



**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

- Oxycodon-HCl Krugmann® 5 mg Retardtabletten
- Oxycodon-HCl Krugmann® 10 mg Retardtabletten
- Oxycodon-HCl Krugmann® 20 mg Retardtabletten
- Oxycodon-HCl Krugmann® 40 mg Retardtabletten
- Oxycodon-HCl Krugmann® 80 mg Retardtabletten

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

*Oxycodon-HCl Krugmann 5 mg Retardtabletten*

1 Retardtablette enthält 5 mg Oxycodonhydrochlorid entsprechend 4,5 mg Oxycodon.

*Oxycodon-HCl Krugmann 10 mg Retardtabletten*

1 Retardtablette enthält 10 mg Oxycodonhydrochlorid entsprechend 9 mg Oxycodon.

*Oxycodon-HCl Krugmann 20 mg Retardtabletten*

1 Retardtablette enthält 20 mg Oxycodonhydrochlorid entsprechend 17,9 mg Oxycodon.

*Oxycodon-HCl Krugmann 40 mg Retardtabletten*

1 Retardtablette enthält 40 mg Oxycodonhydrochlorid entsprechend 35,9 mg Oxycodon.

*Oxycodon-HCl Krugmann 80 mg Retardtabletten*

1 Retardtablette enthält 80 mg Oxycodonhydrochlorid entsprechend 71,7 mg Oxycodon.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

*Oxycodon-HCl Krugmann 5 mg Retardtabletten*

1 Retardtablette enthält 73,4 mg Lactose.

*Oxycodon-HCl Krugmann 10 mg Retardtabletten*

1 Retardtablette enthält 65,8 mg Lactose.

*Oxycodon-HCl Krugmann 20 mg Retardtabletten*

1 Retardtablette enthält 56,3 mg Lactose.

*Oxycodon-HCl Krugmann 40 mg Retardtabletten*

1 Retardtablette enthält 33,5 mg Lactose.

*Oxycodon-HCl Krugmann 80 mg Retardtabletten*

1 Retardtablette enthält 74,6 mg Lactose

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Retardtablette

*Oxycodon-HCl Krugmann 5 mg Retardtabletten*

Oxycodon-HCl Krugmann 5 mg sind runde, hellblaue, konvexe Retardtabletten ohne Bruchrille, ungefähr 7 mm im Durchmesser, mit der Prägung "OC" und "5".

*Oxycodon-HCl Krugmann 10 mg Retardtabletten*

Oxycodon-HCl Krugmann 10 mg sind runde, weiße, konvexe Retardtabletten ohne Bruchrille, ungefähr 7 mm im Durchmesser, mit der Prägung "OC" und "10".

*Oxycodon-HCl Krugmann 20 mg Retardtabletten*

Oxycodon-HCl Krugmann 20 mg sind runde, pinkfarbene, konvexe Retardtabletten ohne Bruchrille, ungefähr 7 mm im Durchmesser, mit der Prägung "OC" und "20".

*Oxycodon-HCl Krugmann 40 mg Retardtabletten*

Oxycodon-HCl Krugmann 40 mg sind runde, gelbe, konvexe Retardtabletten ohne Bruchrille, ungefähr 7 mm im Durchmesser, mit der Prägung "OC" und "40".

*Oxycodon-HCl Krugmann 80 mg Retardtabletten*

Oxycodon-HCl Krugmann 80 mg sind runde, grüne, konvexe Retardtabletten ohne Bruchrille, ungefähr 9 mm im Durchmesser, mit der Prägung "OC" und "80".

**4. KLINISCHE ANGABEN**

**4.1 Anwendungsgebiete**

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

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

**Dosierung**

Zum Einnehmen

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.

Soweit nicht anders verschrieben, gelten für Oxycodon-HCl Krugmann folgende allgemeine Dosierungsempfehlungen:

**Erwachsene**

**Dosiseinstellung**

Die übliche Anfangsdosis für Opioid-naive Patienten oder Patienten mit starken Schmerzen, die nicht durch schwächere Opioide kontrolliert werden können, beträgt 10 mg Oxycodonhydrochlorid pro Dosis in 12-stündlichen Abständen.

Patienten, die bereits Opioide erhalten haben, können eine Oxycodon-HCl Krugmann-Therapie unter Berücksichtigung ihrer Opioid-Erfahrungen bereits mit höheren Dosierungen beginnen.

*Umstellung von Morphin auf Oxycodon*

Die Variabilität zwischen den Patienten erfordert, 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 Oxycodontherapie orales Morphin erhalten haben, sollten ihre tägliche Dosis auf der Grundlage des folgenden Verhältnisses erhalten: 10 mg orales Oxycodon entspricht 20 mg oralem Morphin.

**Dosisanpassung**

Einige Patienten, die Oxycodon-HCl Krugmann nach einem festen Zeitschema erhalten, benötigen schnellfreisetzende Analgetika als Bedarfsmedikation zur Beherrschung von Durchbruchschmerzen. Oxycodon-HCl Krugmann sind eine retardierte Formulierung und sind deshalb für die Behandlung dieser Durchbruchschmerzen nicht vorgesehen. Die Einzeldosis der Bedarfsmedikation soll 1/4 der Tagesdosis betragen und kann alle 6 Stunden verabreicht werden. Wird eine Bedarfsmedikation öfter als zweimal pro Tag benötigt, ist dies ein Anzeichen dafür, dass eine Dosiserhöhung von Oxycodon-HCl Krugmann erforderlich ist. Die Dosisanpassung sollte nicht häufiger als alle 1–2 Tage bis zum Erreichen einer stabilen 12-stündlichen Dosierung erfolgen.

Nach einer Dosiserhöhung von 10 mg auf 20 mg alle 12 Stunden ist eine Anpassung in Schritten von etwa einem Drittel der Tagesdosis durchzuführen, bis der gewünschte Effekt erreicht ist. Das Ziel ist eine patientenspezifische Dosierung, die bei 12-stündlicher Gabe eine adäquate Analgesie mit tolerierbaren Nebenwirkungen und so wenig wie möglich Bedarfsmedikation so lange ermöglicht, wie eine Schmerztherapie notwendig ist.

Obwohl die gleichmäßige Gabe (gleiche Dosis morgens und abends) nach einem festen Zeitschema (alle 12 Stunden) für die Mehrzahl der Patienten ausreichend ist, kann es für einige Patienten von Vorteil sein – in Abhängigkeit von der individuellen Schmerzsituation – die Dosis ungleich zu verteilen. Im Allgemeinen sollte die geringste analgetisch ausreichend wirksame Dosis ausgewählt werden. Bei der Behandlung von non-malignen Schmerzen sind 40 mg im Allgemeinen eine ausreichende Tagesdosis, jedoch könnten auch höhere Dosen benötigt werden. Patienten mit Tumorschmerzen benötigen im Allgemeinen Dosierungen von 80 bis 120 mg, die in Einzelfällen bis zu 400 mg gesteigert werden können.

**Dauer der Anwendung**

Oxycodon sollte nicht länger als unbedingt notwendig angewendet werden. Siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bezüglich der Notwendigkeit einer sorgfältigen Überwachung auf die Entwicklung von Abhängigkeit und Missbrauch.

**Ältere Patienten**

Bei älteren Patienten ohne klinisch manifeste Leber- oder Nierenfunktionsstörungen 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. auf eine tägliche Gesamtdosis von 10 mg oral bei Opioid-naiven 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, d. h. 10 mg, nicht als Anfangsdosis geeignet ist. In diesen Fällen können Oxycodon-HCl Krugmann 5 mg Retardtabletten angewendet 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 Anfangsdosis für Erwachsene zu reduzieren. Daher kann es sein, dass die niedrigste in dieser Fachinformation empfohlene Einzeldosis, d. h. 10 mg, nicht als Anfangsdosis geeignet ist. In diesen Fällen können Oxycodon-HCl Krugmann 5 mg Retardtabletten angewendet werden.

### 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)

Wenn eine Retard-Präparat als Erstbehandlung für Opioid-naive Patienten benötigt wird, beträgt die übliche Anfangsdosis 10 mg Oxycodonhydrochlorid pro Dosis in 12-stündlichen Abständen.

Unter Berücksichtigung der Empfehlungen für andere spezielle Bevölkerungsgruppen kann bei einigen pädiatrischen Patienten eine Anfangsdosis von 5 mg sinnvoll sein, um das Auftreten von Nebenwirkungen zu minimieren.

Patienten, die bereits Opiode erhalten haben, können unter Berücksichtigung ihrer Opioid-Erfahrungen mit einer höheren Dosierung von Oxycodon-HCl Krugmann 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.

### Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Oxycodon-HCl Krugmann Retardtabletten werden in der ermittelten Dosierung zweimal täglich nach einem festen Zeitschema eingenommen.

Die Retardtabletten werden entweder zu den Mahlzeiten oder unabhängig davon mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen. Oxycodon-HCl Krugmann Retardtabletten dürfen nicht zerbrochen, zerteilt, zerkaut oder zerrieben werden.

### Behandlungsziele und Beendigung der Behandlung

Vor Beginn der Behandlung mit Oxycodon-HCl Krugmann 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 Entzugserscheinungen 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
- 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 zentral-dämpfend 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 Entzugserscheinungen (siehe unten), psychischer Abhängigkeit (Arzneimittelsucht), Missbrauchsprofil und Vorgeschichte von Drogen- und/oder Alkoholmissbrauch (siehe unten), bei 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, bei Patienten mit einer Beeinträchtigung der Leber- oder Nierenfunktion, bei Patienten mit Myxödem, Hypothyreose, Addisonscher Krankheit, Prostatahypertrophie, Alkoholismus, Intoxikations-Psychose, Delirium tremens, Obstipation, Erkrankung der Gallenwege.

Bei Auftreten von oder Verdacht auf paralytischen Ileus sollte Oxycodon-HCl Krugmann 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 Opioid-gesamtdosis in Betracht gezogen werden.

Risiken einer gleichzeitigen Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder vergleichbaren Arzneimitteln:

Die gleichzeitige Anwendung von Oxycodon-HCl Krugmann und sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder vergleichbaren Arzneimitteln kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verschreibung mit diesen sedierenden Arzneimitteln nur bei den Patienten angebracht, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn dennoch eine gleichzeitige Verschreibung von Oxycodon-HCl Krugmann 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).

### Nur für Oxycodon-HCl Krugmann 80 mg Retardtabletten

Oxycodon-HCl Krugmann 80 mg Retardtabletten werden für Opioid-naive Patienten nicht empfohlen, da diese Wirkstärke bei diesen Patienten eine lebensbedrohliche Atemdepression verursachen kann.

Um die Retardierung der Tabletten nicht zu beeinträchtigen, müssen die Retardtabletten als Ganzes eingenommen und sie dürfen nicht zerbrochen, zerteilt, zerkaut oder zerrieben werden. Die Anwendung zerbrochener, zerkleinerter, zerkauter oder zerriebener Oxycodon-HCl Krugmann Retardtabletten führt zu einer schnelleren Freisetzung und Resorption einer möglicherweise letalen Dosis von Oxycodon (siehe Abschnitt 4.9).

#### MAO-Hemmer

Oxycodon-HCl Krugmann 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 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 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 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 kann es zur Entwicklung einer Toleranz mit der Erfordernis von höheren 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. Entzugsscheinungen können Gähnen, Mydriasis, Tränenfluss, Rhinorrhoe, Tremor, Hyperhidrosis, Angstzustände, Unruhe, Krampfanfälle, Schlaflosigkeit oder Myalgie einschließen.

Opioide sind weder Mittel der ersten Wahl bei chronischen, nicht mit Krebs in Verbindung stehenden Schmerzen, noch werden sie als einzige Behandlung empfohlen. Opioide 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.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Alkohol und Oxycodon-HCl Krugmann können ver-

mehrt Nebenwirkungen von Oxycodon-HCl Krugmann 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-HCl Krugmann wird für die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren, aufgrund nicht ausreichender Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit, nicht empfohlen.

Die Gabe von Oxycodon-HCl Krugmann 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-HCl Krugmann 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 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 besteht aus einer dualen Polymer-Matrix und ist nur für die orale Einnahme bestimmt. Eine missbräuchliche parenterale Verabreichung von nicht für die parenterale Verabreichung zugelassenen Darreichungsformen kann zu schwerwiegenden, potenziell letalen Ereignissen führen.

Die leere Tablettenmatrix wird u. U. sichtbar mit den Faeces ausgeschieden.

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

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Oxycodon-HCl Krugmann nicht einnehmen.

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

Sedativa wie Benzodiazepine oder vergleichbare Arzneimittel:

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden zusammen mit sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder vergleichbaren 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), Psychopharmaka, Antidepressiva, Phenothiazine und Alkohol.

Alkohol kann die pharmakodynamischen Effekte von Oxycodon-HCl Krugmann 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, 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 eingesetzt werden, die MAO-Hemmer einnehmen oder innerhalb der letzten zwei Wochen MAO-Hemmer erhalten haben.

In Einzelfällen wurde eine klinisch relevante Abnahme oder Zunahme der Thromboplastinzeit (INR, Quickwert) bei gleichzeitiger Anwendung 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 x 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 x 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 x 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 x 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 soweit wie möglich vermieden werden.

**Schwangerschaft**

Es liegen begrenzte Daten zur Anwendung von Oxycodon bei Schwangeren vor. In

tierexperimentellen Studien wurde eine Reproduktionstoxizität erst bei maternaltoxischen Dosierungen beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). 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 Entzugerscheinungen auftreten.

**Stillzeit**

Oxycodon kann in die Muttermilch sezerniert werden und beim gestillten Kind eine Sedierung und Atemdepression verursachen. Oxycodon-HCl Krugmann 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-HCl Krugmann, nach Dosiserhöhung oder Präparatewechsel sowie beim Zusammenwirken von Oxycodon-HCl Krugmann mit anderen ZNS-dämpfenden Arzneimitteln oder 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 (siehe Abschnitt 4.9).

Bei dafür anfälligen Patienten können Opiode schwere Blutdruckabfälle hervorrufen.

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

**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

**Herzerkrankungen**

Gelegentlich: Tachykardie, Palpitationen (als Symptom eines Entzugssyndroms)

**Gefäßerkrankungen**

Gelegentlich: Vasodilatation

Selten: erniedrigter Blutdruck, Orthostasesyndrom

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

Häufig: Dyspnoe

Gelegentlich: Atemdepression, 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, Auf-  
stoßen, Ileus  
Selten: Melaena, Zahnerkrankungen,  
Zahnfleischbluten  
Nicht bekannt: Karies

**Leber- und Gallenerkrankungen**

Gelegentlich: Erhöhung leberspezifischer  
Enzyme  
Nicht bekannt: Cholestase, Gallenkolik

**Erkrankungen der Haut und des Unter-  
hautzellgewebes**

Sehr häufig: Pruritus  
Häufig: Hautreaktionen/Hautaus-  
schlag, Hyperhidrosis  
Gelegentlich: trockene Haut  
Selten: Urtikaria

**Erkrankungen der Nieren und Harnwege**

Häufig: Dysurie, Harndrang  
Gelegentlich: Harnretention

**Erkrankungen der Geschlechtsorgane  
und der Brustdrüse**

Gelegentlich: Erektionsstörungen, Hypogo-  
nadismus  
Nicht bekannt: Amenorrhoe

**Allgemeine Erkrankungen und Be-  
schwerden am Verabreichungsort**

Häufig: Asthenie, Ermüdung  
Gelegentlich: Schüttelfrost, Arzneimittelent-  
zugssyndrom, Schmerzen  
(z. B. Brustkorbschmerzen),  
Unwohlsein, Ödeme, peri-  
phere Ödeme, Toleranzent-  
wicklung, Durst  
Selten: Gewichtszu- oder -abnahme  
Nicht bekannt: Arzneimittelentzugssyndrom  
bei Neugeborenen

**Verletzung, Vergiftung und durch Ein-  
griffe bedingte Komplikationen**

Gelegentlich: Verletzungen durch Unfälle

**Arzneimittelabhängigkeit**

Die wiederholte Anwendung von Oxycodon-  
HCl Krugmann kann, selbst in therapeuti-  
schen Dosen, zu einer Arzneimittelabhän-  
gigkeit führen. Das Risiko für eine Arznei-  
mittelabhängigkeit kann je nach individuel-  
len Risikofaktoren des Patienten, Dosierung  
und Dauer der Opioidbehandlung variieren  
(siehe Abschnitt 4.4).

**Kinder und Jugendliche**

Häufigkeit, Art und Schweregrad von Ne-  
benwirkungen bei Jugendlichen (12 bis  
18 Jahre) scheinen ähnlich zu sein wie bei  
Erwachsenen (siehe Abschnitt 5.1).

**Meldung des Verdachts auf Nebenwir-  
kungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwir-  
kungen nach der Zulassung ist von großer  
Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuier-  
liche Überwachung des Nutzen-Risiko-Ver-  
hältnisses 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, erniedrigtem Blutdruck, Lun-  
genödem, 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 Behand-  
lung der Symptome einer Opioid-Überdo-  
sierung. Andere unterstützende Maßnah-  
men sollten nach Bedarf eingesetzt wer-  
den.

Opiatantagonisten: Naloxon (z. B. 0,4 bis  
2 mg Naloxon intravenös). Diese Einzeldo-  
sis muss je nach klinischer Erfordernis in  
zwei- bis dreiminütigen Abständen wieder-  
holt werden. Die Infusion von 2 mg Naloxon  
in 500 ml isotonischer Kochsalz- oder  
5%iger Dextrose-Lösung (entsprechend  
0,004 mg Naloxon/ml) ist möglich. Dabei  
soll die Infusionsgeschwindigkeit auf die  
zuvor verabreichten Bolus-Dosierungen und  
das Ansprechen des Patienten abgestimmt  
sein.

Andere unterstützende Maßnahmen: Diese  
beinhalten eine künstliche Beatmung, Sau-  
erstoffzufuhr, 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 EIGEN-  
SCHAFTEN**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Natürli-  
che Opium-Alkaloide  
ATC-Code: N02AA05

Oxycodon hat eine Affinität zu Kappa-, My-  
und Delta-Opioidrezeptoren in Gehirn, Rü-  
ckenmark und peripheren Organen. Oxy-  
codon wirkt an diesen Rezeptoren als  
Opioidagonist ohne antagonistischen Ef-  
fekt. Die therapeutische Wirkung ist vor-  
wiegend analgetisch und sedierend. Im  
Vergleich zu nicht-retardiertem Oxycodon,  
allein oder in Kombination, bewirken Oxy-  
codon-HCl Krugmann Retardtabletten für  
einen erheblich längeren Zeitraum eine  
Schmerzklinderung ohne gesteigerte Ne-  
benwirkungen.

Endokrines System  
Siehe Abschnitt 4.4

Gastrointestinales System  
Opiode können zu Krämpfen des Sphink-  
ter Oddi führen.

Kinder und Jugendliche  
Insgesamt zeigen die mit Oxycodon in klini-  
schen, pharmakodynamischen und phar-  
makokinetischen Studien gewonnenen Si-  
cherheitsdaten, dass Oxycodon bei pädi-  
atrischen Patienten im Allgemeinen gut ver-

träglich ist, wobei auftretende Nebenwirkun-  
gen hauptsächlich das Magen-Darm-System  
und das Nervensystem betreffen. Die gem-  
eldeten Nebenwirkungen entsprachen  
dem bekannten Sicherheitsprofil von Oxy-  
codon und anderen vergleichbar starken  
Opioiden (siehe Abschnitt 4.8 Nebenwirkun-  
gen).

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

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Resorption

Bei den Oxycodon-HCl Krugmann Retard-  
tabletten erfolgt die Resorption zweiphasig  
mit einer initialen Halbwertszeit von 0,6 h  
für einen kleineren Teil der Wirkstoffmenge,  
gefolgt von einer langsameren zweiten  
Phase mit 6,9 Stunden Halbwertszeit für  
den größeren Teil.

Die 5, 10, 20, 40 und 80 mg Retardtable-  
tten sind dosisproportional bioäquivalent  
in Bezug auf die resorbierte Wirkstoffmenge  
als auch vergleichbar miteinander in Bezug  
auf die Resorptionsgeschwindigkeit. Nach  
der Einnahme einer fettreichen Mahlzeit  
können die Plasmaspitzenkonzentrationen  
im Vergleich zur Dosierung im Nüchternzu-  
stand erhöht sein.

Um die Retardierung der Tabletten nicht zu  
zerstören, dürfen die Retardtabletten nicht  
zerteilt, zerrieben oder zerkratzt eingenom-  
men werden, da dies zu einer schnelleren  
Wirkstofffreisetzung führt.

Verteilung

Die relative Bioverfügbarkeit von retardier-  
tem Oxycodon ist vergleichbar mit schnell-  
freisetzendem Oxycodon, wobei nach Ein-  
nahme der Retardtabletten maximale Plas-  
makonzentrationen nach etwa 3 Stunden  
gegenüber 1 bis 1,5 Stunden auftreten.  
Spitzenkonzentrationen und Fluktuation  
der Retardtabletten und einer schnellfrei-  
setzenden Formulierung sind bei 12- bzw.  
6-stündiger Gabe bei gleicher Tagesdosis  
vergleichbar. Die absolute Bioverfügbarkeit  
von Oxycodon beträgt etwa zwei Drittel re-  
lativ zur parenteralen Gabe. Oxycodon hat  
im Steady State ein Verteilungsvolumen  
von 2,6 l/kg; eine Plasmaproteinbindung  
von 38–45%; eine Eliminationshalbwerts-  
zeit von 4 bis 6 Stunden und eine Plasma-  
clearance von 0,8 l/min. Die Eliminations-  
halbwertszeit von Oxycodon aus den Re-  
tardtabletten beträgt 4,5 Stunden mit  
einem Steady State, der im Mittel nach  
einem Tag erreicht wird.

Biotransformation

Oxycodon wird im Darm und in der Leber  
über CYP3A4 und CYP2D6 zu Noroxy-  
codon, Oxymorphon und Noroxymorphon  
verstoffwechselt, die anschließend glukuro-  
nidiert 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 wahrschein-  
lich nicht wesentlich beeinflussen. Chinidin  
verringert beim Menschen die Produktion  
von Oxymorphon, wobei jedoch die Phar-

makodynamik von Oxycodon im Wesentlichen unbeeinflusst bleibt.

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 Fruchtbarkeit oder die frühe Embryonalentwicklung. Ebenso induzierte Oxycodon in Dosierungen von 8 mg/kg/Tag bei Ratten und von bis zu 125 mg/kg/Tag bei Kaninchen keinerlei 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 wurfbezogen 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 an 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 F1-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 F1-Jungtieren (der NOEL der F1-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 F2-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**

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Ammoniummethacrylat-Copolymer (Typ B), Stearylalkohol (Ph.Eur.), Povidon K30, Talkum, Triacetin, Sorbinsäure (Ph.Eur., E200).

Filmüberzug:

Oxycodon-HCl Krugmann 5 mg Retardtabletten:  
Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Macrogol 400, Brillantblau FCF (E133)

Oxycodon-HCl Krugmann 10 mg Retardtabletten:  
Hypromellose (E464), Hydroxypropylcellulose, Macrogol 400, Titandioxid (E171)

Oxycodon-HCl Krugmann 20 mg Retardtabletten:  
Hypromellose (E464), Macrogol 400, Polysorbat 80, Eisen(III)-oxid (E172), Titandioxid (E171)

Oxycodon-HCl Krugmann 40 mg Retardtabletten:  
Hypromellose (E464), Macrogol 400, Polysorbat 80, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172), Titandioxid (E171)

Oxycodon-HCl Krugmann 80 mg Retardtabletten:  
Hypromellose (E464), Hydroxypropylcellulose, Macrogol 400, Titandioxid (E171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172), Indigocarmin (E132)

**6.2 Inkompatibilitäten**

Keine bekannt.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Oxycodon-HCl Krugmann 5 mg Retardtabletten: Nicht über 30 °C lagern.

Oxycodon-HCl Krugmann 10 mg / 20 mg / 40 mg / 80 mg Retardtabletten:

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Polyvinylchlorid-Aluminium Folienblister,  
20 Retardtabletten  
50 Retardtabletten  
100 Retardtabletten  
Anstaltspackung mit 10 x 10 Retardtabletten, Blister.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen und Behältnisse in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

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**

Oxycodon-HCl Krugmann 5 mg Retardtabletten: 53004.04.00  
Oxycodon-HCl Krugmann 10 mg Retardtabletten: 53004.00.00  
Oxycodon-HCl Krugmann 20 mg Retardtabletten: 53004.01.00  
Oxycodon-HCl Krugmann 40 mg Retardtabletten: 53004.02.00  
Oxycodon-HCl Krugmann 80 mg Retardtabletten: 53004.03.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Oxycodon-HCl Krugmann 5 mg Retardtabletten: 07.10.2004/08.11.2007  
Oxycodon-HCl Krugmann 10 mg/20 mg/40 mg/80 mg Retardtabletten: 19.05.2003/08.11.2007

**10. STAND DER INFORMATION**

Dezember 2023

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig; Betäubungsmittel

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt