

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Oxycodon-HCl Krugmann® akut 5 mg Hartkapseln
 Oxycodon-HCl Krugmann® akut 10 mg Hartkapseln
 Oxycodon-HCl Krugmann® akut 20 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Oxycodon-HCl Krugmann akut 5 mg
 1 Hartkapsel enthält 5 mg Oxycodonhydrochlorid entsprechend 4,5 mg Oxycodon.

Oxycodon-HCl Krugmann akut 10 mg
 1 Hartkapsel enthält 10 mg Oxycodonhydrochlorid entsprechend 9 mg Oxycodon.

Oxycodon-HCl Krugmann akut 20 mg
 1 Hartkapsel enthält 20 mg Oxycodonhydrochlorid entsprechend 18 mg Oxycodon.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
 Oxycodon-HCl Krugmann akut 5 mg enthält Gelborange S (E 110). Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Oxycodon-HCl Krugmann akut 5 mg sind orange/beige Hartkapseln, beschriftet mit „ONR 5“.

Oxycodon-HCl Krugmann akut 10 mg sind weiß/beige Hartkapseln, beschriftet mit „ONR 10“.

Oxycodon-HCl Krugmann akut 20 mg sind pink/beige Hartkapseln, beschriftet mit „ONR 20“.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Oxycodon-HCl Krugmann akut wird bei Erwachsenen zur Behandlung von mittelstarken bis starken Schmerzen verwendet.

Oxycodon-HCl Krugmann akut wird bei Jugendlichen (ab 12 Jahren und älter) zur Behandlung von starken Schmerzen, die nur mit Opioid-Analgetika ausreichend behandelt werden können, verwendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

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

Dosierung

Die Dosierung soll an die Schmerzintensität und an die individuelle Empfindlichkeit des Patienten angepasst werden. Die richtige Dosierung für den einzelnen Patienten ist die niedrigste Dosis, die die Schmerzen

ausreichend kontrolliert und keine oder erträgliche Nebenwirkungen hat.

Wird eine Opioidformulierung mit sofortiger Wirkstofffreisetzung als Bedarfsmedikation zusätzlich zu einem Retard-Präparat verwendet, könnte die Notwendigkeit von mehr als zwei „Bedarfsmedikationen“ pro Tag ein Hinweis darauf sein, dass eine Dosiserhöhung des Retard-Präparates erforderlich ist.

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

Soweit nicht anders verordnet, gelten folgende allgemeine Dosierungsempfehlungen:

Erwachsene

Dosiseinstellung:

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

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

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

Behandlung von Durchbruchschmerzen:

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

Kinder und Jugendliche

Opiode dürfen nur bei geeigneten Indikationen eingesetzt und von einem Facharzt verschrieben werden, der Erfahrung in der Behandlung starker Schmerzen bei Kindern hat, wobei die Vorteile und Risiken sorgfältig abzuwägen sind.

Jugendliche (ab 12 Jahren und älter)

Die übliche Anfangsdosis für Opioid-naive Patienten oder Patienten mit starken Schmerzen, die nicht durch schwächere Opiode kontrolliert werden können, beträgt

5 mg Oxycodonhydrochlorid alle 6 Stunden.

Die Dosis sollte dann sorgfältig, falls notwendig täglich, bis zum Erreichen einer ausreichenden Schmerzlinderung titriert werden.

Während dieses Vorgangs kann das Dosierungsintervall von Oxycodon-HCl Krugmann akut bei Bedarf auf 4 Stunden verkürzt werden. Oxycodon-HCl Krugmann akut sollte jedoch nicht öfter als 6-mal täglich eingenommen werden.

Patienten, die bereits Opiode erhalten haben, können unter Berücksichtigung ihrer Opioid-Erfahrungen mit einer höheren Dosierung beginnen.

Kinder unter 12 Jahren

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Oxycodon bei Kindern unter 12 Jahren ist noch nicht erwiesen.

Es sind keine Daten verfügbar.

Ältere Patienten

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

Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion

Der Therapiebeginn sollte bei diesen Patienten einem konservativen Ansatz folgen. Die empfohlene Anfangsdosis für Erwachsene sollte um 50 % reduziert werden und jeder Patient sollte entsprechend seiner klinischen Situation bis zu einer ausreichenden Schmerzkontrolle titriert werden. Daher kann es sein, dass die niedrigste in dieser Fachinformation empfohlene Dosierung von 5 mg Oxycodonhydrochlorid alle 6 Stunden nicht als Anfangsdosis geeignet ist.

Andere Risikopatienten

Bei Opioid-naiven Patienten mit geringem Körpergewicht oder langsamer Metabolisierung von Arzneimitteln, ist die empfohlene Anfangsdosis auf die Hälfte der normalerweise empfohlenen Anfangsdosis für Erwachsene zu reduzieren. Daher kann es sein, dass die niedrigste in dieser Fachinformation empfohlene Dosierung von 5 mg Oxycodonhydrochlorid alle 6 Stunden nicht als Anfangsdosis geeignet ist.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Bei Anwendung von Oxycodon-HCl Krugmann akut zur Dosiseinstellung sollte die Einnahme nach einem festen Zeitschema (z. B. alle 6 Stunden) erfolgen. Bei Anwendung von Oxycodon-HCl Krugmann akut zur Behandlung von Durchbruchschmerzen sollte die Einnahme nach Bedarf erfolgen.

Oxycodon-HCl Krugmann akut kann entweder zu den Mahlzeiten oder unabhängig davon mit ausreichend Flüssigkeit geschluckt werden.

Oxycodon-HCl Krugmann akut soll nicht mit einem alkoholhaltigen Getränk eingenommen werden.

Behandlungsdauer:

Oxycodon-HCl Krugmann akut sollte nicht länger als unbedingt notwendig eingenommen werden. Siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

men für die Anwendung bezüglich der Notwendigkeit einer sorgfältigen Überwachung auf die Entwicklung von Abhängigkeit und Missbrauch.

Nach bzw. während einer Dosiseinstellung sollte so früh wie möglich auf die 2 × tägliche Gabe eines retardierten Oxycodon-Präparats umgestellt werden.

Behandlungsziele und Beendigung der Behandlung

Vor Beginn der Behandlung mit Oxycodon-HCl Krugmann akut sollte eine Behandlungsstrategie, wie z. B. die Behandlungsdauer und die Behandlungsziele sowie ein Plan für das Behandlungsende gemeinsam mit dem Patienten und in Übereinstimmung mit den Leitlinien zum Schmerzmanagement vereinbart werden. Während der Behandlung sollte ein häufiger Kontakt zwischen Arzt und Patient stattfinden, um die Notwendigkeit einer fortgesetzten Behandlung zu beurteilen, die Beendigung der Behandlung in Erwägung zu ziehen und die Dosis bei Bedarf anzupassen. Wenn ein Patient die Behandlung mit Oxycodon nicht mehr benötigt, kann es ratsam sein, die Dosis allmählich zu reduzieren, um das Auftreten von Entzugerscheinungen zu vermeiden. Bei fehlender adäquater Schmerzkontrolle sollte die Möglichkeit einer Hyperalgesie, einer Toleranz und einer Progression der zugrundeliegenden Erkrankung in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Oxycodon bei:

- älteren oder geschwächten Patienten
- folgenden bestehenden Erkrankungen:
 - 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 Entzugerscheinungen (siehe unten)
- psychischer Abhängigkeit (Arzneimittelsucht), Missbrauchsprofil und Vorgeschichte von Drogen- und/oder Alkoholmissbrauch (siehe unten)
- Kopfverletzungen, Hirnverletzungen (intrakranielle Läsionen) oder erhöhtem Hirndruck, Bewusstseinsstörungen unklaren Ursprungs
- Hypotonie
- Hypovolämie

- Epilepsie oder Prädisposition zu Krampfanfällen
- Pankreatitis
- obstruktiven und entzündlichen Darm-erkrankungen
- einer Beeinträchtigung der Leber- oder Nierenfunktion
- Myxödem
- Hypothyreose
- Addisonscher Krankheit
- Prostatahypertrophie
- Alkoholismus
- Intoxikations-Psychose
- Delirium tremens, bekannter Opioid-abhängigkeit
- Obstipation
- Erkrankung der Gallenwege

Bei Auftreten von oder Verdacht auf paralytischen Ileus sollte Oxycodon-HCl Krugmann akut 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. Opiode können auch eine Verschlimmerung einer bereits bestehenden Schlafapnoe verursachen (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit zentraler Schlafapnoe sollte eine Verringerung der Opioidgesamt-dosis in Betracht gezogen werden.

Risiko bei gleichzeitiger Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln:

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden, einschließlich Oxycodon, mit Arzneimitteln mit sedierenden Eigenschaften wie z. B. Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma oder zu einem tödlichen Ausgang führen. Aufgrund dieser Risiken sollten Oxycodon-HCl Krugmann akut und Benzodiazepine nur dann gleichzeitig verschrieben werden, wenn für den Patienten keine alternativen Behandlungsoptionen angemessen sind.

Sollte entschieden werden, Oxycodon-HCl Krugmann akut zusammen mit sedierenden Arzneimitteln zu verordnen, müssen die niedrigste wirksame Dosis und die kürzest mögliche Dauer der Behandlung gewählt werden. Die Patienten müssen engmaschig hinsichtlich Zeichen und Symptomen von Atemdepression und Sedierung beobachtet werden. Diesbezüglich wird sehr empfohlen, bei Patienten selbst und den diese betreuenden Personen ein Bewusstsein für derartige Symptome zu schaffen (siehe Abschnitt 4.5).

MAO-Hemmer

Oxycodon-HCl Krugmann akut 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/oder eine psychische Abhängigkeit entwickeln.

Die wiederholte Anwendung von Oxycodon-HCl Krugmann akut kann zu einer Opioidgebrauchsstörung führen. Eine höhere Dosis und längere Dauer der Opioidbehandlung kann das Risiko erhöhen, eine Opioidgebrauchsstörung zu entwickeln. Missbrauch oder absichtliche Falschanwendung von Oxycodon-HCl Krugmann akut 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-HCl Krugmann akut 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.

Toleranzentwicklung und Entzug

Bei chronischer Anwendung von Oxycodon-HCl Krugmann akut kann es zu einer Toleranzentwicklung kommen, die es nötig macht, höhere Dosen zum Erzielen des erwünschten analgetischen Effektes zu verabreichen. Die längerfristige Anwendung von Oxycodon-HCl Krugmann akut kann zu physischer Abhängigkeit führen. Bei abrupter Beendigung der Therapie kann ein Entzugssyndrom auftreten. Wenn die Therapie mit Oxycodon nicht mehr länger erforderlich ist, kann es ratsam sein, die Tagesdosis allmählich zu reduzieren, um das Auftreten der Symptome eines Entzugssyndroms zu vermeiden.

Entzugssymptome können Gähnen, Mydriasis, Tränenfluss, Rhinorrhoe, Tremor, Hyperhidrosis, Angst, Unruhe, Krampfanfälle, Schlaflosigkeit oder Myalgie einschließen.

Opiode sind kein Mittel der ersten Wahl bei chronischen, nicht mit Krebs in Verbindung stehenden Schmerzen und werden nicht als alleinige Behandlung empfohlen. Opiode sollten als Teil eines umfassenden Behandlungsprogramms eingesetzt werden, das auch andere Medikamente und Be-

handlungsmethoden umfasst. Patienten mit chronischen, nicht mit Krebs in Verbindung stehenden Schmerzen sollten auf Abhängigkeitsentwicklung und Missbrauch untersucht und überwacht werden.

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

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

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

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

Oxycodon-HCl Krugmann akut ist präoperativ und während der ersten 12-24 Stunden postoperativ nur mit Vorsicht anzuwenden. In Abhängigkeit von Art und Umfang des chirurgischen Eingriffs, dem gewählten Anästhesieverfahren, der sonstigen Begleitmedikation, sowie vom individuellen Zustand des Patienten, ist der Zeitpunkt des postoperativen Einsatzes von Oxycodon-HCl Krugmann akut nach sorgfältiger Abwägung von Nutzen und Risiko im Einzelfall festzulegen.

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

Oxycodon-HCl Krugmann akut ist ausschließlich zum Einnehmen vorgesehen. Eine missbräuchliche parenterale Verabreichung von nicht für die parenterale Verabreichung zugelassenen Darreichungsformen kann zu schwerwiegenden, potenziell letalen, Nebenwirkungen führen.

Die Anwendung von Oxycodon-HCl Krugmann akut kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von Oxycodon-HCl Krugmann akut als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

Oxycodon-HCl Krugmann akut enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Kapsel d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden und sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln kann aufgrund additiver zentraldämpfender Effekte zu einem erhöhten Risiko von Sedierung, Atemdepression, Koma sowie zu einem tödlichen Ausgang führen. Zentral dämpfend wirkende Substanzen können z. B. sein: andere Opioide, Gabapentinoide wie z. B. Pregabalin, Anxiolytika, Hypnotika und Sedativa (einschließlich Benzodiazepinen), Antipsychotika/Neuroleptika (einschließlich Phenothiazinen), Antidepressiva und Alkohol.

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

Die gleichzeitige Gabe von Oxycodon und Arzneimitteln mit serotonerger Wirkung, wie z. B. selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (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. trizyklische Antidepressiva, Psychopharmaka, Antihistaminika, Antiemetika, Muskelrelaxantien, Arzneimittel bei Morbus Parkinson) können anticholinerge Nebenwirkungen von Oxycodon verstärken, wie z. B. Verstopfung, Mundtrockenheit oder Störungen beim Wasserlassen.

Eine Therapie mit MAO-Hemmern (zeitgleich oder innerhalb der letzten 14 Tage) ist zu vermeiden.

In Einzelfällen wurde eine klinisch relevante Abnahme oder Zunahme der International Normalized Ratio (INR) bei gleichzeitiger Einnahme von Oxycodon und Cumarin-Antikoagulantien beobachtet.

Oxycodon wird hauptsächlich über 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, 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 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 und Johanniskraut, können den Abbau von Oxycodon beschleunigen und die Clearance von Oxycodon erhöhen, was zu einer Abnahme der Plasmakonzentrationen von Oxycodon führen könnte. Eine Anpassung der Dosis von Oxycodon kann erforderlich sein.

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

- Die Gabe von Johanniskraut, einem CYP3A4-Induktor, über 15 Tage 3 × täglich 300 mg reduzierte die AUC von oral appliziertem Oxycodon um durchschnittlich etwa 50 % (Spannbreite von 37 bis 57 %).
- Die Gabe von Rifampicin, einem 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 und Chinidin können zu einer verminderten Clearance von Oxycodon führen, was einen Anstieg der Plasmakonzentrationen von Oxycodon verursachen könnte.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

Schwangerschaft

Es liegen begrenzte Daten zur Anwendung von Oxycodon bei Schwangeren vor. Neugeborene von Müttern, die in den letzten 3 bis 4 Wochen vor der Geburt Opioide erhalten haben, sollten hinsichtlich einer Atemdepression überwacht werden. Bei Neuge-

borenen von Müttern, die mit Oxycodon behandelt werden, können Entzugserscheinungen beobachtet werden.

Stillzeit

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

Fertilität

Es liegen keine ausreichenden Daten der Wirkung von Oxycodon in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität beim Menschen 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-HCl Krugmann akut kann die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, beeinträchtigen. Dies ist insbesondere zu Beginn einer Therapie mit Oxycodon-HCl Krugmann akut, nach Dosiserhöhung oder Präparatwechsel sowie beim Zusammenwirken von Oxycodon-HCl Krugmann akut mit Alkohol oder anderen ZNS-dämpfenden Substanzen zu erwarten.

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

4.8 Nebenwirkungen

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

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

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

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

- Sehr häufig ≥ 1/10
- Häufig ≥ 1/100 bis < 1/10
- Gelegentlich ≥ 1/1.000 bis < 1/100
- Selten ≥ 1/10.000 bis < 1/1.000
- Sehr selten < 1/10.000
- Nicht bekannt Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Selten: Herpes Simplex

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen

Nicht bekannt: anaphylaktische Reaktionen, anaphylaktoide Reaktionen

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Appetitabnahme bis zum Appetitverlust
Gelegentlich: Dehydratation
Selten: Appetitsteigerung

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Angst, Verwirrheitszustände, Depressionen, verminderte Aktivität, Unruhe, psychomotorische Hyperaktivität, Nervosität, Schlaflosigkeit, Denkstörungen
Gelegentlich: Agitiertheit, Affektlabilität, euphorische Stimmung, Wahrnehmungsstörungen (z. B. Halluzinationen, Derealisation), verminderte Libido, Arzneimittelabhängigkeit (siehe Abschnitt 4.4)
Nicht bekannt: Aggressionen

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Somnolenz, Sedierung, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen
Häufig: Tremor, Lethargie
Gelegentlich: Amnesie, Konvulsionen (insbesondere bei Personen mit Epilepsie oder Prädisposition zu Krampfanfällen), Konzentrationsstörungen, Migräne, erhöhter Muskeltonus, unwillkürliche Muskelkontraktionen, Hypoästhesie, Koordinationsstörungen, Sprechstörungen, Synkope, Parästhesien, Geschmackstörungen
Nicht bekannt: Hyperalgesie

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Sehstörungen, Miosis

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Hörstörungen, Vertigo

Herzkrankungen

Gelegentlich: Tachykardie, Palpitationen (als Symptom eines Entzugssyndroms)

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Vasodilatation
Selten: erniedrigter Blutdruck, Orthostasesyndrom

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Dyspnoe
Gelegentlich: Atemdepression, Dysphonie, Husten
Nicht bekannt: Zentrales Schlafapnoe-Syndrom

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Obstipation, Erbrechen, Übelkeit
Häufig: Abdominalschmerzen, Diarrhoe, Mundtrockenheit, Schluckauf, Dyspepsie
Gelegentlich: Mundulzerationen, Stomatitis, Dysphagie, Flatulenz, Aufstoßen, Ileus
Selten: Melaena, Zahnerkrankungen, Zahnfleischbluten
Nicht bekannt: Karies

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Erhöhung leberspezifischer Enzyme
Nicht bekannt: Cholestase, Gallenkolik

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig: Pruritus
Häufig: Hautreaktionen/Hautausschlag, Hyperhidrosis
Gelegentlich: trockene Haut
Selten: Urtikaria

Erkrankungen der Niere 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: Gewichtszu- oder -abnahme
Nicht bekannt: Arzneimittelentzugssyndrom bei Neugeborenen

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

Gelegentlich: Verletzungen durch Unfälle

Arzneimittelabhängigkeit

Die wiederholte Anwendung von Oxycodon-HCl Krugmann akut 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 Jugendlichen (12 bis 18 Jahre) scheinen ähnlich zu sein wie bei Erwachsenen (siehe Abschnitt 5.1).

Nur bei der Wirkstärke 5 mg:

Gelborange S (E 110) kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Intoxikation

Eine akute Überdosierung von Oxycodon kann zu Atemdepression, Somnolenz bis hin zum Stupor oder Koma, verminderter Spannung der Skelettmuskulatur, Miosis,

Bradykardie, erniedrigtem Blutdruck, Lungenödem, Kreislaufversagen und zum Tod führen.

Toxische Leukoenzephalopathie 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.

Opioid-Antagonisten: 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 Dextrose-Lösung (entsprechend 0,004 mg Naloxon/ml) ist ebenfalls möglich. Dabei soll die Infusionsgeschwindigkeit auf die zuvor verabreichten Bolus-Dosierungen und das Ansprechen des Patienten abgestimmt sein.

Andere unterstützende Maßnahmen: 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 Elektrolyt-haushalt sollte aufrechterhalten werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Oxycodon hat eine Affinität zu μ -, κ - und δ -Opioid-Rezeptoren in Gehirn, Rückenmark und peripheren Organen. Oxycodon wirkt an diesen Rezeptoren als Opioid-Agonist ohne antagonistischen Effekt. Die therapeutische Wirkung ist vorwiegend analgetisch und sedierend.

Endokrines System

Bezüglich der Wirkung von Opioiden auf das endokrine System siehe Abschnitt 4.4.

Gastrointestinales System

Opiode können zu Krämpfen des Oddi Sphinkter führen.

Kinder und Jugendliche

Insgesamt zeigen die mit Oxycodon in klinischen, pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Studien gewonnenen Sicherheitsdaten, dass Oxycodon bei pädiatrischen Patienten im Allgemeinen gut verträglich ist, wobei auftretende Nebenwirkungen hauptsächlich das Magen-Darm-System und das Nervensystem betreffen. Die gemeldeten Nebenwirkungen entsprachen dem bekannten Sicherheitsprofil von Oxycodon und anderen vergleichbar starken Opioiden (siehe Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen).

Es liegen keine Daten aus klinischen Studien zur längerfristigen Anwendung bei Kindern zwischen 12 und 18 Jahren vor.

Andere pharmakologische Effekte

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach Einnahme der Hartkapseln treten maximale Plasmakonzentrationen nach etwa 1 bis 1,5 Stunden auf. In einer Bioverfügbarkeitsstudie zu einer anderen schnellfreisetzung Oxycodonzubereitung (Lösung) war das Ausmaß der Resorption (AUC) nach Einnahme einer fettreichen Mahlzeit um ca. 20 % erhöht, während die Rate der Resorption (C_{max}) um ca. 20 % gegenüber der Nüchterngabe erniedrigt war. Klinische Konsequenzen werden nicht angenommen und spezifische Empfehlungen sind zu der Einnahme von Oxycodon-HCl Krugmann akut in Bezug auf den Zeitpunkt der Mahlzeiten nicht notwendig.

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

Verteilung

Nach Absorption wird Oxycodon im gesamten Körper verteilt. Oxycodon hat im Steady State ein Verteilungsvolumen von 2,6 l/kg und eine Plasmaproteinbindung von ca. 45 %.

Biotransformation

Oxycodon wird im Darm und in der Leber zu Noroxycodon, Oxymorphon und Noroxymorphon sowie zu mehreren Glucuronidkonjugaten verstoffwechselt, wobei CYP2D6 und CYP3A4 die größte Rolle spielen. Noroxycodon und Noroxymorphon sind die zirkulierenden Hauptmetaboliten. Noroxycodon ist ein schwacher μ -Opioid Agonist. Noroxymorphon ist ein starker μ -Opioid Agonist. Allerdings passiert Noroxymorphon die Blut-Hirn-Schranke nicht in einem signifikanten Ausmaß. Oxymorphon ist ein starker μ -Opioid Agonist, der nach Verabreichung von Oxycodon allerdings nur in sehr niedriger Konzentration vorhanden ist. 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. Separat publizierte Untersuchungen an gesunden Freiwilligen zeigten, dass die zeitgleiche Einnahme von Voriconazol (ein Enzyminhibitor) mit Oxycodon den Oxycodon-Plasmaspiegel erhöht, und dass die zeitgleiche Einnahme von Rifampicin (ein Enzyminduktor) und Oxycodon den Oxycodon-Plasmaspiegel erniedrigt. Der Beitrag der Stoffwechselprodukte zum pharmakodynamischen Gesamteffekt ist unbedeutend.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 4 bis 6 Stunden. Oxycodon und seine Stoffwechselprodukte werden sowohl mit dem Urin als auch mit dem Stuhl ausgeschieden. Oxycodon tritt in die Plazenta über und lässt sich in der Muttermilch nachweisen.

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

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

Im Vergleich zu Gesunden haben Patienten mit leichten bis schweren Leberfunktionsstörungen eine höhere Plasmakonzentration an Oxycodon und Noroxycodon sowie eine geringere Plasmakonzentration an Oxymorphon. Die Eliminationshalbwertszeit von Oxycodon kann bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen erhöht sein, was zu einer Wirkungsverstärkung führen kann.

Im Vergleich zu Gesunden haben Patienten mit leichten bis schweren Nierenfunktionsstörungen eine höhere Plasmakonzentration an Oxycodon und seinen Metaboliten. Die Eliminationshalbwertszeit von Oxycodon kann bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen erhöht sein, was zu einer Wirkungsverstärkung führen kann.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Reproduktions- und Entwicklungstoxikologie

In Studien an Ratten hatte Oxycodon keine Wirkungen auf die Fertilität und die Embryonalentwicklung. In Kaninchen wurde jedoch in Dosierungen, die maternale Toxizität hervorriefen, eine dosis-abhängige Zunahme von Entwicklungsvariationen beobachtet (Zunahme der Zahl an präsakralen Rückenwirbeln, zusätzliche Rippenpaare). In einer Studie an Ratten zur prä- und postnatalen Entwicklung zeigten sich weder Auswirkungen auf körperliche, reflexologische oder sensorische Entwicklungsparameter noch auf Verhaltens- und Reproduktionsindizes bei den F1-Jungtieren. Es gab keine Auswirkungen auf die F2-Generation.

Genotoxizität

Ungeachtet einiger *In-vitro*-Klastogenitätshinweise zeigte sich in einer Standardbatterie von *In-vitro*- (Ames-Test, Maus-Lymphomtest, Chromosomenaberrationen in humanen Lymphozyten) und *In-vivo*-Studien (Maus-Mikronucleustest) für Oxycodon insgesamt kein klinisch relevantes genotoxisches Potential.

Kanzerogenität

Die Kanzerogenität wurde in einer 2-jährigen Studie mit oraler Sondenapplikation an Sprague-Dawley-Ratten untersucht. Es wurde keine Oxycodon-erhöhte Inzidenz von Tumoren bei männlichen und weiblichen Ratten bei Oxycodon-Dosen bis zu 6 mg/kg/Tag und Plasma-Expositionen des 5-fachen der C_{max} und 1,1-fachen der AUC für menschliche Expositionen (basierend auf der üblichen Anfangsdosis von 5 mg/kg viermal täglich) beobachtet. Die Dosierung

wurde durch die pharmakologische Opioid-Wirkung von Oxycodon begrenzt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hartkapselinhalt:

Mikrokristalline Cellulose (E 460i), Magnesiumstearat

Hartkapselhülle:

Gelatine, Natriumdodecylsulfat, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172), Indigocarmin (E 132), nur bei Wirkstärke 5 mg zusätzlich: Gelborange S (E 110)

Schwarze Drucktinte:

Schellack, Eisen (II, III)-oxid (E 172), Propylenglycol

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Kindergesicherte PVC/PVDC-Blisterverpackungen mit Aluminium-Rückfolie, Packungsgrößen: 20, 50 und 100 Hartkapseln, Klinikpackung mit 100 (10 x 10) Hartkapseln

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Krugmann GmbH
De-Saint-Exupéry-Straße 10
60549 Frankfurt am Main
Telefon: (0 69) 506029-075
Telefax: (0 69) 506029-099

8. ZULASSUNGSNUMMERN

58372.00.00
58373.00.00
58374.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

24.05.2007/04.01.2013

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig
Betäubungsmittel

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt