

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Oxycodon-HCl Aristo akut 20 mg Filmtabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 20 mg Oxycodonhydrochlorid entsprechend 17,93 mg Oxycodon.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 82,7 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat) und 0,35 mg entölte Phospholipide aus Sojabohnen (E 322).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Oxycodon-HCl Aristo akut 20 mg sind hellblaue, gewölbte, längliche und bikonvexe Filmtabletten, mit Bruchkerbe auf beiden Seiten.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Mittelstarke bis starke Schmerzen. Oxycodon-HCl Aristo akut wird bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren verwendet.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Einige Patienten, die ein retardiertes Oxycodon-Präparat nach einem festen Zeitschema erhalten, benötigen schnellfreisetzende Analgetika als Bedarfsmedikation zur Beherrschung von Durchbruchschmerzen. Oxycodon-HCl Aristo akut ist für die Behandlung dieser Durchbruchschmerzen vorgesehen.

Für die Doseinstellung und zur Behandlung von Durchbruchschmerzen („Bedarfsmedikation“) stehen Oxycodon-HCl Aristo akut 5 mg, 10 mg und 20 mg Filmtabletten zur Verfügung.

#### Dosierung

Die Dosierung soll an die Schmerzintensität und an die individuelle Empfindlichkeit des Patienten angepasst werden. Im Allgemeinen sollte die geringste analgetisch wirksame Dosis ausgewählt werden.

Patienten, die bereits Opiode erhalten haben, können eine Therapie unter Berücksichtigung ihrer Opioid-Erfahrungen bereits mit höheren Dosierungen beginnen. Eine schrittweise und rechtzeitige Erhöhung der Dosis kann notwendig werden, wenn die Schmerzlinderung unzureichend ist oder die Schmerzstärke zunimmt.

Soweit nicht anders verordnet, gelten folgende allgemeine Dosierungsempfehlungen:

#### Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

Doseinstellung:

Die übliche Anfangsdosis für Opioid-naive Patienten beträgt 5 mg Oxycodonhydrochlorid alle 6 Stunden.

Die Dosis sollte sorgfältig, falls notwendig täglich, bis zum Erreichen einer ausreichenden Schmerzlinderung titriert werden. Dabei kann das Dosierungsintervall von Oxycodon-HCl Aristo akut bei Bedarf auf einen 4-stündigen Abstand verringert werden. Oxycodon-HCl Aristo akut sollte aber insgesamt nicht häufiger als 6 × täglich eingenommen werden.

Wenn die individuell analgetisch ausreichende Dosierung erreicht ist, sollte die tägliche Basismedikation auf eine zweimal tägliche Dosierung mit der retardierten Darreichungsform von Oxycodon HCl Aristo umgestellt werden.

Behandlung von Durchbruchschmerzen: Die Einzeldosis der Bedarfsmedikation ist individuell zu ermitteln. Für die Höhe der Bedarfsmedikation kann orientierend von  $\frac{1}{6}$  der Tagesdosis von dem retardierten Oxycodon-Präparat ausgegangen werden. Wird eine Bedarfsmedikation häufiger als zweimal pro Tag benötigt, ist dies ein Anzeichen dafür, dass eine Dosiserhöhung von einem retardierten Oxycodon-Präparat („Basismedikation“) erforderlich ist. Das Ziel ist eine patientenspezifische Dosierung, die bei 2 × täglicher Gabe von einem retardierten Oxycodon-Präparat eine adäquate Analgesie mit tolerierbaren Nebenwirkungen und so wenig wie möglich Bedarfsmedikation so lange ermöglicht, wie eine Schmerztherapie notwendig ist.

#### Kinder unter 12 Jahren

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

#### Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ohne klinisch manifeste Nieren- und/oder Leberfunktionsstörungen ist eine Dosisanpassung in der Regel nicht erforderlich.

#### Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion

Der Therapiebeginn sollte bei diesen Patienten einem konservativen Ansatz folgen. Die empfohlene Anfangsdosis für Erwachsene sollte um 50 % reduziert werden 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 Dosierung von 5 mg Oxycodonhydrochlorid alle 6 Stunden nicht als Anfangsdosis geeignet ist.

#### Andere Risikopatienten

Bei Patienten mit geringem Körpergewicht oder langsamer Metabolisierung von Arzneimitteln, die 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 Dosierung von 5 mg Oxycodonhydrochlorid alle 6 Stunden nicht als Anfangsdosis geeignet ist.

#### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Bei Anwendung von Oxycodon-HCl Aristo akut zur Doseinstellung sollte die Einnahme nach einem festen Zeitschema (z. B. alle

6 Stunden) erfolgen. Bei Anwendung von Oxycodon-HCl Aristo akut zur Behandlung von Durchbruchschmerzen sollte die Einnahme nach Bedarf erfolgen.

Oxycodon-HCl Aristo akut kann entweder zu den Mahlzeiten oder unabhängig davon mit ausreichend Flüssigkeit geschluckt werden. Oxycodon-HCl Aristo akut soll nicht mit einem alkoholhaltigen Getränk eingenommen werden.

#### Dauer der Anwendung

Oxycodon-HCl Aristo akut sollte nicht länger als unbedingt notwendig eingenommen werden. Nach bzw. während einer Doseinstellung sollte so früh wie möglich die 2 × tägliche Gabe mit einem retardierten Oxycodon-Präparat erfolgen.

Falls in Abhängigkeit von Art und Schwere der Erkrankung eine Langzeit-Behandlung erforderlich ist, soll eine sorgfältige und regelmäßige Beobachtung sicherstellen, ob und in welchem Ausmaß eine Weiterbehandlung notwendig ist.

#### Beendigung der Therapie

Falls eine Oxycodon-Therapie nicht länger angezeigt ist, kann es ratsam sein, die Tagesdosis allmählich zu reduzieren, um das Auftreten der Symptome eines Entzugssyndroms zu vermeiden.

### 4.3 Gegenanzeigen

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

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine Atemdepression ist die bedeutsamste Gefährdung einer Opioidüberdosierung.

Vorsicht ist geboten bei der Verabreichung von Oxycodon bei:

- älteren geschwächten Patienten
- Patienten mit einer schweren Beeinträchtigung der Lungenfunktion
- Patienten mit einer Beeinträchtigung der Leber- oder Nierenfunktion
- Patienten mit Myxödem, Hypothyreose
- Addisonischer Krankheit
- Prostatahypertrophie
- Intoxikations-Pschose, 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
- Einnahme von MAO-Hemmern

Bei Auftreten von oder Verdacht auf paralytischen Ileus sollte Oxycodon-HCl Aristo akut unverzüglich abgesetzt werden.

Bei chronischer Anwendung von Oxycodon-HCl Aristo akut kann es zu einer

Toleranzentwicklung mit der Erfordernis höherer Dosen zum Erzielen des erwünschten analgetischen Effektes kommen. Die längerfristige Anwendung von Oxycodon-HCl Aristo akut 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, Angst, Unruhe, Krampfanfälle, Schlaflosigkeit oder Myalgie einschließen.

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

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

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

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

Die Einnahme von Oxycodon-HCl Aristo akut mit einem alkoholhaltigen Getränk soll vermieden werden, da dies häufiger zu Nebenwirkungen wie Somnolenz oder Atemdepression führen kann.

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

Eine Anwendung von Oxycodon-HCl Aristo akut bei Kindern unter 12 Jahren wird nicht empfohlen, da keine ausreichenden Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit vorliegen.

Oxycodon-HCl Aristo akut ist präoperativ und während der ersten 12–24 Stunden

postoperativ nur mit Vorsicht anzuwenden. 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 akut 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.

Oxycodon-HCl Aristo akut ist ausschließlich zum Einnehmen vorgesehen. Eine missbräuchliche parenterale Verabreichung der Tablettenbestandteile kann zu schwerwiegenden, potenziell letalen, unerwünschten Ereignissen führen.

#### Anti-Doping-Warnhinweis

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

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

#### Sonstige Bestandteile

Oxycodon-HCl Aristo akut enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

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

Die gleichzeitige Therapie mit Arzneimitteln, die das Zentralnervensystem (ZNS) beeinflussen, wie Sedativa (z. B. Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel), Hypnotika, Phenothiazine, Neuroleptika, Antidepressiva, Antihistaminika, Antiemetika sowie mit anderen Opioiden 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).

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

Arzneimittel mit anticholinergischer Wirkung (z. B. trizyklische Antidepressiva, 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 angewendet werden, die MAO-Hemmer verwenden oder während der letzten zwei Wochen erhalten haben.

In Einzelfällen wurde eine klinisch relevante Abnahme oder Zunahme der International

Normalized Ratio (INR) bei gleichzeitiger Einnahme von Oxycodon und Cumarin-Antikoagulantien beobachtet.

Oxycodon wird hauptsächlich über CYP-3A4-abhängige Stoffwechselwege und zum Teil über CYP2D6 abgebaut. Die Aktivität dieser Abbauewege 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 und Telithromycin), Azol-Antimykotika (z. B. Ketoconazol, Voriconazol, Itraconazol und Posaconazol), Protease-Inhibitoren (z. B. Boceprevir, Ritonavir, Indinavir, Nelfinavir und 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 CYP-3A4-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 CYP-3A4-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 CYP-3A4-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 CYP-3A4-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 und 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 CYP-3A4-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 und 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. Neugeborene von Müttern, die in den letzten 3 bis 4 Wochen vor der Geburt Opiode erhalten haben, sollten hinsichtlich einer Atemdepression überwacht werden.

Bei Neugeborenen von Müttern, die mit Oxycodon behandelt werden, können Entzugerscheinungen beobachtet werden.

##### Stillzeit

Oxycodon kann in die Muttermilch sezerniert werden und beim gestillten Kind eine Sedierung und eine Atemdepression hervorrufen. Oxycodon sollte deshalb nicht bei stillenden Müttern angewendet werden.

##### Fertilität

Studien an Ratten haben keine Auswirkungen auf die Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

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

Oxycodon-HCl Aristo akut kann die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, beeinträchtigen. Dies ist insbesondere zu Beginn einer Therapie mit Oxycodon-HCl Aristo akut, nach Dosiserhöhung oder Präparatewechsel sowie beim Zusammenwirken von Oxycodon-HCl Aristo akut mit Alkohol oder 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 und geschwächten Patienten auf.

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

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

##### 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: Angst, 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

##### Herzerkrankungen

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, Dyspnoe, Husten

##### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Obstipation, Erbrechen, Übelkeit

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, Hamdrang

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

Dieses Arzneimittel enthält entölte Phospholipide aus Sojabohnen, die sehr selten allergische Reaktionen hervorrufen können.

#### 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 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.

Opioidantagonisten: Naloxon (z. B. 0,4 bis 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 5%iger Dextroselösung (entsprechend 0,004 mg Naloxon/ml) ist ebenfalls möglich. Dabei soll die Infusionsgeschwindigkeit auf die zuvor verabreichten Bolusdosierungen 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.

Endokrines System

Opioide 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.

Gastrointestinales System

Opioide können zu Krämpfen des Oddi Sphinkter führen.

Andere pharmakologische Effekte

Präklinische Studien zeigen unterschiedliche Effekte natürlicher Opiode auf Komponenten des Immunsystems. Die klinische Bedeutung dieser Befunde ist nicht bekannt. Es ist nicht bekannt, ob Oxycodon, ein semisynthetisches Opioid, ähnliche Wirkungen auf das Immunsystem aufweist wie natürliche Opiode.

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**Resorption

Nach Einnahme der Filmtabletten treten maximale Plasmakonzentrationen nach etwa 1 bis 1,5 Stunden auf. In einer Bioverfügbarkeitsstudie zu einer anderen schnellfreisetzungsfähigen Oxycodonzubereitung (Lösung) war

das Ausmaß der Resorption (AUC) nach Einnahme einer fettreichen Mahlzeit um ca. 20 % erhöht, während die Rate der Resorption ( $C_{max}$ ) um ca. 20 % gegenüber der Nüchterngabe erniedrigt war. Klinische Konsequenzen werden nicht angenommen und spezifische Empfehlungen sind zu der Einnahme von Oxycodon-HCl Aristo akut in Bezug auf den Zeitpunkt der Mahlzeiten nicht notwendig.

Verteilung und Elimination

Die absolute Bioverfügbarkeit von Oxycodon beträgt 42–87 % relativ zur parenteralen Gabe. Nach Absorption wird Oxycodon im gesamten Körper verteilt. Oxycodon hat im Steady State ein Verteilungsvolumen von 2,6 l/kg; eine Plasmaproteinbindung von ca. 45 % und eine Eliminationshalbwertszeit von 4 bis 6 Stunden.

Oxycodon wird im Darm und in der Leber über das P450-Cytochromsystem zu Noroxycodon, Oxymorphon und Noroxymorphon sowie zu mehreren Glucuronidkonjugaten verstoffwechselt, wobei CYP2D6 und CYP3A4 die größte Rolle spielen. Noroxycodon und Noroxymorphon sind die zirkulierenden Hauptmetaboliten. Noroxycodon ist ein schwacher  $\mu$ -Opioid Agonist. Noroxymorphon ist ein starker  $\mu$ -Opioid Agonist. Allerdings passiert Noroxymorphon die Blut-Hirn-Schranke nicht in einem signifikanten Ausmaß. Oxymorphon ist ein starker  $\mu$ -Opioid Agonist, der nach Verabreichung von Oxycodon allerdings nur in sehr niedriger Konzentration vorhanden ist.

*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. Separat publizierte Untersuchungen an gesunden Freiwilligen zeigten, dass die zeitgleiche Einnahme von Voriconazol (ein Enzyminhibitor) mit Oxycodon den Oxycodon-Plasmaspiegel erhöht, und dass die zeitgleiche Einnahme von Rifampicin (ein Enzyminduktor) und Oxycodon den Oxycodon-Plasmaspiegel erniedrigt. Der Beitrag der Stoffwechselprodukte zum pharmakodynamischen Gesamteffekt ist unbedeutend. 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.

Die Plasmakonzentration von Oxycodon wird nur minimal durch das Alter beeinflusst. Bei älteren Menschen ist die Plasmakonzentration ca. 15 % höher als bei jüngeren Menschen.

Frauen haben unter Berücksichtigung des jeweiligen Körpergewichtes im Durchschnitt eine um 25 % höhere Plasmakonzentration als Männer.

Im Vergleich zu Gesunden haben Patienten mit leichten bis schweren Leberfunktionsstörungen eine höhere Plasmakonzentration an Oxycodon und Noroxycodon sowie eine geringere Plasmakonzentration an Oxymorphon. Patienten mit leichten bis schweren Nierenfunktionsstörungen haben im Ver-

gleich zu Gesunden eine höhere Plasmakonzentration an Oxycodon und seinen Metaboliten. Die Eliminationshalbwertszeit von Oxycodon kann bei Patienten mit Leber- und/oder Nierenfunktionsstörungen erhöht sein, was zu einer Wirkungsverstärkung führen kann.

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

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

Oxycodon zeigte bei männlichen und weiblichen Ratten in Dosierungen bis 8 mg/kg/Tag keine Effekte auf die Fertilität und die frühe embryonale Entwicklung. Dosierungen bei Ratten bis 8 mg/kg/Tag und bei Kaninchen bis 125 mg/kg/Tag 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 zusätzlichen (27) präsakralen Wirbeln und zusätzlichen Rippenpaaren). Wenn diese Parameter unter Berücksichtigung der Wurfgröße statistisch ausgewertet wurden, war nur die Inzidenz von zusätzlichen präsakralen Wirbeln erhöht und dies lediglich in der 125 mg/kg/Tag-Gruppe, einem Dosierungsbereich, der schwerwiegende pharmakotoxische Effekte bei den Muttertieren verursachte.

In einer Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung in Ratten war das Körpergewicht der F<sub>1</sub>-Generation in der 6 mg/kg/Tag-Gruppe, bei einer Dosis, die Gewicht und Nahrungseinnahme der Muttertiere reduzierte, niedriger als in der Kontrollgruppe (NOAEL 2 mg/kg Körpergewicht). Es gab weder Wirkungen auf physische, reflexologische und sensorische Entwicklungsparameter, noch auf Verhaltens- oder Reproduktionskennzahlen. Effekte auf die F<sub>2</sub>-Generation wurden nicht beobachtet.

Langzeitstudien zur Kanzerogenität sind nicht durchgeführt worden.

Oxycodon zeigte in *In-vitro*-Untersuchungen ein klastogenes Potenzial. Unter *In-vivo*-Bedingungen wurden jedoch entsprechende Wirkungen selbst bei toxischen Dosierungen nicht beobachtet. Die Ergebnisse zeigen, dass ein mutagenes Risiko von Oxycodon beim Menschen unter therapeutischen Konzentrationen mit ausreichender Sicherheit ausgeschlossen werden kann.

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN****6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**Tablettenkern

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.)  
Lactose-Monohydrat  
Mikrokristalline Cellulose  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug

Poly(vinylalkohol)  
Talkum (E 553b)  
Macrogol 3350  
Titandioxid (E 171)

Entölte Phospholipide aus Sojabohnen (E 322)  
 Indigocarmin-Aluminiumsalz (E 132)  
 Eisen(III)-hydroxid-oxid (E 172)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Kindergesicherte PVC/PVdC/Al-Blistertpackung mit 20, 50 und 100 Filmtabletten sowie 100 (2 x 50) Filmtabletten.

Kindergesicherte perforierte PVC/PVdC/Al-Blistertpackung zur Abgabe von Einzeldosen mit 30 x 1, 50 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 72 x 1, 98 x 1 und 100 x 1 Filmtabletten.

Kindergesicherte PVC/PVdC/Al-Klinikpackung mit 100 Filmtabletten.

PP-Tablettenbehältnis mit kindergesichertem LDPE-Verschluss mit 100 Filmtabletten.

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

91325.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:  
 10.12.2015

## 10. STAND DER INFORMATION

Juli 2018

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig  
 Betäubungsmittel

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin