

## 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:

Dieses Arzneimittel enthält 1 mg Natriumbenzoat pro ml.

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:

Dieses Arzneimittel enthält 1 mg Natriumbenzoat pro ml.

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 Dosiseinstellung 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 Allgemeinen sollte die geringste analgetisch wirksame Dosis ausgewählt werden.

Bei Patienten, die bereits Opioide erhalten haben, kann eine Therapie unter Berücksichtigung ihrer Opioid-Erfahrungen bereits mit

höheren Dosierungen begonnen werden. Eine schrittweise Erhöhung der Dosis kann notwendig werden, wenn die Schmerzlinde- rung unzureichend ist oder die Schmerz- stärke zunimmt.

Die verschreibenden Ärzte sollten auch die gleichzeitige Behandlung mit Antiemetika und Abführmitteln zur Vorbeugung von Übel- keit, Erbrechen und Verstopfung in Betracht ziehen.

Es gelten folgende allgemeine Dosierungs- empfehlungen:

Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jah- ren)

Dosiseinstellung:

Die übliche Anfangsdosis für opioidnaive Patienten beträgt 5 mg Oxycodonehydro- chlorid alle 6 Stunden.

Die Dosis sollte sorgfältig, falls notwendig täglich, bis zum Erreichen einer ausreichen- den Schmerzlinderung titriert werden. Bei Bedarf kann das Dosierungsintervall von Oxycodon Aristo auf einen 4-stündigen Ab- stand verringert werden. Oxycodon Aristo sollte aber insgesamt nicht häufiger als 6 x am Tag eingenommen werden.

Umstellung von Morphium auf Oxycodon

Die Variabilität zwischen den Patienten er- fordert, dass jeder Patient sorgfältig auf die für ihn geeignete Dosis eingestellt wird. Zu Beginn der Umstellung kann eine Dosis empfehlenswert sein, die niedriger als das Dosis-Äquivalent ist. Patienten, die vor der Oxycodonthherapie orales Morphium erhalten haben, sollten ihre tägliche Dosis auf der Grundlage des folgenden Verhältnisses er- halten: 10 mg orales Oxycodon entspricht 20 mg oralem Morphium.

Behandlung von Durchbruchschmerzen:

Die Dosis der Bedarfsmedikation ist indivi- duell zu ermitteln. Die Einzeldosis der Be- darfsmedikation soll 1/4 der Tagesdosis des retardierten oxycodonhaltigen Arzneimittels betragen und kann alle 6 Stunden verab- reicht werden.

Wird eine Bedarfsmedikation öfter als zwei- mal pro Tag benötigt, ist dies ein Anzeichen dafür, dass eine Dosiserhöhung eines retar- dierten oxycodonhaltigen Arzneimittels („Bas- ismedikation“) erforderlich ist.

Nach bzw. während der Dosiseinstellung sollte so früh wie möglich die zweimal täg- liche Gabe eines retardierten oxycodonhal- tigen Arzneimittels erfolgen.

Das Ziel ist eine an den Bedarf des Patien- ten angepasste Dosierung eines retardier- ten oxycodonhaltigen Arzneimittels, die bei 12-stündlicher Gabe sowohl eine adäquate Analgesie mit tolerierbaren Nebenwirkun- gen als auch eine so geringe Gabe von Bedarfsmedikation wie möglich ermöglicht, so lange wie die Schmerztherapie nötig ist.

Ältere Patienten

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

Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion

Der Therapiebeginn sollte bei diesen Pa- tienten einem konservativen Ansatz folgen. Die empfohlene Anfangsdosis für Erwach-

sene sollte um 50 % reduziert werden (z. B. auf 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 Fach- information 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 Opioid-naiv sind, ist die empfohlene Anfangsdosis auf die Hälfte der normalerweise empfohlenen Do- sis für Erwachsene zu reduzieren. Daher kann es sein, dass die niedrigste in dieser Fachinformation empfohlene Einzeldosis nicht als Anfangsdosis geeignet ist. In die- sen Fällen sollte die empfohlene Anfangs- dosis für Erwachsene um 50 % reduziert werden.

Kinder unter 12 Jahren

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Oxy- codon Aristo bei Kindern unter 12 Jahren ist bisher nicht erwiesen, da nur begrenzte Erfahrungen bei Kindern vorliegen.

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 davon einge- nommen werden.

Behandlungsziele und Beendigung der Behandlung

Vor Beginn der Behandlung mit Oxycodon Aristo sollte eine Behandlungsstrategie, wie z. B. die Behandlungsdauer und die Be- handlungsziele sowie ein Plan für das Be- handlungsende gemeinsam mit dem Patien- ten und in Übereinstimmung mit den Leit- linien zum Schmerzmanagement vereinbart werden. Während der Behandlung sollte ein häufiger Kontakt zwischen Arzt und Patient stattfinden, um die Notwendigkeit einer fort- gesetzten Behandlung zu beurteilen, die Be- endigung der Behandlung in Erwägung zu ziehen und die Dosis bei Bedarf anzupas- sen. Wenn ein Patient die Behandlung mit Oxycodon nicht mehr benötigt, kann es ratsam sein, die Dosis allmählich zu redu- zieren, um das Auftreten von Entzugser- scheinungen zu vermeiden. Bei fehlender adäquater Schmerzkontrolle sollte die Mög- lichkeit einer Hyperalgesie, einer Toleranz und einer Progression der zugrundeliegen- den Erkrankung in Erwägung gezogen wer- den (siehe Abschnitt 4.4).

Eine Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen liegt der Packung als Do- sierhilfe bei.

Dauer der Anwendung

Oxycodon Aristo sollte nicht länger als not- wendig angewendet werden.

#### 4.3 Gegenanzeigen

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

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

- Es ist Vorsicht geboten bei der Verabreichung von Oxycodon, bei
- Patienten mit einer schweren Beeinträchtigung der Lungenfunktion,
  - Schlafapnoe-Syndrom,
  - gleichzeitiger Anwendung von anderen zentraldämpfend wirkenden Arzneimitteln (siehe unten und Abschnitt 4.5),
  - Therapie mit Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmer siehe unten und Abschnitt 4.5),
  - Opioid-Toleranz, physischer Abhängigkeit oder Entzugsscheinungen (siehe unten),
  - psychischer Abhängigkeit (Arzneimittelsucht), Missbrauchsprofil und Vorgeschichte von Drogen- und/oder Alkoholmissbrauch (siehe unten),
  - geschwächten älteren Patienten,
  - Kopfverletzungen, Hirnverletzungen (intrakranielle Läsionen) oder erhöhtem Hirndruck,
  - Bewusstseinsstörungen unklaren Ursprungs,
  - Hypotonie,
  - Hypovolämie,
  - Epilepsie oder Prädisposition zu Krampfanfällen,
  - Pankreatitis,
  - obstruktiven und entzündlichen Darmerkrankungen,
  - Patienten mit einer Beeinträchtigung der Leber- oder Nierenfunktion,
  - Patienten mit Myxödem,
  - Hypothyreose,
  - Addisonscher Krankheit,
  - Prostatahypertrophie,
  - Alkoholismus,
  - Intoxikations-Pschose,
  - Delirium tremens,
  - Obstipation,
  - Erkrankung der Gallenwege.

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

##### Atemdepression

Eine Atemdepression ist die bedeutsamste Gefährdung einer Opioid-Überdosierung.

##### Schlafbezogene Atemstörungen

Opiode können schlafbezogene Atemstörungen, einschließlich zentraler Schlafapnoe und schlafbezogener Hypoxämie, verursachen. Die Anwendung von Opioiden geht mit einer dosisabhängigen Erhöhung des Risikos für eine zentrale Schlafapnoe einher. Bei Patienten mit zentraler Schlafapnoe sollte eine Verringerung der Opioidgesamt-dosis in Betracht gezogen 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).

##### MAO-Hemmer

Oxycodon Aristo muss mit Vorsicht bei Patienten verabreicht werden, die MAO-Hemmer einnehmen oder die innerhalb der letzten zwei Wochen MAO-Hemmer erhalten haben.

##### Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

Bei wiederholter Anwendung von Opioiden wie Oxycodon können sich eine Toleranz und eine körperliche und/oder psychische Abhängigkeit entwickeln.

Die wiederholte Anwendung von Oxycodon Aristo kann zu einer Opioidgebrauchsstörung (Opioid Use Disorder, OUD) führen. Eine höhere Dosis und längere Dauer der Opioidbehandlung kann das Risiko erhöhen, eine Opioidgebrauchsstörung zu entwickeln. Missbrauch oder absichtliche Falschanwendung von Oxycodon Aristo kann Überdosierung und/oder Tod zur Folge haben. Das Risiko für die Entwicklung einer Opioidgebrauchsstörung ist erhöht bei Patienten mit Substanzgebrauchsstörungen (einschließlich Alkoholgebrauchsstörung) in der persönlichen oder familiären (Eltern oder Geschwister) Vorgeschichte, bei Rauchern oder bei Patienten mit anderen psychischen Erkrankungen (z. B. Major Depression, Angststörungen und Persönlichkeitsstörungen) in der Anamnese.

Vor Beginn der Behandlung mit Oxycodon Aristo und während der Behandlung sollten die Behandlungsziele und ein Plan für die Beendigung der Behandlung mit dem Patienten vereinbart werden (siehe Abschnitt 4.2). Vor und während der Behandlung sollte der Patient auch über die Risiken und Anzeichen einer Opioidgebrauchsstörung aufgeklärt werden. Den Patienten sollte geraten werden, sich bei Auftreten dieser Anzeichen mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen.

Die Patienten müssen auf Anzeichen eines Suchtverhaltens (drug-seeking behaviour) überwacht werden (z. B. zu frühes Nachfragen nach Folgerezepten). Hierzu gehört auch die Überprüfung der gleichzeitigen Anwendung von Opioiden und psychoaktiven

Arzneimitteln (wie Benzodiazepinen). Bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Opioidgebrauchsstörung sollte die Konsultation eines Suchtspezialisten in Betracht gezogen werden.

Bei abrupter Beendigung der Therapie 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. Entzugsscheinungen können Gähnen, Mydriasis, Tränenfluss, Rhinorrhoe, Tremor, Hyperhidrosis, Angstzustände, Unruhe, Krampfanfälle, Schlaflosigkeit oder Myalgie einschließen.

Opiode sind weder Mittel der ersten Wahl bei chronischen, nicht mit Krebs in Verbindung stehenden Schmerzen, noch werden sie als einzige Behandlung empfohlen. Opiode sollten als Teil eines umfassenden Behandlungsprogramms eingesetzt werden, das andere Medikamente und Behandlungsmodalitäten einschließt. Patienten mit chronischen, nicht mit Krebs in Verbindung stehenden Schmerzen sollten auf Abhängigkeitsentwicklung und Missbrauch überwacht werden. In Übereinstimmung mit den Schmerzrichtlinien ist regelmäßig zu überprüfen, ob die Behandlungsziele erreicht werden. Die Dosierung ist gegebenenfalls anzupassen sowie über die Fortsetzung bzw. Beendigung der Therapie zu entscheiden.

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.

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

Opiode wie Oxycodonhydrochlorid können die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden- oder Gonaden-Achsen beeinflussen. Zu den möglichen Veränderungen zählen ein Anstieg des Prolaktins im Serum und eine Abnahme von Cortisol 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 Ereignissen führen.

#### Dopinghinweis

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 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen

Gelborange S (E 110) kann allergische Reaktionen hervorrufen.

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

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

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

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) dämpfen, zählen unter anderem andere Opiode, Gabapentinoide wie z. B. Pregabalin, Anxiolytika, Hypnotika und Sedativa (einschließlich Benzodiazepinen), Antipsychotika, Antidepressiva, Phenothiazine und Alkohol.

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

Die gleichzeitige Gabe von Oxycodon und Arzneimitteln mit serotonerger Wirkung, wie z. B. selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRI), kann ein Serotonin-Syndrom verursachen. Die Symptome eines Serotonin-Syndroms können unter anderem Veränderungen des Gemütszustands (z. B. Agitiertheit, Halluzinationen, Koma), autonome Instabilität (z. B. Tachykardie, labiler Blutdruck, Hyperthermie), neuromuskuläre Störungen (z. B. Hyperreflexie, Koordinationsmangel, Rigidität) und/oder den Gastrointestinaltrakt betreffende Symptome (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö) verursachen. Oxycodon sollte bei Patienten, die diese Arzneimittel einnehmen, mit Vorsicht angewendet und die Dosierung möglicherweise reduziert werden.

Arzneimittel mit anticholinergischer Wirkung (z. B. Psychopharmaka, trizyklische Antidepressiva, Antihistaminika, Antiemetika, Muskelrelaxantien, Arzneimittel bei Morbus Parkinson) können anticholinergische Nebenwir-

kungen 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 (siehe Abschnitt 4.4).

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 2x 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 3x 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 3x 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 1x 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 und Jugendliche

Studien zur Erfassung von 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 zur 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

Zum Einfluss von Oxycodon auf die Fertilität beim Menschen liegen keine ausreichenden Daten vor. 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 Präparatwechsel sowie beim Zusammenwirken von Oxycodon Aristo mit anderen ZNS-dämpfenden Substanzen zu erwarten.

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

### **4.8 Nebenwirkungen**

Aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften kann Oxycodon Atemdepression,

Miosis, Krämpfe der Bronchialmuskeln und Krämpfe der glatten Muskulatur hervorrufen sowie den Hustenreflex dämpfen.

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

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

Bei dafür anfälligen Patienten können Opiode schwere Blutdruckabfälle hervorrufen.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1000$  bis  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10000$  bis  $< 1/1000$ ); sehr selten ( $< 1/10000$ ); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

#### Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Selten: Herpes simplex

#### Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen

Nicht bekannt: anaphylaktische Reaktionen, anaphylaktoide Reaktionen

#### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Appetitabnahme bis zum Appetitverlust

Gelegentlich: Dehydratation  
Selten: Appetitsteigerung

#### Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Angstzustände, Verwirrheitszustände, Depressionen, verminderte Aktivität, Unruhe, psychomotorische Hyperaktivität, Nervosität, Schlaflosigkeit, Denkstörungen

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

Nicht bekannt: Aggressionen

#### Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Somnolenz, Sedierung, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen

Häufig: Tremor, Lethargie

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

Nicht bekannt: Hyperalgesie

#### Augenerkrankungen

Gelegentlich: Sehstörungen, Miosis

#### Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Hörstörungen, Vertigo

#### Herzkrankungen

Gelegentlich: Tachykardie, Palpitationen (als Symptom eines Entzugssyndroms)

#### Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Vasodilatation  
Selten: erniedrigter Blutdruck, Orthostase-Syndrom

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

Häufig: Dyspnoe  
Gelegentlich: Atemdepression, Dyspnoe, Husten

Nicht bekannt: Zentrales Schlafapnoe-Syndrom

#### 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 Unterhautgewebes

Sehr häufig: Pruritus

Häufig: Hautreaktion/Hautausschlag, Hyperhidrosis

Gelegentlich: trockene Haut  
Selten: Urtikaria

#### Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: Dysurie, Harndrang

Gelegentlich: Harnretention

#### Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: Erektionsstörungen, Hypogonadismus

Nicht bekannt: Amenorrhoe

#### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Asthenie, Ermüdung

Gelegentlich: Schüttelfrost, Arzneimittelentzugssyndrom, Schmerzen (z. B. Brustkorbschmerzen), Unwohlsein, Ödeme, periphere Ödeme, Toleranzentwicklung, Durst

Selten: Gewichts- oder -abnahme

Nicht bekannt: Arzneimittelentzugssyndrom bei Neugeborenen

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

Gelegentlich: Verletzungen durch Unfälle

#### Arzneimittelabhängigkeit

Die wiederholte Anwendung von Oxycodon Aristo kann, selbst in therapeutischen Dosen, zu einer Arzneimittelabhängigkeit führen. Das Risiko für eine Arzneimittelabhängigkeit kann je nach individuellen Risikofaktoren des Patienten, Dosierung und Dauer

der Opioidbehandlung variieren (siehe Abschnitt 4.4).

#### **Kinder und Jugendliche**

Häufigkeit, Art und Schweregrad von Nebenwirkungen bei Patienten unter 12 Jahren werden voraussichtlich nicht von denen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren abweichen.

Für Neugeborene von Müttern, die Oxycodon erhalten, 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 der Intoxikation

Eine akute Überdosierung von Oxycodon kann zu Atemdepression, Somnolenz bis hin zum Stupor oder Koma, verminderter Spannung der Skelettmuskulatur, Miosis, Bradykardie, Hypotonie, Lungenödem, Kreislaufversagen und zum Tod führen. Toxische Leukenzephalopathie wurde bei Überdosierung von Oxycodon beobachtet.

##### Therapie von Intoxikationen

Die Atemwege müssen freigehalten werden. Reine Opioid-Antagonisten wie Naloxon sind spezifische Gegenmittel zur Behandlung der Symptome einer Opioid-Überdosierung. Andere unterstützende Maßnahmen sollten nach Bedarf eingesetzt werden.

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

Siehe Abschnitt 4.4

#### Gastrointestinales System

Opiode 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 aufgrund 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 schnellfreisetzungsfähigen 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 Nüchterngabe 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 38–45 %; eine Eliminationshalbwertszeit von 4 bis 6 Stunden und eine Gesamtplasmaplaclearance von 0,8 l/min.

### Biotransformation

Oxycodon wird im Darm und in der Leber über CYP3A4 und CYP2D6 zu Noroxycodon, Oxymorphon und Noroxymorphon verstoffwechselt, die anschließend glukuronidiert werden. Es wird angenommen, dass keiner dieser Metaboliten wesentlich zur schmerzstillenden Wirkung von Oxycodon beiträgt.

*In-vitro*-Studien deuten darauf hin, dass therapeutische Dosen von Cimetidin die Entstehung von Noroxycodon wahrscheinlich nicht wesentlich beeinflussen. Chinidin verringert beim Menschen die Produktion von Oxymorphon, wobei jedoch die Pharmakodynamik von Oxycodon im Wesentlichen unbeeinflusst bleibt. Der Beitrag der Stoffwechselprodukte zum pharmakodynamischen Gesamteffekt ist unbedeutend.

### Elimination

Oxycodon und seine Stoffwechselprodukte werden sowohl mit dem Urin als auch mit dem Stuhl ausgeschieden. Oxycodon tritt in die Plazenta über und lässt sich in der Muttermilch nachweisen. Frauen haben unter Berücksichtigung des jeweiligen Körpergewichtes im Durchschnitt eine um 25 % höhere Plasmakonzentration als Männer.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

### Reproduktions- und Entwicklungstoxikologie

Oxycodon hatte bei männlichen und weiblichen Ratten in Dosierungen von bis zu 8 mg/kg/Tag keinen Effekt auf die Fertilität oder die frühe embryonale Entwicklung. Ebenso induzierte Oxycodon in Dosierungen von bis zu 8 mg/kg/Tag bei Ratten und von bis zu 125 mg/kg/Tag bei Kaninchen keine Fehlbildungen. Dosisbedingte Erhöhungen der Entwicklungsvariationen (erhöhte Inzidenz von zusätzlichen (27) präsakralen Wirbeln und zusätzlichen Rippenpaaren) wurden bei Kaninchen beobachtet, wenn die Daten für einzelne Föten analysiert wurden. Wenn jedoch dieselben Daten wurfbegogen anstatt zu einzelnen Föten analysiert wurden, gab es keinen dosisbedingten Anstieg der Entwicklungsvariationen, obwohl die Häufigkeit zusätzlicher präsakraler Wirbel in der 125 mg/kg/Tag-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant höher blieb. Da dieser Dosierungsbereich mit schweren pharmakotoxischen Effekten bei schwangeren Tieren verbunden war, können die fetalen Befunde eine sekundäre Folge einer schweren mütterlichen Toxizität gewesen sein.

In einer prä- und postnatalen Entwicklungsstudie bei Ratten wurden das mütterliche

Körpergewicht und die Parameter der Nahrungsaufnahme für Dosierungen höher als 2 mg/kg/Tag im Vergleich zur Kontrollgruppe reduziert. Die Körpergewichte waren in der F<sub>1</sub>-Generation von mütterlichen Ratten der 6 mg/kg/Tag-Dosisgruppe niedriger. Es gab keine Auswirkungen auf physische, reflexologische oder sensorische Entwicklungsparameter oder auf Verhaltens- und Reproduktionskennzahlen bei den F<sub>1</sub>-Jungtieren (der NOEL der F<sub>1</sub>-Jungtiere betrug 2 mg/kg/Tag basierend auf Körpergewichtseffekten, die bei 6 mg/kg/Tag beobachtet wurden).

Es gab bei keiner Studien-Dosis Auswirkungen auf die F<sub>2</sub>-Generation.

### Genotoxizität

Die Ergebnisse von In-vitro- und In-vivo-Studien deuten darauf hin, dass das genotoxische Risiko von Oxycodon für den Menschen minimal ist oder bei den systemischen Oxycodon-Konzentrationen, die therapeutisch erreicht werden, nicht vorhanden ist. Oxycodon war in einem bakteriellen Mutagenitätstest oder in einem In-vivo-Micronucleus-Test in der Maus nicht genotoxisch. Oxycodon produzierte eine positive Reaktion im In-vitro Maus-Lymphomtest bei metabolischer Rattenleber-S9-Aktivierung bei Dosierungen von mehr als 25 µg/ml. Zwei In-vitro-Chromosomenaberrationstests mit menschlichen Lymphozyten wurden durchgeführt. Im ersten Test war Oxycodon ohne Stoffwechselaktivierung negativ, aber mit S9-Stoffwechselaktivierung zum 24-Stunden-Zeitpunkt positiv, aber nicht 48 Stunden nach Exposition. Im zweiten Assay zeigte Oxycodon bei keiner Konzentration und zu keinem Zeitpunkt Klastogenizität, weder mit noch ohne metabolische Aktivierung.

### Kanzerogenität

Die Kanzerogenität wurde in einer 2-jährigen Studie mit oraler Sondenapplikation an Sprague-Dawley-Ratten untersucht. Oxycodon erhöhte die Tumorzinzidenz bei männlichen und weiblichen Ratten in Dosen bis zu 6 mg/kg/Tag nicht. Die Dosen wurden durch Opioid-bedingte pharmakologische Wirkungen von Oxycodon begrenzt.

## 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 oder eine Doppelpackung mit zwei 50-ml-Flaschen möglich.

Die Bündelung enthält eine Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen mit 0,1-ml-Graduierung und einen Flaschenadapter zu 100 ml Lösung zum Einnehmen pro Packung.

Die Doppelpackung enthält zwei Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen mit 0,1-ml-Graduierung und zwei Flaschenadapter.

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/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:  
 26. April 2017

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
 06. April 2021

#### 10. STAND DER INFORMATION

02/2023

#### 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin