCl Aristo® 10 mg Retardtabletten*

Polyvinylalkohol  
 Talkum  
 Macrogol 3350  
 Titandioxid (E 171)  
 Eisen(III)-oxid (E 172)

#### *Oxycodon-HCl Aristo® 20 mg Retardtabletten*

Polyvinylalkohol  
 Talkum  
 Macrogol 3350  
 Titandioxid (E 171)

#### *Oxycodon-HCl Aristo® 40 mg Retardtabletten*

Polyvinylalkohol  
 Talkum  
 Macrogol 3350  
 Titandioxid (E 171)  
 Eisen(III)-oxid (E 172)

#### *Oxycodon-HCl Aristo® 80 mg Retardtabletten*

Polyvinylalkohol  
 Talkum  
 Macrogol 3350  
 Titandioxid (E 171)  
 Eisen(III)-oxid (E 172)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

#### HDPE-Flache

Haltbarkeit nach Anbruch: 6 Monate

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.  
 Für Lagerbedingungen nach Anbruch der HDPE-Flache siehe Abschnitt 6.3.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Kindergesicherte Alu/PVC/PE/PVdC-Blister bestehend aus weißer opaker PVC/PE/PVdC-Laminatfolie und Aluminiumfolie.  
 HDPE-Flaschen mit kindersicherem PP-Drehverschluss

#### Packungsgrößen:

10, 14, 20 **[N1]**, 28, 30, 50 **[N2]**, 56, 98 **[N3]** und 100 **[N3]** Retardtabletten in Blister.

10, 20 **[N1]**, 30, 50 **[N2]** und 100 **[N3]** Retardtabletten in HDPE-Flaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen und Behältnisse 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  
 Tel.: +49 30 71094-4200  
 Fax: +49 30 71094-4250

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

Oxycodon-HCl Aristo® 5 mg Retardtabletten:  
 83014.00.00

Oxycodon-HCl Aristo® 10 mg Retardtabletten:  
 83015.00.00

Oxycodon-HCl Aristo® 20 mg Retardtabletten:  
 83016.00.00

Oxycodon-HCl Aristo® 40 mg Retardtabletten:  
 83017.00.00

Oxycodon-HCl Aristo® 80 mg Retardtabletten:  
 83018.00.00

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

06.01.2011

## 10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2016

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin