

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

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Natriumverbindungen

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro ml Lösung zum Einnehmen, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

Oxycodon Aristo 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Natriumverbindungen, Gelborange S (E 110)

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro ml Lösung zum Einnehmen, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Jeder ml Lösung zum Einnehmen enthält 0,12 mg Gelborange S (E 110).

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 Opioid-Analgetika ausreichend behandelt werden können.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Einige Patienten, die ein retardiertes oxycodonhaltiges Arzneimittel nach einem festen Zeitschema erhalten, benötigen zusätzlich schnellfreisetzung Analgetika als Bedarfsmedikation zur Beherrschung von Durchbruchschmerzen. Oxycodon Aristo kann zur Dosisanpassung und zur Behandlung von Durchbruchschmerzen („Bedarfsmedikation“) angewendet werden.

Dosierung

Die Dosierung soll an die Schmerzintensität und an die individuelle Empfindlichkeit des Patienten angepasst werden. Im Allgemei-

nen sollte die geringste analgetisch wirksame Dosis ausgewählt werden.

Bei Patienten, die bereits Opiode erhalten haben, kann eine Therapie unter Berücksichtigung ihrer vorangegangenen Erfahrungen mit Opioidbehandlungen bereits mit höheren Dosierungen begonnen werden.

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

Die verschreibenden Ärzte sollten auch die 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 opioidnaive 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 auf einen 4-stündigen Abstand verringert werden. Oxycodon Aristo sollte aber insgesamt nicht häufiger als 6 x am Tag 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 oxycodonhaltigen Arzneimittels ausgegangen werden. Wird eine Bedarfsmedikation häufiger als zweimal pro Tag benötigt, ist dies ein Anzeichen dafür, dass eine Dosiserhöhung eines retardierten oxycodonhaltigen Arzneimittels („Basismedikation“) erforderlich ist. Das Ziel ist eine an den Bedarf des Patienten angepasste Dosierung, die bei zweimal täglicher Gabe eines retardierten oxycodonhaltigen Arzneimittels und so wenig Bedarfsmedikation wie möglich eine adäquate Analgesie mit tolerierbaren Nebenwirkungen ermöglicht.

Nach bzw. während der DosisEinstellung sollte so früh wie möglich die zweimal tägliche Gabe eines retardierten oxycodonhaltigen Arzneimittels erfolgen.

Falls eine Langzeit-Behandlung erforderlich ist, soll eine regelmäßige und sorgfältige Überprüfung sicherstellen, ob und in welchem Ausmaß eine Weiterbehandlung notwendig ist.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ohne klinisch manifeste Nieren- oder Leberfunktionsstörungen 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. oral eine tägliche Gesamtdosis von 10 mg oral bei opioidnaiven 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 nicht als Anfangsdosis geeignet ist. In diesen Fällen sollte die empfohlene Anfangsdosis für Erwachsene um 50 % reduziert werden.

Andere Risikopatienten

Bei Patienten mit geringem Körpergewicht oder mit langsamer Metabolisierung von Arzneimitteln, die zudem opioidnaiv sind, sollte als Anfangsdosis die Hälfte der normalerweise empfohlenen Dosis für Erwachsene gegeben werden. Daher kann es sein, dass die niedrigste in dieser Fachinformation empfohlene Einzeldosis nicht als Anfangsdosis geeignet ist. In diesen Fällen sollte die empfohlene Anfangsdosis für Erwachsene um 50 % reduziert werden.

Kinder unter 12 Jahren

Eine Anwendung von Oxycodon Aristo bei Kindern unter 12 Jahren wird nicht empfohlen, da nur begrenzte Erfahrungen bei Kindern vorliegen. Die derzeit verfügbaren Daten sind in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben, jedoch können keine Empfehlungen zur Dosierung 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 entweder zu den Mahlzeiten oder unabhängig eingenommen werden.

Eine Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen liegt der Packung als Dosierhilfe bei.

Dauer der Anwendung

Oxycodon Aristo sollte nicht länger als unbedingt notwendig eingenommen werden.

Beendigung der Therapie

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

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 (E 110) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

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

- 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. Vorsicht ist 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, Addison'scher Krankheit, Prostatahypertrophie, Intoxikationspsychose, 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 Benzodiazepine, andere ZNS-dämpfende Arzneimittel (einschließlich Alkohol) oder MAO-Hemmer einnehmen.

Bei Auftreten von oder Verdacht auf paralytischen Ileus sollte Oxycodon unverzüglich abgesetzt werden.

Risiken einer gleichzeitigen Anwendung von sedierenden Arzneimitteln, wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln: Die gleichzeitige Anwendung von Oxycodon Aristo 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 Aristo 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 von Atemdepression und Sedierung überwacht werden. In diesem Zusammenhang wird dringend empfohlen, Patienten und ihre Bezugspersonen über diese Symptome zu informieren (siehe Abschnitt 4.5).

Bei chronischer Anwendung von Oxycodon kann es zur Entwicklung einer Toleranz mit der Erfordernis höherer 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, 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 (Arzneimittelsucht) kann sich nach Gabe opioidhaltiger Analgetika wie Oxycodon Aristo entwickeln. Bei anamnestischem oder bestehendem Alkohol-, Drogen- oder Arzneimittelmissbrauch ist Oxycodon Aristo nur mit besonderer Vorsicht anzuwenden/zu verordnen.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Alkohol und Oxycodon Aristo können vermehrt Nebenwirkungen von Oxycodon 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.

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

Oxycodonhaltige Arzneimittel sollten 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 Aristo nach sorgfältiger Abwägung von Nutzen und Risiko im Einzelfall festzulegen.

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

Wie alle Opioidpräparate sollten oxycodonhaltige Arzneimittel 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 Aristo ist ausschließlich zur oralen Einnahme vorgesehen. Eine missbräuchliche parenterale Verabreichung der Lösung kann zu schwerwiegenden, potenziell letalen unerwünschten Ereignissen führen.

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 und 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro ml Lösung zum Einnehmen, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Sedativa wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel:

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden zusammen mit sedierenden Arzneimitteln, wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln erhöht das Risiko von Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund einer additiven ZNS-dämpfenden Wirkung. Die Dosis und Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollten begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.4). Zu den Arzneimitteln, die das Zentralnervensystem (ZNS) beeinflussen, zählen unter anderem nichtbenzodiazepinhaltige Sedativa, Hypnotika, Antipsychotika, Antidepressiva, Antihistaminika, Antiemetika sowie andere Opioide.

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

Arzneimittel mit anticholinergischer Wirkung (z. B. trizyklische Antidepressiva, Antihistaminika, Antiemetika, Psychopharmaka, 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 Thromboplastinzeit (INR, Quickwert) bei gleichzeitiger Einnahme von Oxycodon und Cumarin-Antikoagulantien beobachtet.

Oxycodon wird hauptsächlich über CYP3A4-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 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.

Kinder unter 12 Jahren

Untersuchungen zu Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

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 für die Anwendung von Oxycodon bei Schwangeren vor. Oxycodon passiert die Plazenta.

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 Entzugserscheinungen auftreten.

Stillzeit

Oxycodon kann in die Muttermilch sezerniert werden und beim gestillten Kind eine Sedierung und Atemdepression verursachen. Oxycodon Aristo sollte daher 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 kann die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, beeinträchtigen. Dies ist insbesondere zu Beginn einer Therapie mit Oxycodon Aristo, nach Dosiserhöhung oder Therapiewechsel sowie bei der Kombination von Oxycodon Aristo 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 und den Hustenreflex dämpfen.

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

Eine Atemdepression ist die bedeutsamste Gefährdung bei 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)
Sehr selten	(≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Nicht bekannt	(< 1/10.000)

(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, Depersonalisation), 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, Orthostase-Syndrom

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Dyspnoe

Gelegentlich: Atemdepression, Dysphonie, Husten

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Obstipation, Erbrechen, Übelkeit

Häufig: Abdominalschmerz, 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: Hautreaktion/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

Oxycodon Aristo 1 mg/ml Lösung zum Einnehmen

Oxycodon Aristo 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen

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

Bei der Wirkstärke 10 mg/ml

Gelborange S (E 110) kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Kinder und Jugendliche

Es wird kein Unterschied für die Häufigkeit, Art und Schweregrad von Nebenwirkungen bei Patienten unter 12 Jahren zu denen bei Erwachsenen und Jugendlichen über 12 Jahren erwartet.

Angaben zu Neugeborenen deren Mütter Oxycodon erhalten haben, 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-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, Hypotonie, Lungenödem 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 Anforderung 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 sollte 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 bei 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 μ -, κ - und δ -Opioidrezeptoren in Gehirn, Rückenmark und peripheren Organen. Oxycodon wirkt an diesen Rezeptoren als Opioidagonist ohne antagonistischen Effekt. Die therapeutische Wirkung ist vorwiegend analgetisch, anxiolytisch, antitussiv und sedierend.

Endokrines System

Siehe Abschnitt 4.4

Gastrointestinales System

Opioide können zu Krämpfen des Sphinkter Oddi führen.

Kinder und Jugendliche

Insgesamt wurden Daten zur Sicherheit mit oralem Oxycodon in 9 klinischen, pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Studien mit insgesamt 629 Säuglingen und Kindern (im Alter von 2 Monaten bis 17 Jahren) erzielt, die zeigen, dass orales Oxycodon von pädiatrischen Patienten gut vertragen wird, und das mit nur geringen Nebenwirkungen, hauptsächlich im Magen-Darm-Trakt und Nervensystem. Die positiven Daten zur Sicherheit mit oralem Oxycodon wurden durch 9 mit bukkal, intramuskulär und intravenös angewendetem Oxycodon durchgeführte Studien mit insgesamt 1.860 Säuglingen und Kindern bestätigt, die nur mäßige Nebenwirkungen hatten, 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 ist die am häufigsten verwendete Dosierung, gefolgt von 0,05 mg/kg.

Die i.v. Dosis Oxycodon lag im Bereich von 0,025 mg/kg bis 0,1 mg/kg; 0,1 mg/kg ist die am häufigsten verwendete 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 verabreichte Dosis von Oxycodon betrug 0,1 mg/kg.

Insgesamt scheinen die Nebenwirkungen in diesen Studien von Oxycodon bei Säuglingen und Kindern in Übereinstimmung mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Oxycodon in den zahlreichen mit Erwachsenen durchgeführten klinischen Studien zu sein. Keine neuen oder unerwarteten Nebenwirkungen wurden in diesen Studien identifiziert. Alle berichteten unerwünschten Ereignisse waren konsistent mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Oxycodon als auch von anderen vergleichbaren starken Opioiden. Allerdings wird Oxycodon Aristo bei Kindern unter 12 Jahren auf-

grund nicht ausreichender Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit nicht empfohlen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach Einnahme der Lösung treten maximale Plasmaspiegel nach etwa 1 bis 1,5 Stunden auf. In einer Bioverfügbarkeitsstudie zu einer anderen schnellfreisetzenden Oxycodonlösung 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 Nüchternabgabe erniedrigt war. Klinische Konsequenzen werden nicht angenommen, und spezifische Empfehlungen sind zu der Einnahme von Oxycodon Aristo in Bezug auf den Zeitpunkt der Mahlzeiten nicht notwendig.

Verteilung

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

Biotransformation

Oxycodon wird in der Leber über das P450-Cytochromsystem zu Noroxycodon, Oxymorphon und Noroxymorphon verstoffwechselt, die anschließend glukuronidiert werden. CYP2D6 und CYP3A4 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 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 Probanden 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.

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.

Beeinträchtigte Leber- und Nierenfunktion

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 Vergleich 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.

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.

Geschlecht

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

Kinder

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 7,6 Jahren untersucht. Darüber hinaus wurde die Pharmakokinetik von bukkalem und sublingualem Oxycodon bei 30 Kindern im Alter von 0,5 bis 7,5 Jahren untersucht. Diese Studien ergaben keine signifikant unterschiedlichen Ergebnisse im Vergleich zu Erwachsenen. Orales Oxycodon wurde auch in diesen pharmakokinetischen Studien mit nur geringen Nebenwirkungen vertragen.

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 waren die Körpergewichte der F₁-Generation nach Gabe von 6 mg/kg KG, einer Dosierung bei der das Körpergewicht der Muttertiere und deren Nahrungsaufnahme vermindert war, geringer verglichen mit den Körpergewichten der Kontrollgruppe (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 F₂-Generation.

Langzeitstudien zur Kanzerogenität wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Citronensäure-Monohydrat
 Natriumcitrat (Ph. Eur.)
 Natriumbenzoat (E 211)
 Saccharin-Natrium
 Hypromellose (nur Oxycodon Aristo 1 mg/ml)
 Gelborange S (E 110) (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 (Weich-Polyethylen [LDPE]) mit einer 0,1-ml-Graduierung und ein Flaschenadapter (Weich-Polyethylen [LDPE]) 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.

Zusätzlich ist eine Bündelung zweier 50-ml-Packungen mit jeweils einer Applikationsspritze 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

Oxycodon Aristo 1 mg/ml Lösung zum Einnehmen:
 96749.00.00

Oxycodon Aristo 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen:
 96750.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
 26. April 2017

10. STAND DER INFORMATION

10/2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin