

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Oxycodon Aristo® 1 mg/ml Lösung zum Einnehmen
 Oxycodon Aristo® 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Oxycodon Aristo® 1 mg/ml Lösung zum Einnehmen

1 ml Lösung zum Einnehmen enthält 1 mg Oxycodonehydrochlorid (entsprechend 0,9 mg Oxycodon).

Oxycodon Aristo® 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen

1 ml Lösung zum Einnehmen enthält 10 mg Oxycodonehydrochlorid (entsprechend 9 mg Oxycodon).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Oxycodon Aristo® 1 mg/ml Lösung zum Einnehmen

Ein ml Lösung zum Einnehmen enthält 0,7 mg Natrium.

Oxycodon Aristo® 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen

Ein ml Lösung zum Einnehmen enthält 0,85 mg Natrium und 0,12 mg Gelborange S (E110).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen

Oxycodon Aristo® 1 mg/ml Lösung zum Einnehmen

klare, farblose Lösung zum Einnehmen.

Oxycodon Aristo® 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen

klare, orangefarbene Lösung zum Einnehmen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Starke Schmerzen, die nur mit Opioidanalgetika angemessen behandelt werden können.

Oxycodon Aristo® ist für die Anwendung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren bestimmt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Einige Patienten, die ein retardiertes Oxycodon-haltiges Arzneimittel nach einem festen Zeitschema erhalten, benötigen zusätzlich schnellfreisetzung Analgetika als Bedarfsmedikation zur Beherrschung von Durchbruchschmerzen.

Oxycodon Aristo® kann zur Dosiseinstellung und zur Behandlung von Durchbruchschmerzen angewendet werden.

Die Dosierung sollte an die Schmerzintensität und an die individuelle Empfindlichkeit des Patienten angepasst werden. Im Allgemeinen sollte die geringste wirksame Dosis ausgewählt werden. Bei Patienten, die bereits Opiode erhalten haben, kann eine Therapie unter Berücksichtigung ihrer vorangegangenen Erfahrungen mit Opioidbehandlungen mit höheren Dosierungen be-

gonnen werden. Eine schrittweise Erhöhung der Dosis kann notwendig werden, wenn die Schmerzlinderung unzureichend ist oder die Schmerzstärke zunimmt.

Die verordnenden Ärzte sollten auch eine gleichzeitige Behandlung mit Antiemetika und Abführmitteln zur Vorbeugung von Übelkeit, Erbrechen und Verstopfung in Betracht ziehen.

Es gelten folgende allgemeine Dosierungsempfehlungen.

Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren)

Dosiseinstellung:

Die übliche Anfangsdosis für Opioid-naive Patienten beträgt 5 mg Oxycodonehydrochlorid alle 6 Stunden. Die Dosis sollte sorgfältig, falls notwendig täglich, bis zum Erreichen einer ausreichenden Schmerzlinderung titriert werden. Bei Bedarf kann das Dosierungsintervall von Oxycodon Aristo® dabei auf einen 4-stündigen Abstand verringert werden. Oxycodon Aristo® sollte nicht häufiger als sechsmal täglich eingenommen werden.

Behandlung von Durchbruchschmerzen:

Die Dosis der Bedarfsmedikation ist individuell zu ermitteln. Für die Höhe der Bedarfsmedikation kann orientierend von $\frac{1}{6}$ der Tagesdosis des retardierten Oxycodon-haltigen Arzneimittels ausgegangen werden.

Wird eine Bedarfsmedikation häufiger als zweimal pro Tag benötigt, ist dies ein Zeichen, dass die Dosis des retardierten Oxycodon-haltigen Arzneimittels zu erhöhen ist. Anzustreben ist eine an den Bedarf des Patienten angepasste Dosierung mit zweimal täglicher Gabe eines retardierten Oxycodon-haltigen Arzneimittels, die mit so wenig Bedarfsmedikation wie möglich eine adäquate Analgesie mit tolerierbaren Nebenwirkungen ermöglicht.

Behandlungsdauer

Oxycodon Aristo® soll nicht länger als unbedingt notwendig eingenommen werden. Nach oder während der Dosiseinstellung sollte so früh wie möglich die zweimal tägliche Gabe eines retardierten Oxycodon-haltigen Arzneimittels erfolgen.

Falls eine langfristige Schmerzbehandlung erforderlich ist, sollte regelmäßige und sorgfältige Überwachung erfolgen um zu ermitteln, ob und in welchem Ausmaß eine Weiterbehandlung notwendig ist.

Beendigung der Behandlung

Wenn ein Patient keine Opioidtherapie mehr benötigt, ist es ratsam, die Dosis langsam auszuschleichen, um Entzugssymptome zu vermeiden.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ohne klinisch manifeste Nieren- oder Leberfunktionsstörung 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 (z. B. auf eine tägliche Gesamtdosis von 10 mg oral

bei Opioid-naiven Patienten), und die Dosis sollte bei jedem Patienten entsprechend seiner klinischen Situation bis zu einer ausreichenden Schmerzkontrolle titriert werden.

Andere Risikopatienten

Bei Patienten mit geringem Körpergewicht oder mit langsamer Metabolisierung von Arzneimitteln, die zudem Opioid-naiv sind, sollte als Anfangsdosis die Hälfte der normalerweise empfohlenen Dosis für Erwachsene gegeben werden.

Kinder und Jugendliche

Oxycodon Aristo® wird nicht für die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren empfohlen, da die Erfahrungen bei Kindern begrenzt sind. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben, eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Bei der Anwendung von Oxycodon Aristo® zur Dosiseinstellung sollte die Einnahme nach einem festen Zeitschema erfolgen (z. B. alle 6 Stunden).

Bei der Anwendung von Oxycodon Aristo® zur Behandlung von Durchbruchschmerzen sollte die Einnahme nach Bedarf erfolgen.

Oxycodon Aristo® kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Es sollte jedoch nicht zusammen mit alkoholischen Getränken eingenommen werden.

Eine Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen liegt der Packung bei.

4.3 Gegenanzeigen

Oxycodon Aristo® 1 mg/ml Lösung zum Einnehmen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Oxycodon Aristo® 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Gelborange S (E110) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Oxycodon darf in keiner Situation eingesetzt werden, in der Opiode kontraindiziert sind:

- schwere Atemdepression mit Hypoxie
- paralytischer Ileus
- akutes Abdomen
- verzögerte Magenentleerung
- schwere chronisch-obstruktive Lungenerkrankung
- Cor pulmonale
- schweres chronisches Bronchialasthma
- Hyperkapnie

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Oxycodon Aristo® wird für die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren aufgrund unzureichender Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit nicht empfohlen.

Eine Atemdepression ist das bedeutsamste Risiko einer Opioidüberdosierung.

Vorsicht ist geboten bei geschwächten älteren Patienten, bei Patienten mit einer schweren Beeinträchtigung der Lungenfunktion, einer Beeinträchtigung der Leber- oder Nierenfunktion; Myxödem, Hypothyreose, Addisonischer Krankheit, Intoxikations-Psychose, Prostatahypertrophie, adrenokortikale Insuf-

fizienz, Alkoholismus, Delirium tremens, Erkrankung der Gallenwege, Pankreatitis, entzündlichen Darmerkrankungen, Hypotonie, Hypovolämie, Kopfverletzungen (wegen des Risikos von erhöhtem Hirndruck) oder Einnahme von MAO-Hemmern.

Bei chronischer Anwendung kann es zur Entwicklung einer Toleranz gegenüber dem Wirkstoff kommen, wobei zur Erzielung des analgetischen Effekts immer höhere Dosen erforderlich werden. Die chronische Anwendung von Oxycodon kann zu physischer Abhängigkeit führen. Bei abrupter Beendigung der Therapie kann ein Entzugssyndrom auftreten. Wenn die Therapie mit Oxycodon nicht länger erforderlich ist, kann es ratsam sein, die Dosis allmählich auszuschieben, um Entzugssymptome zu vermeiden. Entzugsscheinungen können Gähnen, Mydriasis, Tränenfluss, Rhinorrhoe, Tremor, Hyperhidrosis, Angstzustände, Agitiertheit, Krampfanfälle und Insomnie einschließen.

Eine Hyperalgesie, die nicht auf eine weitere Erhöhung der Oxycodondosis anspricht, kann sehr selten und insbesondere bei hohen Dosen auftreten. Eine Reduktion der Oxycodondosis oder ein Wechsel zu einem anderen Opioid kann erforderlich sein.

Oxycodon hat ein Missbrauchspotential ähnlich dem anderer stark wirksamer Opioidagonisten. Oxycodon kann von Menschen mit latenten oder manifesten Suchterkrankungen missbraucht werden. Nach Gabe von Opioidanalgetika wie Oxycodon kann sich eine psychische Abhängigkeit (Sucht) entwickeln.

Oxycodon sollte nicht zusammen mit alkoholischen Getränken eingenommen werden, da vermehrt Nebenwirkungen wie Somnolenz und Atemdepression auftreten können. Oxycodon Aristo® sollte bei Patienten mit anamnestisch bekanntem Alkohol- oder Drogenmissbrauch besonders vorsichtig angewendet werden.

Oxycodon sollte präoperativ und während der ersten 12–24 Stunden postoperativ nur mit Vorsicht angewendet werden. 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 nach sorgfältiger Nutzen/Risiko-Abwägung im Einzelfall festzulegen.

Wie auch bei anderen Opioiden kann es bei Säuglingen, deren Mütter opioidabhängig sind, unter der Geburt zu Entzugssymptomen und Atemdepression kommen.

Bei missbräuchlicher parenteraler Anwendung von oralen Darreichungsformen ist mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen zu rechnen, die auch tödlich verlaufen können.

Bei Einnahme von Oxycodon Aristo® zusammen mit Alkohol können sich die Nebenwirkungen von Oxycodon Aristo® verstärken; eine gleichzeitige Einnahme ist zu vermeiden.

Doping-Warnhinweis

Die Anwendung von Oxycodon Aristo® kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von Oxycodon Aristo® als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

Oxycodon Aristo® 1 mg/ml Lösung zum Einnehmen

Oxycodon Aristo® enthält ungefähr 0,03 mmol (0,7 mg) Natrium pro ml. Eine tägliche Gesamtdosis von 400 mg dieses Arzneimittels enthält etwa 12 mmol (277 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/kochsalzreicher) Diät.

Oxycodon Aristo® 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen

Oxycodon Aristo® enthält ungefähr 0,037 mmol (0,85 mg) Natrium pro ml. Eine tägliche Gesamtdosis von 400 mg dieses Arzneimittels enthält etwa 15 mmol (340 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/kochsalzreicher) Diät.

Oxycodon Aristo® 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen enthält Gelborange S (E110).

Gelborange S (E110) kann allergische Reaktionen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Arzneimitteln, die das ZNS beeinflussen, wie andere Opioiden, Sedativa, Hypnotika, Antidepressiva, Phenothiazine und Neuroleptika, kann eine verstärkte ZNS-dämpfende Wirkung eintreten.

MAO-Hemmer sind dafür bekannt, dass sie mit narkotischen Analgetika interagieren. MAO-Hemmer führen zu einer ZNS-Erregung oder -Depression mit hypertensiver oder hypotoner Krise (siehe Abschnitt 4.4). Oxycodon sollte bei Patienten, die MAO-Hemmer anwenden oder während der letzten zwei Wochen erhalten haben, mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

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

Oxycodon wird hauptsächlich über CYP3A4 und zum Teil über CYP2D6 abgebaut. Die Aktivität dieser Abbauewege kann durch verschiedene gleichzeitig angewendete Arzneimittel oder Nahrungsbestandteile gehemmt oder induziert werden.

CYP3A4-Inhibitoren wie Makrolidantibiotika (z. B. Clarithromycin, Erythromycin und Telithromycin), Azol-Antimykotika (z. B. Ketoconazol, Voriconazol, Itraconazol und Posaconazol), Proteasehemmer (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 entsprechende Anpassung der Dosis von Oxycodon kann daher erforderlich sein.

Einige spezifische Beispiele werden im Folgenden angeführt:

- Itraconazol, ein starker CYP3A4-Inhibitor, eingenommen in einer Dosis von 200 mg über fünf Tage, erhöhte die AUC von oralem Oxycodon. Im Mittel erhöhte sich die AUC um etwa das 2,4-Fache (Spanne 1,5–3,4).
- Voriconazol, ein CYP3A4-Inhibitor, eingenommen in einer Dosis von 200 mg zweimal täglich über vier Tage (erste zwei Dosen 400 mg), erhöhte die AUC von oralem Oxycodon. Im Mittel erhöhte sich die AUC um etwa das 3,6-Fache (Spanne 2,7–5,6).
- Telithromycin, ein CYP3A4-Inhibitor, eingenommen in einer Dosis von 800 mg über vier Tage, erhöhte die AUC von oralem Oxycodon. Im Mittel erhöhte sich die AUC um etwa das 1,8-Fache (Spanne 1,3–2,3).
- Grapefruitsaft, ein CYP3A4-Inhibitor, eingenommen in einer Menge von 200 ml dreimal täglich über fünf Tage, erhöhte die AUC von oralem Oxycodon. Im Mittel erhöhte sich die AUC um etwa das 1,7-Fache (Spanne 1,1–2,1).

CYP3A4-Induktoren wie z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin und Johanniskraut können den Metabolismus von Oxycodon induzieren und zu einer verstärkten Clearance von Oxycodon führen, was eine Abnahme der Plasmakonzentrationen von Oxycodon verursachen könnte. Eine entsprechende Anpassung der Dosis von Oxycodon kann daher erforderlich sein.

Einige spezifische Beispiele werden im Folgenden angeführt:

- Johanniskraut, ein CYP3A4-Induktor, eingenommen in einer Dosis von 300 mg dreimal täglich über fünfzehn Tage, reduzierte die AUC von oralem Oxycodon. Im Mittel reduzierte sich die AUC um etwa 50 % (Spanne 37–57 %).
- Rifampicin, ein CYP3A4-Induktor, eingenommen in einer Dosis von 600 mg einmal täglich über sieben Tage, reduzierte die AUC von oralem Oxycodon. Im Mittel reduzierte sich die AUC um etwa 86 %.

Arzneimittel mit hemmender Wirkung auf die Aktivität von CYP2D6, wie 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 nur begrenzte Daten zur Anwendung von Oxycodon bei Schwangeren vor. Neugeborene von Müttern, die in den letzten 3–4 Wochen vor der Entbindung Opioiden erhalten haben, sollten hinsichtlich einer Atemdepression überwacht werden. Bei Neugeborenen von Müttern, die mit Oxycodon behandelt werden, können Entzugssymptome auftreten.

Stillzeit

Oxycodon kann in die Muttermilch ausgeschieden werden und kann bei Neugebore-

nen eine Atemdepression verursachen. Daher sollte Oxycodon bei stillenden Müttern nicht angewendet werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten vom Menschen vor. In tierexperimentellen Studien besaß Oxycodon keine unerwünschten Wirkungen auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

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

Oxycodon Aristo® kann die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Dies ist insbesondere zu Beginn einer Therapie mit Oxycodon, nach Dosiserhöhung oder Therapiewechsel sowie bei Kombination von Oxycodon mit Alkohol oder anderen ZNS-dämpfenden Substanzen zu erwarten.

Bei Patienten, die stabil auf eine bestimmte Dosis eingestellt sind, sind Beschränkungen nicht zwangsläufig erforderlich. Daher sollte der behandelnde Arzt im Einzelfall entscheiden, ob der Patient ein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen darf.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Häufigkeitskategorien bilden die Grundlage für die Klassifikation der Nebenwirkungen:

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)

Erkrankungen des Immunsystems:

Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen

Häufigkeit nicht bekannt: anaphylaktische Reaktionen

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Häufig: verminderter Appetit

Gelegentlich: Dehydratation

Psychiatrische Erkrankungen:

Häufig: Angstzustände, Verwirrheitszustände, Depression, Insomnie, Nervosität, Denkstörungen

Gelegentlich: Agitiertheit, Affektlabilität, euphorische Stimmung, Halluzinationen, verminderte Libido, Arzneimittelabhängigkeit (siehe Abschnitt 4.4)

Häufigkeit nicht bekannt: Aggression

Erkrankungen des Nervensystems:

Sehr häufig: Somnolenz, Schwindel, Kopfschmerzen

Häufig: Tremor

Gelegentlich: Amnesie, Konvulsionen, erhöhter Muskeltonus, Hypästhesie, unwillkürliche Muskelkontraktionen, Sprachstörungen, Synkope, Parästhesie, Dysgeusie
Häufigkeit nicht bekannt: Hyperalgesie

Augenerkrankungen:

Gelegentlich: Sehstörungen, Miosis

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:

Gelegentlich: Vertigo

Herzkrankungen:

Gelegentlich: Palpitationen (im Rahmen eines Entzugssyndroms)

Gefäßerkrankungen:

Gelegentlich: Vasodilatation

Selten: Hypotonie, orthostatische Hypotonie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Häufig: Dyspnoe

Gelegentlich: Atemdepression

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Sehr häufig: Verstopfung, Übelkeit, Erbrechen

Häufig: Abdominalschmerzen, Durchfall, Mundtrockenheit, Dyspepsie

Gelegentlich: Dysphagie, Flatulenz, Aufstoßen, Ileus

Häufigkeit nicht bekannt: Karies

Leber- und Gallenerkrankungen:

Gelegentlich: erhöhte Leberenzymwerte

Häufigkeit nicht bekannt: Cholestase, Gallenkolik

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Sehr häufig: Pruritus

Häufig: Ausschlag, Hyperhidrose

Gelegentlich: trockene Haut

Selten: Urtikaria

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

Gelegentlich: Harnverhalt

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:

Gelegentlich: erektile Dysfunktion

Häufigkeit nicht bekannt: Amenorrhoe

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Häufig: Schwächezustände

Gelegentlich: Schüttelfrost, Arzneimittelentzugssyndrom, Unwohlsein, Ödem, peripheres Ödeme, Arzneimitteltoleranz, Durst

Kinder und Jugendliche

Es wird nicht damit gerechnet, dass sich die Häufigkeit, Art und Schwere von Nebenwirkungen bei Patienten unter 12 Jahren von denen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren unterscheiden. Informationen zu Neugeborenen von Müttern, die mit Oxycodon behandelt werden, siehe Abschnitt 4.6.

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-53125 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, Hypotonus, Miosis, Bradykardie, Hypotonie und zum Tod führen.

Therapie von Intoxikationen:

Die Atemwege müssen freigehalten werden. Reine Opioidantagonisten wie Naloxon sind spezifische Gegenmittel zur Behandlung der

Symptome einer Opioidüberdosierung. Andere unterstützende Maßnahmen sollten nach Bedarf eingesetzt werden.

Eine Überdosierung kann durch Gabe eines Opioidantagonisten (z. B. 0,4–2 mg Naloxon intravenös) behandelt werden. Diese Einzeldosis sollte nach Notwendigkeit in Abständen von 2–3 Minuten wiederholt werden oder als Infusion von 2 mg Naloxon in 500 ml Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) oder Glukoselösung 50 mg/ml (5 %) (entsprechend 0,004 mg Naloxon/ml). Dabei sollte die Infusionsgeschwindigkeit auf die zuvor verabreichten Bolusdosen und die Reaktion des Patienten abgestimmt sein.

Eine Magenentspülung kann in Erwägung gezogen werden.

Unterstützende Maßnahmen (einschließlich künstliche Beatmung, Sauerstoffzufuhr, Gabe von Vasopressoren und Infusionstherapie) sollten, falls erforderlich, bei der Behandlung eines begleitend auftretenden Kreislaufschocks angewendet werden. Bei Herzstillstand oder Arrhythmien kann eine Herzdruckmassage oder Defibrillation angezeigt sein. Falls erforderlich, sollte künstlich beatmet werden. Wasser- und Elektrolyt-haushalt sind aufrechtzuerhalten.

Naloxon sollte nicht angewendet werden, wenn keine klinisch bedeutsame Atem- oder Kreislaufdepression infolge einer Überdosierung von Oxycodon vorliegt. Bei Patienten mit bekannter oder vermuteter körperlicher Abhängigkeit von Oxycodon sollte Naloxon vorsichtig angewendet werden. In solchen Fällen kann eine abrupte oder vollständige Antagonisierung der Opioidwirkungen zu Schmerzen und einem akuten Entzugssyndrom führen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetika, Opiode, natürliche Opium-Alkaloide

ATC-Code: N02A A05

Wirkmechanismus

Oxycodon ist ein reiner Opioidagonist ohne antagonistische Eigenschaften. Es besitzt eine Affinität zu Kappa-, My- und Delta-Opioidrezeptoren in Gehirn und Rückenmark. Oxycodon weist eine ähnliche Wirkung auf wie Morphin. Der therapeutische Effekt ist vorwiegend analgetisch, anxiolytisch, antitussiv und sedierend.

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 Cortisol und Testosteron im Plasma. Eine Manifestation klinischer Symptome aufgrund dieser Hormonveränderungen kann möglich sein.

Andere pharmakologische Wirkungen

In-vitro- und tierexperimentelle Studien zeigen unterschiedliche Wirkungen natürlicher Opiode, wie Morphin, auf Komponenten des Immunsystems. Die klinische Bedeutung dieser Befunde ist nicht bekannt. Ob

Oxycodon, ein semisynthetische Opioid, ähnliche Wirkungen auf das Immunsystem aufweist wie Morphin, ist nicht bekannt.

Kinder und Jugendliche

Insgesamt zeigten die Sicherheitsdaten, die mit oralem Oxycodon in 9 klinischen, pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Studien mit insgesamt 629 Säuglingen und Kindern (im Alter von 2 Monaten bis 17 Jahren) erhoben wurde, dass orales Oxycodon von Kindern und Jugendlichen gut vertragen wird und nur leichte Nebenwirkungen verursacht, die hauptsächlich den Gastrointestinaltrakt und das Nervensystem betreffen. Die positiven Daten zur Sicherheit von oralem Oxycodon wurden durch 9 mit bukkal, intramuskulär und intravenös angewendetem Oxycodon durchgeführte Studien mit insgesamt 1.860 Säuglingen und Kindern bestätigt, bei denen ebenfalls nur leichte Nebenwirkungen auftraten, die vergleichbar mit denen bei der Anwendung von oralem Oxycodon waren.

Die parenterale Dosis von Oxycodon für Säuglinge und Kinder, die in klinischen Studien verabreicht wurde, lag im Bereich von 0,025 mg/kg bis 0,1 mg/kg; 0,1 mg/kg war die am häufigsten angewendete Dosierung, gefolgt von 0,05 mg/kg. Die i.v.-Dosis von Oxycodon lag im Bereich von 0,025 mg/kg bis 0,1 mg/kg; 0,1 mg/kg war die am häufigsten angewendete Dosierung, gefolgt von 0,05 mg/kg. Die i.m.-Dosis von Oxycodon lag im Bereich von 0,02 mg/kg bis 0,1 mg/kg. Die Dosis von oral verabreichtem Oxycodon lag im Bereich von 0,1 mg/kg (Initialdosis) bis 1,24 mg/kg/Tag. Die bukkal angewendete Dosis von Oxycodon betrug 0,1 mg/kg.

Insgesamt scheinen die Nebenwirkungen in diesen Studien mit Oxycodon bei Säuglingen und Kindern mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Oxycodon in den zahlreichen mit Erwachsenen durchgeführten klinischen Studien übereinzustimmen. In diesen Studien wurden keine neuen oder unerwarteten Signale zu Arzneimittelrisiken identifiziert. Alle berichteten unerwünschten Ereignisse waren konsistent mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Oxycodon und mit dem anderer vergleichbarer starker Opioiden. Allerdings wird Oxycodon Aristo® bei Kindern unter 12 Jahren aufgrund unzureichender Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit nicht empfohlen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach Einnahme der Lösung stellen sich nach etwa 1 bis 1,5 Stunden maximale Plasmaspiegel ein. In einer Bioverfügbarkeitsstudie zu einer anderen, schnelfreisetzenden Oxycodonlösung war das Ausmaß der Resorption (AUC) nach Einnahme einer fettreichen Mahlzeit um ca. 20 % erhöht, während die Rate der Resorption (C_{max}) um etwa 20 % gegenüber der Nüchterngabe erniedrigt war. Klinische Konsequenzen werden nicht erwartet, und spezifische Empfehlungen zur Einnahme von Oxycodon Aristo® in Bezug auf den Zeitpunkt der Mahlzeiten sind nicht notwendig.

Die absolute Bioverfügbarkeit von Oxycodon beträgt 42–87% relativ zur parenteralen Gabe. Nach Resorption wird Oxy-

codon im gesamten Körper verteilt. Oxycodon hat im Steady State ein Verteilungsvolumen von 2,6 l/kg, eine Plasmaproteinbindung von ungefähr 45% und eine Eliminationshalbwertszeit von 4 bis 6 Stunden.

Oxycodon wird in der Leber über das P450-Cytochromsystem zu Noroxycodon, Oxymorphon und Noroxymorphon verstoffwechselt, die anschließend glukuronidiert werden. CYP3A4 und CYP2D6 sind die primären Enzyme, die für die Bildung von Noroxycodon, Oxymorphon und Noroxymorphon verantwortlich sind. *In-vitro*-Studien deuten darauf hin, dass therapeutische Dosen von Cimetidin die Bildung 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 Probanden zeigten, dass die gleichzeitige Einnahme von Voriconazol (ein Enzyminhibitor) und Oxycodon den Oxycodon-Plasmaspiegel erhöht, während die gleichzeitige Einnahme von Rifampicin (ein Enzyminduktor) und Oxycodon den Oxycodon-Plasmaspiegel erniedrigt. Der Beitrag der Metaboliten zum pharmakodynamischen Gesamteffekt ist unbedeutend. Oxycodon und seine Metaboliten werden sowohl mit dem Urin als auch mit dem Stuhl ausgeschieden. Oxycodon passiert die Plazenta und lässt sich in der Muttermilch nachweisen.

Beeinträchtigte Leberfunktion

Im Vergleich zu Gesunden weisen Patienten mit leichten bis schweren Leberfunktionsstörungen eine höhere Plasmakonzentration von Oxycodon und Noroxycodon sowie eine geringere Plasmakonzentration von Oxymorphon auf. Patienten mit leichten bis schweren Nierenfunktionsstörungen haben im Vergleich zu Gesunden eine höhere Plasmakonzentration von Oxycodon und seinen Metaboliten. Die Eliminationshalbwertszeit von Oxycodon kann bei Patienten mit Leber- und/oder Nierenfunktionsstörungen erhöht sein, was zu einer Wirkungsverstärkung führen kann.

Ältere Patienten

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 Körpergewichts im Durchschnitt eine um 25 % höhere Plasmakonzentration als Männer.

Kinder und Jugendliche

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von oralem Oxycodon bei Säuglingen und Kindern wurden in 3 Studien mit insgesamt 63 Säuglingen und Kindern im Alter von 0,5 bis 7,5 Jahren untersucht. Darüber hinaus wurde die Pharmakokinetik von bukkalem und sublingualem Oxycodon bei 30 Kindern im Alter von 0,5 bis 7,5 Jahren bewertet. Diese Studien ergaben keine signifikant unterschiedlichen Ergebnisse im Vergleich zu Erwachsenen. Orales Oxycodon wurde in

diesen pharmakokinetischen Studien mit nur leichten Nebenwirkungen gut vertragen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien an Ratten besaß Oxycodon keine Wirkung auf die Fertilität und embryonale Entwicklung. Allerdings wurde bei Kaninchen unter maternaltoxischen Dosen ein dosisabhängiger Anstieg von Entwicklungsanomalien verzeichnet (erhöhte Anzahl prä-sakraler Wirbel, zusätzliche Rippenpaare). In einer Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung an Ratten zeigten sich weder Wirkungen auf physische, reflexologische oder sensorische Entwicklungsparameter noch Effekte auf Verhaltens- und Reproduktionsindizes.

Daten aus Studien zur Genotoxizität von Oxycodon lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Es wurden keine Langzeitstudien zur Kanzerogenität durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Citronensäure-Monohydrat
Natriumcitrat (Ph.Eur.)
Natriumbenzoat (E211)
Saccharin-Natrium
Hypromellose (*nur Oxycodon Aristo® 1 mg/ml*)
Gelborange S (E110) (*nur Oxycodon Aristo® 10 mg/ml*)
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.
Haltbarkeit nach Anbruch: 1 Monat.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Oxycodon Aristo® 1 mg/ml Lösung zum Einnehmen

Oxycodon Aristo® ist erhältlich in bernsteinfarbenen Glas-Flaschen (Typ III) mit einem weißen manipulationssicheren, kindergesicherten Verschluss (Polypropylen), die 250 ml Lösung zum Einnehmen enthalten. Jeder Packung liegen eine 5 ml Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen (Polypropylen) mit einer 0,1-ml-Graduierung und ein Flaschenadapter (Polypropylen) bei.

Oxycodon Aristo® 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen

Oxycodon Aristo® ist erhältlich in bernsteinfarbenen Glasflaschen (Typ III) mit einem weißen manipulationssicheren, kindergesicherten Verschluss (Polypropylen), die 50 ml oder 120 ml Lösung zum Einnehmen enthalten.

Jeder Packung liegen eine 3 ml Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen (Weich-Polyethylen [LDPE]) mit einer 0,1-ml-Graduierung und ein Flaschenadapter (Weich-Polyethylen [LDPE]) bei.

Zusätzliche ist eine Bündelung zweier 50-ml-Packungen mit jeweils einer Applikations-spritze für Zubereitungen zum Einnehmen mit 0,1-ml-Graduierung und einem Flaschenadapter zu 100 ml Lösung zum Einnehmen möglich.

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. ZULASSUNGSNUMMERN

96749.00.00
96750.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
26. April 2017

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2017

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin