

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Oxycodon-HCl beta akut 5 mg Hartkapseln
Oxycodon-HCl beta akut 10 mg Hartkapseln
Oxycodon-HCl beta akut 20 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Oxycodon-HCl beta akut 5 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 5 mg Oxycodonhydrochlorid (Ph.Eur.), entsprechend 4,48 mg Oxycodon.

Oxycodon-HCl beta akut 10 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 10 mg Oxycodonhydrochlorid (Ph.Eur.), entsprechend 8,96 mg Oxycodon.

Oxycodon-HCl beta akut 20 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 20 mg Oxycodonhydrochlorid (Ph.Eur.), entsprechend 17,93 mg Oxycodon.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Oxycodon-HCl beta akut 5 mg Hartkapseln

14,4 mm lange Hartkapseln mit einem dunkelrosaroten Kapselunterteil mit der Beschriftung „5“ und einem braunen Kapseloberteil mit der Beschriftung „OXY“.

Oxycodon-HCl beta akut 10 mg Hartkapseln

14,4 mm lange Hartkapseln mit einem weißen Kapselunterteil mit der Beschriftung „10“ und einem braunen Kapseloberteil mit der Beschriftung „OXY“.

Oxycodon-HCl beta akut 20 mg Hartkapseln

14,4 mm lange Hartkapseln mit einem hellrosaroten Kapselunterteil mit der Beschriftung „20“ und einem braunen Kapseloberteil mit der Beschriftung „OXY“.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Oxycodon-HCl beta akut ist in erster Linie für die anfängliche individuelle Dosistitration vor der anschließenden Fortführung der Therapie mit Arzneiformen mit verlängerter Wirkstofffreisetzung und für die Behandlung von Durchbruchschmerzen bei Bedarf bestimmt.

Einige Patienten, die ein retardiertes Oxycodon-Präparat nach einem festen Zeitschema erhalten, benötigen schnellfreisetzende Analgetika als Bedarfsmedikation zur Beherrschung von Durchbruchschmerzen. Oxycodon-HCl beta akut ist für die Behandlung dieser Durchbruchschmerzen vorgesehen. Die Notwendigkeit von mehr als zwei schnellwirksamen Zusatzmedikationen pro Tag könnte ein Hinweis darauf sein, dass die Dosis des retardierten Oxycodon-Präparats nach oben titriert werden muss.

Dosierung

Die Dosierung soll an die Schmerzintensität und an die individuelle Empfindlichkeit des Patienten angepasst werden. Die korrekte Dosis für den einzelnen Patienten ist die niedrigste Dosis, die den Schmerz ausreichend kontrolliert und keine oder erträglich Nebenwirkungen hervorruft.

Patienten, die bereits Opioide 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 und Jugendliche (ab 12 Jahren)

Dosiseinstellung

Die übliche Anfangsdosis für Opioide-naive Patienten und Patienten mit persistierenden starken Schmerzen, die durch schwache Opioide nicht kontrollierbar sind, 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 beta akut bei Bedarf auf einen 4-stündigen Abstand verringert werden. Oxycodon-HCl beta akut sollte aber insgesamt nicht häufiger als 6× täglich eingenommen werden.

Patienten, die bereits mit Opioiden behandelt werden, benötigen möglicherweise eine höhere Initialdosis, abhängig von der bisherigen Opioid-Erfahrung.

Wenn die individuell analgetisch ausreichende Dosierung erreicht ist, sollte die tägliche Basismedikation auf eine zweimal tägliche Dosierung mit der retardierten Darreichungsform von Oxycodon-HCl beta 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× 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

Opioide dürfen nur nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Analyse zur Behandlung von starken Schmerzen bei Kindern angewendet werden.

Kinder unter 12 Jahren

Oxycodon-HCl beta akut wird bei Kindern unter 12 Jahren nicht empfohlen aufgrund nichtausreichender Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit. Die derzeit vorliegenden Daten sind in Abschnitt 4.8 beschrieben, es kann jedoch keine Empfehlung zur Dosierung gegeben werden.

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

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

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

Behandlungsziele und Beendigung der Behandlung

Vor Beginn der Behandlung mit Oxycodon-HCl beta 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 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).

Dauer der Anwendung

Oxycodon-HCl beta akut sollte nicht länger als notwendig eingenommen werden. Zur Notwendigkeit einer engmaschigen Überwachung bezüglich Entwicklung von Abhängigkeit und Missbrauch, siehe Abschnitt 4.4. Nach bzw. während einer Dosiseinstellung sollte so früh wie möglich auf die 2× tägliche Gabe eines retardierten Oxycodon-Präparats umgestellt werden.

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 Darmerkrankungen
 - einer Beeinträchtigung der Leber- oder Nierenfunktion
 - Myxödem
 - Hypothyreose
 - Addisonscher Krankheit
 - Prostatahypertrophie
 - Alkoholismus
 - Intoxikations-Psychose
 - Delirium tremens, bekannter Opioidabhängigkeit
 - Obstipation
 - Erkrankung der Gallenwege

Bei Auftreten von oder Verdacht auf paralytischen Ileus sollte Oxycodon-HCl beta akut unverzüglich abgesetzt werden.

Leber- und Gallenerkrankungen

Oxycodon kann Funktionsstörungen und Spasmen des Sphinkter Oddi verursachen, wodurch das Risiko für biliäre Störungen und Pankreatitis steigt. Daher muss Oxycodon bei Patienten mit Pankreatitis und Erkrankungen der Gallenwege mit Vorsicht angewendet werden.

Atemdepression

Eine Atemdepression ist die bedeutsamste Gefährdung einer Opioid-Überdosierung.

Schlafbezogene Atemstörungen

Opioide 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 Opioidgesamtdosis in Betracht gezogen werden.

Risiken einer gleichzeitigen Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel

Die gleichzeitige Anwendung von Oxycodon-HCl beta akut und sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel 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 beta akut 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-HCl beta akut muss mit Vorsicht bei Patienten verabreicht werden, die MAO-Hemmer einnehmen oder die innerhalb der letzten zwei Wochen MAO-Hemmer erhalten haben.

Opioid-Toleranz, physische Abhängigkeit und Entzugsserscheinungen

Bei chronischer Anwendung von Oxycodon-HCl beta 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 beta 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. Entzugsserscheinungen können Gähnen, Mydriasis, Tränenfluss, Rhinorrhoe, Tremor, Hyperhidrosis, Angst, Unruhe, Krampfanfälle, Schlaflosigkeit oder Myalgie einschließen.

Opioide sind kein Mittel der ersten Wahl bei chronischen, nicht mit Krebs in Verbindung stehenden Schmerzen und werden nicht als alleinige Behandlung empfohlen. Opioide sollten als Teil eines umfassenden Behandlungsprogramms eingesetzt werden, das auch andere Medikamente und Behandlungsmethoden umfasst. Patienten mit chronischen, nicht mit Krebs in Verbindung stehenden Schmerzen sollten auf Abhängigkeitsentwicklung und Missbrauch untersucht und 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.

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 beta 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 beta 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 beta 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 Folge Rezepten). 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.

Die Einnahme von Oxycodon-HCl beta 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.

Opioide 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 beta akut bei Kindern unter 12 Jahren wird nicht empfohlen, da keine ausreichenden Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit vorliegen.

Oxycodon-HCl beta 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 beta 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 beta 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.

Dopingkontrollen

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

Natrium

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Sedativa wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden zusammen mit sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel erhöht das Risiko von Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund einer additiven ZNS-dämpfenden Wirkung. 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. Die Dosis und Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollten begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Alkohol kann die pharmakodynamischen Effekte von Oxycodon-HCl beta 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 anticholinerger 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 Neugeborenen 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 beta akut kann die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, beeinträchtigen. Dies ist insbesondere zu Beginn einer Therapie mit Oxycodon, nach Dosiserhöhung oder Präparatewechsel sowie beim Zusammenwirken von Oxycodon 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	$\geq 1/10$
Häufig	$\geq 1/100$ bis $< 1/10$
Gelegentlich	$\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$
Selten	$\geq 1/10.000$ 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, 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, Aufstoßen, Ileus
Selten: Melaena, Zahnerkrankungen, Zahnfleischbluten
Nicht bekannt: Karies

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Erhöhung leberspezifischer Enzyme
Nicht bekannt: Cholestase, Gallenkolik, Funktionsstörung des Sphinkter Oddi

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, Arzneimittelenzugssyndrom, Schmerzen (z. B. Brustkorbschmerzen), Unwohlsein, Ödeme, periphere Ödeme, Toleranzentwicklung, Durst
Selten: Gewichtszu- oder -abnahme
Nicht bekannt: Arzneimittelenzugssyndrom bei Neugeborenen

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

Gelegentlich: Verletzungen durch Unfälle

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Arzneimittelabhängigkeit

Die wiederholte Anwendung von Oxycodon-HCl beta 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

Die Häufigkeit, Art und Schwere der Nebenwirkungen bei Jugendlichen (ab 12 Jahren) scheinen vergleichbar zu sein mit denen von Erwachsenen (siehe Abschnitt 5.1)

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: <https://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 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.

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 Elektrolythaushalt 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.

Gastrointestinaltrakt

Opioide können zu Krämpfen des Oddi Sphinkter führen.

Andere pharmakologische Effekte

Präklinische Studien zeigen unterschiedliche Effekte natürlicher Opioide 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 Opioide.

Kinder und Jugendliche

Insgesamt zeigen die in klinischen, pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Studien mit Oxycodon gewonnenen Sicherheitsdaten, dass Oxycodon bei pädiatrischen Patienten im Allgemeinen gut verträglich ist, wobei unerwünschte Ereignisse hauptsächlich das Magen-Darm-System und das Nervensystem betreffen. Unerwünschte Ereignisse entsprachen dem bekannten Sicherheitsprofil von Oxycodon sowie von anderen vergleichbaren starken Opioiden (siehe Abschnitt 4.8). Es gibt keine klinischen Studiendaten zur längerfristigen Anwendung bei Kindern im Alter von 12 bis 18 Jahren.

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 schnellfreisetzenden 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 beta 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 über 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. 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

Kapselinhalt:

Mikrokristalline Cellulose
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Kapselhülle:

Gelatine
Natriumdodecylsulfat
Eisen(III)-hydroxid-oxid $\times$ H₂O (E 172)
Eisen(III)-oxid (E 172)
Titandioxid (E 171)
Indigocarmin (E 132)

Drucktinte:

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Kindergesicherte abziehbare Blisterpackungen (PVC/PVdC/Alu/PET/Papier).
Packungsgrößen: 20, 50 und 100 Hartkapseln
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

Hinweise für die Verwendung von kindergesicherten abziehbaren Blisterpackungen:

1. Drücken Sie die Hartkapsel nicht direkt aus der Blisterpackung heraus.
2. Trennen Sie eine Blisterzelle an der Perforation von der Blisterpackung ab.
3. Ziehen Sie die rückseitige Folie vorsichtig ab, um die Blisterzelle zu öffnen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

betapharm Arzneimittel GmbH
Kobelweg 95
86156 Augsburg

Telefon 08 21 74 88 10
Telefax 08 21 74 88 41 20
E-Mail: info@betapharm.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Oxycodon-HCl beta akut 5 mg Hartkapseln
99657.00.00

Oxycodon-HCl beta akut 10 mg Hartkapseln
99658.00.00

Oxycodon-HCl beta akut 20 mg Hartkapseln
99659.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 29. Januar 2018
Datum der Verlängerung der Zulassung: 20.07.2022

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel