



### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Oxycodon comp. Hennig® 5 mg/2,5 mg Retardtabletten  
 Oxycodon comp. Hennig® 10 mg/5 mg Retardtabletten  
 Oxycodon comp. Hennig® 20 mg/10 mg Retardtabletten  
 Oxycodon comp. Hennig® 30 mg/15 mg Retardtabletten  
 Oxycodon comp. Hennig® 40 mg/20 mg Retardtabletten

Wirkstoffe: Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

#### *Oxycodon comp. Hennig® 5 mg/2,5 mg Retardtabletten*

Jede Retardtablette enthält 5 mg Oxycodonhydrochlorid (entsprechend 4,5 mg Oxycodon) und 2,5 mg Naloxonhydrochlorid (als 2,74 mg Naloxonhydrochlorid-Dihydrat, entsprechend 2,25 mg Naloxon).

#### *Oxycodon comp. Hennig® 10 mg/5 mg Retardtabletten*

Jede Retardtablette enthält 10 mg Oxycodonhydrochlorid (entsprechend 9 mg Oxycodon) und 5 mg Naloxonhydrochlorid (als 5,45 mg Naloxonhydrochlorid-Dihydrat, entsprechend 4,5 mg Naloxon).

#### *Oxycodon comp. Hennig® 20 mg/10 mg Retardtabletten*

Jede Retardtablette enthält 20 mg Oxycodonhydrochlorid (entsprechend 18 mg Oxycodon) und 10 mg Naloxonhydrochlorid (als 10,9 mg Naloxonhydrochlorid-Dihydrat, entsprechend 9 mg Naloxon).

#### *Oxycodon comp. Hennig® 30 mg/15 mg Retardtabletten*

Jede Retardtablette enthält 30 mg Oxycodonhydrochlorid (entsprechend 27 mg Oxycodon) und 15 mg Naloxonhydrochlorid (als 16,35 mg Naloxonhydrochlorid-Dihydrat, entsprechend 13,5 mg Naloxon).

#### *Oxycodon comp. Hennig® 40 mg/20 mg Retardtabletten*

Jede Retardtablette enthält 40 mg Oxycodonhydrochlorid (entsprechend 36 mg Oxycodon) und 20 mg Naloxonhydrochlorid (als 21,8 mg Naloxonhydrochlorid-Dihydrat, entsprechend 18 mg Naloxon).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette.

#### *Oxycodon comp. Hennig® 5 mg/2,5 mg Retardtabletten*

Weiß, runde, bikonvexe Retardtablette mit einem Durchmesser von 4,7 mm und einer Höhe von 2,9–3,9 mm.

#### *Oxycodon comp. Hennig® 10 mg/5 mg Retardtabletten*

Rosafarbene, längliche, bikonvexe Retardtablette mit einer Bruchkerbe auf beiden Seiten, einer Länge von 10,2 mm, einer Breite von 4,7 mm und einer Höhe von 3,0–4,0 mm.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

#### *Oxycodon comp. Hennig® 20 mg/10 mg Retardtabletten*

Weiß, längliche, bikonvexe Retardtablette mit einer Bruchkerbe auf beiden Seiten, einer Länge von 11,2 mm, einer Breite von 5,2 mm und einer Höhe von 3,3–4,3 mm. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

#### *Oxycodon comp. Hennig® 30 mg/15 mg Retardtabletten*

Gelbe, längliche, bikonvexe Retardtablette mit einer Bruchkerbe auf beiden Seiten, einer Länge von 12,2 mm, einer Breite von 5,7 mm und Höhe von 3,3–4,3 mm. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

#### *Oxycodon comp. Hennig® 40 mg/20 mg Retardtabletten*

Rosafarbene, längliche, bikonvexe Retardtablette mit einer Bruchkerbe auf beiden Seiten, einer Länge von 14,2 mm, einer Breite von 6,7 mm und Höhe von 3,6–4,6 mm.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Starke Schmerzen, die nur mit Opioid-Analgetika ausreichend behandelt werden können.

Der Opioidantagonist Naloxon ist in Oxycodon comp. Hennig® enthalten, um einer Opioid-induzierten Obstipation entgegenzuwirken, indem er die Wirkung des Oxycodons an den Opioidrezeptoren lokal im Darm blockiert.

Oxycodon comp. Hennig® wird angewendet bei Erwachsenen.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### Dosierung

##### Analgesie

Die analgetische Wirksamkeit von Oxycodon comp. Hennig® entspricht der von Oxycodonhydrochlorid in retardierter Form.

Die Dosierung soll an die Schmerzintensität und an die individuelle Empfindlichkeit des Patienten angepasst werden. Es gelten folgende allgemeine Dosierungsempfehlungen für diese Tabletten:

##### Erwachsene

Die Anfangsdosis für nicht-opioidgewöhnte Patienten beträgt im Allgemeinen 10 mg/5 mg Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid alle 12 Stunden.

Patienten, die bereits Opioide erhalten haben, können unter Berücksichtigung des vorherigen Opioidbedarfs die Therapie in einer höheren Dosis beginnen.

Die tägliche Maximaldosis dieser Tabletten beträgt 160 mg Oxycodonhydrochlorid und 80 mg Naloxonhydrochlorid. Diese Tageshöchstosis wird nur für Patienten empfohlen, die zuvor bereits eine Dauertherapie erhalten haben und nun eine höhere Dosis benötigen. Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und Patienten mit geringfügig beeinträchtigter Leberfunktion geboten, wenn eine erhöhte Dosis in Erwägung gezogen wird.

Für Patienten, die höhere Dosierungen benötigen, sollte im gleichen Zeitschema die zusätzliche Gabe von retardiertem Oxycodonhydrochlorid erwogen werden, wobei die Tagesmaximaldosis von 400 mg Oxycodonhydrochlorid zu berücksichtigen ist. Der günstige Einfluss von Naloxon auf die Darmtätigkeit kann hierbei beeinträchtigt werden.

Nach Absetzen der Therapie mit diesen Tabletten mit anschließendem Wechsel auf ein anderes Opioid ist mit einer Verschlechterung der Darmfunktion zu rechnen.

Einige Patienten, die diese Tabletten nach einem festen Zeitschema erhalten, benötigen schnell freisetzen Analgetika als Bedarfsmedikation zur Therapie von Durchbruchschmerzen. Oxycodon comp. Hennig® ist eine retardierte Formulierung und daher für die Behandlung von Durchbruchschmerzen nicht vorgesehen. Die Einzeldosis der Bedarfsmedikation sollte ungefähr 1/6 der entsprechenden Tagesdosis von Oxycodonhydrochlorid betragen. Wird eine Bedarfsmedikation häufiger als zweimal pro Tag benötigt, ist dies üblicherweise ein Anzeichen dafür, dass eine Dosiserhöhung erforderlich ist. Diese Anpassung sollte alle 1–2 Tage in Dosisschritten von zweimal täglich 5 mg/2,5 mg oder wenn nötig zweimal täglich 10 mg/5 mg Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid bis zum Erreichen einer stabilen Dosis erfolgen. Das Ziel ist eine patientenspezifische Dosierung, die bei zweimal täglicher Gabe eine adäquate Analgesie so lange ermöglicht, wie eine Schmerztherapie notwendig ist mit so wenig Bedarfsmedikation wie möglich.

Oxycodon comp. Hennig® wird in der ermittelten Dosierung zweimal täglich nach einem festen Zeitschema eingenommen. Obwohl die gleichmäßige Gabe (gleiche Dosis morgens und abends) nach einem festen Zeitschema (alle 12 Stunden) für die Mehrzahl der Patienten angemessen ist, kann es für einige Patienten von Vorteil sein – in Abhängigkeit von der individuellen Schmerzsituation – die Dosis ungleich zu verteilen. Im Allgemeinen sollte die kleinste analgetisch wirksame Dosis ausgewählt werden.

Bei der Behandlung von Nicht-Tumorschmerzen sind Tagesdosierungen bis 40 mg/20 mg Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid im Allgemeinen ausreichend; höhere Dosierungen können erforderlich sein.

##### Ältere Patienten

Wie bei jüngeren Erwachsenen sollte die Dosierung an die Schmerzintensität und an die individuelle Empfindlichkeit des Patienten angepasst werden.

##### Patienten mit Leberfunktionsstörungen

In einer klinischen Studie wurde gezeigt, dass die Plasmaspiegel von Oxycodon und Naloxon bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen erhöht waren. Naloxonplasmaspiegel waren dabei stärker erhöht als die von Oxycodon (siehe Abschnitt 5.2). Die klinische Relevanz der relativ hohen Naloxonplasmaspiegel bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist noch nicht bekannt.



Bei Patienten mit geringfügig beeinträchtigter Leberfunktion ist bei der Anwendung dieser Tabletten Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung ist Oxycodon comp. Hennig® kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

#### Patienten mit Nierenfunktionsstörung

In einer klinischen Studie wurde gezeigt, dass die Plasmaspiegel von Oxycodon und Naloxon bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen erhöht waren (siehe Abschnitt 5.2). Naloxonplasmaspiegel waren dabei stärker erhöht als die von Oxycodon. Die klinische Relevanz der relativ hohen Naloxonplasmaspiegel bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist noch nicht bekannt. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist bei der Anwendung dieser Tabletten Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

#### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Oxycodon comp. Hennig® bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### Art der Anwendung

Oxycodon comp. Hennig® ist zum Einnehmen bestimmt.

Diese Tabletten werden in der ermittelten Dosierung zweimal täglich nach einem festen Zeitschema eingenommen.

Die Retardtabletten können entweder zu den Mahlzeiten oder unabhängig davon mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen werden.

#### ***Oxycodon comp. Hennig® 5 mg/2,5 mg Retardtabletten***

Die Retardtabletten müssen im Ganzen eingenommen und dürfen nicht zerteilt, zerbrochen, zerkaut oder zerkleinert werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### ***Oxycodon comp. Hennig® 10 mg/5 mg Retardtabletten***

#### ***Oxycodon comp. Hennig® 20 mg/10 mg Retardtabletten***

#### ***Oxycodon comp. Hennig® 30 mg/15 mg Retardtabletten***

#### ***Oxycodon comp. Hennig® 40 mg/20 mg Retardtabletten***

Die Retardtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden, darf aber nicht zerkaut oder zerkleinert werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### **Behandlungsziele und Beendigung der Behandlung**

Vor Beginn der Behandlung mit Oxycodon comp. Hennig® 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).

#### **Anwendungsdauer**

Diese Tabletten sollen nicht länger als unbedingt notwendig angewendet werden.

#### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Schwere Atemdepression mit Hypoxie und/oder Hyperkapnie,
- Schwere chronisch obstruktive Lungenerkrankung,
- Cor pulmonale,
- Schweres Bronchialasthma,
- Nicht Opioid-bedingter paralytischer Ileus,
- Mittlere bis schwere Leberfunktionsstörung.

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

Eine Atemdepression ist die bedeutsamste Gefährdung einer Opioidüberdosierung.

Vorsicht ist geboten bei der Anwendung dieser Tabletten bei älteren oder geschwächten Patienten, bei Patienten mit Opioid-bedingtem paralytischem Ileus, schwerer Beeinträchtigung der Lungenfunktion, Patienten mit Schlafapnoesyndrom, Myxödem, Hypothyreose, Addisonscher Krankheit (Nebennierenrinden-Insuffizienz), Intoxikations-Pschose, Cholelithiasis, Prostatahypertrophie, Alkoholismus, Delirium tremens, Pankreatitis, Hypotonie, Hypertonie, vorher bestehenden Herz-Kreislauf-erkrankungen, Kopfverletzungen (wegen des Risikos von Zuständen mit erhöhtem Hirndruck), Epilepsie oder Prädisposition zu Krampfanfällen.

Dieses Arzneimittel darf bei Patienten, die MAO-Hemmer oder zentral dämpfend wirkende Medikamente einnehmen, nur mit Vorsicht angewendet werden.

#### **Risiken einer gleichzeitigen Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandte Arzneimittel:**

Die gleichzeitige Anwendung von Oxycodon comp. Hennig® und sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen 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 comp. Hennig® 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).

sonen über diese Symptome zu informieren (siehe Abschnitt 4.5).

Vorsicht ist auch geboten bei der Anwendung dieser Tabletten bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung oder mit Nierenfunktionsstörungen. Eine sorgsame medizinische Überwachung ist insbesondere bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung notwendig.

Beim Auftreten von Diarrhoe sollte als Ursache die Wirkung von Naloxon in Betracht gezogen werden.

Die Umstellung von Patienten unter Langzeitanwendung von Opioiden auf Oxycodon comp. Hennig® kann anfänglich Entzugssymptome auslösen. Eine besondere Beobachtung dieser Patienten kann notwendig sein.

Oxycodon comp. Hennig® ist zur Entzugsbehandlung nicht geeignet.

Bei längerfristiger Anwendung kann es zur Entwicklung einer Toleranz gegenüber dem Arzneimittel kommen, so dass eine höhere Dosierung zum Erzielen des erwünschten Effektes erforderlich sein könnte. Die chronische Anwendung dieser Tabletten kann zu physischer Abhängigkeit führen. Bei abrupter Beendigung der Therapie können Entzugssymptome auftreten. Falls die Therapie nicht länger erforderlich ist, kann es deshalb ratsam sein, die Tagesdosis allmählich zu reduzieren, um das Auftreten von Entzugssymptomen zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.2).

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 comp. Hennig® 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 comp. Hennig® 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 comp. Hennig® 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.



den (z. B. zu frühes Nachfragen nach Folge-  
rezepten).). Hierzu gehört auch die Über-  
prüfung der gleichzeitigen Anwendung von  
Opioiden und psychoaktiven Arzneimitteln  
(wie Benzodiazepinen). Bei Patienten mit  
Anzeichen und Symptomen einer Opioid-  
gebrauchsstörung sollte die Konsultation  
eines Suchtspezialisten in Betracht gezo-  
gen werden.

#### ***Oxycodon comp. Hennig® 5 mg/2,5 mg Retardtabletten***

Um die Verzögerung der Wirkstofffreiset-  
zung nicht zu beeinträchtigen, müssen die  
Retardtabletten im Ganzen eingenommen  
werden und dürfen nicht zerteilt, zerbro-  
chen, zerkaut oder zerkleinert werden. Die  
Einnahme zerteilter, zerbrochener, zerkauter  
oder zerkleinerter Retardtabletten führt zu  
einer schnelleren Wirkstofffreisetzung und  
Resorption einer möglicherweise letalen  
Dosis von Oxycodon (siehe Abschnitt 4.9).

#### ***Oxycodon comp. Hennig® 10 mg/5 mg Retardtabletten***

#### ***Oxycodon comp. Hennig® 20 mg/10 mg Retardtabletten***

#### ***Oxycodon comp. Hennig® 30 mg/15 mg Retardtabletten***

#### ***Oxycodon comp. Hennig® 40 mg/20 mg Retardtabletten***

Um die Verzögerung der Wirkstofffreiset-  
zung nicht zu beeinträchtigen, dürfen die  
Retardtabletten nicht zerkaut oder zerklei-  
nert werden. Die Einnahme zerkauter oder  
zerkleinerter Retardtabletten führt zu einer  
schnelleren Wirkstofffreisetzung und Re-  
sorption einer möglicherweise letalen Dosis  
von Oxycodon (siehe Abschnitt 4.9).

Patienten, die an Benommenheit und/oder  
Episoden plötzlichen Einschlafens leiden,  
dürfen nicht Auto fahren oder Maschinen  
bedienen. Eine Dosisreduktion oder eine  
Beendigung der Therapie kann erwogen  
werden. Aufgrund möglicher additiver Wir-  
kungen ist Vorsicht geboten, wenn Patien-  
ten andere sedierende Arzneimittel in Kom-  
bination mit Oxycodon comp. Hennig® ein-  
nehmen (siehe Abschnitte 4.5 und 4.7).

#### **Schlafbezogene Atemstörungen**

Opiode können schlafbezogene Atemstö-  
rungen, einschließlich zentraler Schlafap-  
noe und schlafbezogener Hypoxämie, ver-  
ursachen. Die Anwendung von Opioiden  
geht mit einer dosisabhängigen Erhöhung  
des Risikos für eine zentrale Schlafapnoe  
einher. Bei Patienten mit zentraler Schlaf-  
apnoe sollte eine Verringerung der Opioid-  
gesamtdosis in Betracht gezogen werden.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Alkohol  
und Oxycodon comp. Hennig® können ver-  
mehrte Nebenwirkungen von Oxycodon  
comp. Hennig® auftreten; die gleichzeitige  
Einnahme sollte vermieden werden.

Es gibt keine Studien zur Sicherheit und  
Wirksamkeit von Oxycodon comp. Hennig®  
bei Kindern und Jugendlichen unter  
18 Jahren, so dass eine Anwendung bei  
Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren  
nicht empfohlen wird.

Es liegen keine klinischen Erfahrungen bei  
Krebspatienten mit Peritonealkarzinose oder  
beginnender Darmobstruktion im fortge-  
schrittenen Stadium von Tumorerkrankungen  
des Verdauungstraktes oder Beckenbe-

reichs vor. Daher wird eine Anwendung  
dieser Tabletten bei diesen Patienten nicht  
empfohlen.

Die Gabe dieser Tabletten wird präoperativ  
und während der ersten 12–24 Stunden  
postoperativ nicht empfohlen. In Abhängig-  
keit von Art und Umfang des chirurgischen  
Eingriffs, dem gewählten Anästhesiever-  
fahren, der sonstigen Begleitmedikation  
sowie vom individuellen Zustand des Pa-  
tienten ist der Zeitpunkt des postoperativen  
Einsatzes dieser Tabletten nach sorgfältiger  
Abwägung von Nutzen und Risiko im Ein-  
zelfall festzulegen.

Vor jedem Missbrauch dieser Tabletten  
durch Drogenabhängige wird dringend ge-  
warnt.

Wenn diese Tabletten von Personen, die  
von Opioidrezeptoragonisten wie Heroin,  
Morphin oder Methadon abhängig sind,  
parenteral, intranasal oder oral missbraucht  
wird, sind auf Grund der Opioidrezeptor-  
antagonistischen Eigenschaften von Naloxon  
deutliche Entzugssymptome zu erwarten  
oder bereits bestehende Entzugssympto-  
me können verstärkt werden (siehe Ab-  
schnitt 4.9).

Diese Tabletten bestehen aus einer dualen  
Polymer-Matrix und sind nur zum Einneh-  
men bestimmt. Eine missbräuchliche pa-  
renterale Verabreichung der Tablettenbe-  
standteile (insbesondere von Talkum) kann  
zur Nekrose lokalen Gewebes und zu Lun-  
gengranulomen oder zu anderen schwer-  
wiegenden, potenziell letalen Nebenwir-  
kungen führen.

Die leere Matrix der Retardtabletten wird  
unter Umständen sichtbar mit dem Stuhl  
ausgeschieden.

Opiode wie Oxycodonhydrochlorid können  
die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennien-  
- 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 Hormon-  
veränderungen können sich klinische  
Symptome manifestieren.

Die Anwendung von Oxycodon comp.  
Hennig® kann bei Dopingkontrollen zu po-  
sitiven Ergebnissen führen. Die Anwendung  
von Oxycodon comp. Hennig® als Doping-  
mittel kann zu einer Gefährdung der Ge-  
sundheit führen.

Oxycodon comp. Hennig® enthält weniger  
als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Retardta-  
blette, d. h., es ist nahezu natriumfrei.

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

Sedativa wie Benzodiazepine oder ver-  
wandte Arzneimittel:

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

Alkohol kann die pharmakodynamischen  
Effekte von Oxycodon comp. Hennig® ver-  
stärken. Die gleichzeitige Einnahme sollte  
vermieden werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Oxycodon  
und Cumarin-Derivaten sind relevante Ver-  
änderungen der Thromboplastinzeit (Inter-  
national Normalized Ratio/INR bzw. Quick-  
Wert) in beide Richtungen beobachtet  
worden.

Die gleichzeitige Gabe von Oxycodon und  
Arzneimitteln mit serotonerger Wirkung,  
wie z. B. selektive Serotonin-Wiederaufnah-  
mehemmer (SSRI) oder Serotonin-Nor-  
adrenalin-Wiederaufnahmeemmer (SNRI),  
kann ein Serotonin-Syndrom verursachen.  
Die Symptome eines Serotonin-Syndroms  
können unter anderem Veränderungen des  
Gemütszustands (z. B. Agitiertheit, Halluzi-  
nationen, Koma), autonome Instabilität  
(z. B. Tachykardie, labiler Blutdruck, Hyper-  
thermie), neuromuskuläre Störungen (z. B.  
Hyperreflexie, Koordinationsmangel, Rigidi-  
tät) und/oder den Gastrointestinaltrakt be-  
treffende Symptome (z. B. Übelkeit, Erbre-  
chen, Diarrhö) verursachen. Oxycodon  
sollte bei Patienten, die diese Arzneimittel  
einnehmen, mit Vorsicht angewendet und  
die Dosierung möglicherweise reduziert  
werden.

Oxycodon wird hauptsächlich über CYP3A4-  
abhängige Stoffwechselwege und zum Teil  
über CYP2D6 abgebaut (siehe Abschnitt 5.2).  
Die Aktivität dieser Abbauelemente kann durch  
verschiedene gleichzeitig verabreichte Arz-  
neimittel oder Nahrungsstoffe gehemmt  
oder induziert werden. Die Dosen von Oxy-  
codon comp. Hennig® müssen unter Um-  
ständen entsprechend angepasst werden.

CYP3A4-Inhibitoren wie z. B. Makrolid-Anti-  
biotika (z. B. Clarithromycin, Erythromycin,  
Telithromycin), Azol-Antimykotika (z. B. Ke-  
toconazol, Voriconazol, Itraconazol, Posa-  
conazol), Proteasehemmer (z. B. Ritonavir,  
Indinavir, Nelfinavir, Saquinavir), Cimetidin  
und Grapefruitsaft können zu einer vermin-  
derten Clearance von Oxycodon führen,  
was einen Anstieg der Plasmakonzentra-  
tionen von Oxycodon verursachen könnte.  
Unter Umständen sind eine Senkung der  
Dosis dieser Tabletten und eine daran an-  
schließende erneute Titration erforderlich.

CYP3A4-Induktoren wie z. B. Rifampicin,  
Carbamazepin, Phenytoin und Johannisk-  
raut können den Abbau von Oxycodon be-  
schleunigen und die Clearance des Wirk-  
stoffs erhöhen, was zu einer Abnahme  
der Plasmakonzentrationen von Oxycodon  
führt. Vorsicht ist geboten und unter Um-  
ständen ist eine zusätzliche Titration erfor-  
derlich, um eine angemessene Symptom-  
kontrolle zu erzielen.

Theoretisch können Arzneimittel mit hem-  
mender Wirkung auf die Aktivität von  
CYP2D6 wie z. B. Paroxetin, Fluoxetin und  
Chinidin zu einer verminderten Clearance  
von Oxycodon führen, was einen Anstieg der  
Plasmakonzentrationen von Oxycodon ver-  
ursachen könnte. Die gleichzeitige Verab-  
reichung zusammen mit CYP2D6-Inhibito-  
ren hatte keine bedeutenden Auswirkungen  
auf die Elimination von Oxycodon und glei-





chermaßen keinen Einfluss auf die pharmakodynamischen Wirkungen von Oxycodon.

*In-vitro*-Studien zur Metabolisierung zeigten, dass keine klinisch relevanten Wechselwirkungen zwischen Oxycodon und Naloxon zu erwarten sind. In therapeutischen Konzentrationen ist die Wahrscheinlichkeit für klinisch relevante Wechselwirkungen von Paracetamol, Acetylsalicylsäure oder Naltrexon mit der Kombination von Oxycodon und Naloxon äußerst gering.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Es liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von Oxycodon comp. Hennig® in der Schwangerschaft oder unter der Geburt vor.

Daten über eine begrenzte Anzahl von exponierten Schwangeren mit Oxycodon deuten nicht auf ein erhöhtes Risiko von angeborenen Fehlbildungen hin. Es liegen keine hinreichenden Daten über die Verwendung von Naloxon bei Schwangeren vor. Die systemische Verfügbarkeit von Naloxon bei Frauen nach der Einnahme dieser Tabletten ist jedoch relativ gering (siehe Abschnitt 5.2). Sowohl Oxycodon als auch Naloxon passieren die Plazenta. Tierstudien für die Kombination von Oxycodon mit Naloxon wurden nicht durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3). Tierstudien mit Oxycodon oder Naloxon als Einzelsubstanzen haben keine teratogene oder embryotoxische Wirkung gezeigt.

Oxycodon kann bei längerfristiger Anwendung während der Schwangerschaft zu Entzugssymptomen beim Neugeborenen führen. Unter der Geburt angewendet, kann Oxycodon beim Neugeborenen eine Atemdepression hervorrufen.

Diese Tabletten sollten während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der Nutzen das mögliche Risiko für den Fötus oder das Neugeborene eindeutig überwiegt.

##### Stillzeit

Oxycodon geht in die Muttermilch über. Es wurde ein Milch-Plasma-Konzentrationsverhältnis von 3,4:1 gemessen, und es ist daher möglich, dass beim gestillten Kind Oxycodon-Effekte auftreten. Es ist nicht bekannt, ob Naloxon ebenfalls in die Muttermilch übergeht. Systemische Naloxon-Spiegel sind nach Einnahme dieser Tabletten jedoch sehr niedrig (siehe Abschnitt 5.2).

Ein Risiko für das gestillte Kind kann insbesondere nach wiederholter Einnahme dieser Tabletten durch die stillende Mutter nicht ausgeschlossen werden.

Während einer Behandlung mit Oxycodon comp. Hennig® sollte das Stillen unterbrochen oder abgestellt werden.

##### Fertilität

Es liegen keine Daten in Bezug auf die Fertilität vor.

#### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Oxycodon comp. Hennig® hat einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschi-

nen. Dies ist insbesondere zu Beginn einer Therapie, nach einer Dosiserhöhung oder dem Wechsel des Arzneimittels, sowie beim Zusammenwirken dieser Tabletten mit anderen ZNS-dämpfenden Substanzen zu erwarten. Bei einer stabilen Therapie sind Beschränkungen nicht zwangsläufig erforderlich. Deshalb sollten Patienten mit ihrem behandelnden Arzt besprechen, ob sie Auto fahren oder Maschinen bedienen dürfen.

Patienten, die unter Oxycodon comp. Hennig® Benommenheit entwickeln und/oder plötzlich einschlafen, müssen darüber aufgeklärt werden, dass sie kein Auto fahren oder keine anderen Aktivitäten (z. B. Bedienen von Maschinen) ausüben dürfen, bevor derartige Anfälle und die Benommenheit nicht abgeklungen sind (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Andernfalls besteht die Gefahr, sich selbst oder Andere aufgrund der eingeschränkten Vigilanz schwerwiegend zu verletzen oder tödlichen Risiken auszusetzen.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen werden nachfolgend in zwei Abschnitten getrennt nach Schmerzbehandlung und dem Wirkstoff Oxycodonhydrochlorid dargestellt.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )

Häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )

Selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )

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.

##### **Nebenwirkungen bei Schmerzbehandlung**

Siehe Tabelle 1 auf Seite 5

##### **Für den Wirkstoff Oxycodonhydrochlorid sind die folgenden zusätzlichen Nebenwirkungen bekannt**

Auf Grund seiner pharmakologischen Eigenschaften kann Oxycodonhydrochlorid Atemdepression, Miosis, Bronchospasmus und Spasmen der glatten Muskulatur hervorrufen sowie den Hustenreflex dämpfen.

Siehe Tabelle 2 auf Seite 6

##### **Arzneimittelabhängigkeit**

Die wiederholte Anwendung von Oxycodon comp. Hennig® 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).

##### **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 Ne-

benwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

##### *Symptome einer Überdosierung*

Abhängig von der individuellen Anamnese kann sich eine Überdosierung von Oxycodon comp. Hennig® durch Symptome äußern, die entweder durch Oxycodon (Opioidrezeptoragonist) oder durch Naloxon (Opioidrezeptorantagonist) hervorgerufen werden.

Symptome einer Oxycodonüberdosierung sind Miosis, Atemdepression, Somnolenz bis hin zum Stupor, erniedrigter Muskeltonus, Bradykardie sowie Abfall des Blutdrucks. Toxische Leukenzephalopathie wurde bei Überdosierung von Oxycodon beobachtet. In schwereren Fällen können Koma, ein nicht-kardiogenes Lungenödem und Kreislaufversagen, unter Umständen mit letalem Ausgang, auftreten.

Symptome einer reinen Überdosierung mit Naloxon sind kaum zu erwarten.

##### *Therapie einer Überdosierung*

Entzugssymptome aufgrund einer Überdosierung mit Naloxon sollten unter umfassender Beobachtung symptomatisch behandelt werden.

Bei klinischen Symptomen, die auf eine Oxycodon-Überdosierung hinweisen, ist gegebenenfalls die intravenöse Gabe eines Opioidrezeptorantagonisten (z. B. 0,4–2 mg Naloxonhydrochlorid intravenös) angezeigt. Diese Einzeldosis muss je nach klinischer Erfordernis in zwei- bis dreiminütigen Abständen wiederholt werden. Auch die Gabe durch Infusion von 2 mg Naloxonhydrochlorid in 500 ml isotonischer Kochsalz- oder 5%iger Dextroselösung (entsprechend 0,004 mg Naloxon/ml) ist möglich. Dabei soll die Infusionsgeschwindigkeit auf die zuvor verabreichten Bolusdosierungen und die Reaktion des Patienten abgestimmt sein.

Eine Magenspülung kann in Erwägung gezogen werden.

Unterstützende Maßnahmen (künstliche Beatmung, Sauerstoffzufuhr, Gabe von Vasopressoren und Infusionstherapie) sollten, falls erforderlich, in der Behandlung eines begleitend auftretenden Kreislaufschocks angewendet werden. Bei Herzstillstand oder Arrhythmien kann eine Herzdruckmassage oder Defibrillation angezeigt sein. Falls erforderlich, sollte eine assistierende Beatmung sowie Aufrechterhaltung des Wasser- und Elektrolythaushaltes erfolgen.

#### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

##### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetika; Opiode; Natürliche Opium-Alkaloide  
ATC-Code: N02AA55



Tabelle 1

| MedDRA Systemorganklasse                                           | Häufig                                                                                                            | Gelegentlich                                                                                                                      | Selten                   | Sehr selten | Nicht bekannt                                                      |
|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-------------|--------------------------------------------------------------------|
| Erkrankungen des Immunsystems                                      |                                                                                                                   | Überempfindlichkeitsreaktionen                                                                                                    |                          |             |                                                                    |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen                              | Appetitabnahme bis zum Appetitverlust                                                                             |                                                                                                                                   |                          |             |                                                                    |
| Psychiatrische Erkrankungen                                        | Schlaflosigkeit                                                                                                   | Unruhe<br>Denkstörungen<br>Angst<br>Verwirrheitszustände<br>Depressionen<br>Verminderte Libido<br>Nervosität                      | Arzneimittelabhängigkeit |             | Euphorische Stimmung<br>Halluzinationen<br>Alpträume<br>Aggression |
| Erkrankungen des Nervensystems                                     | Schwindelgefühl<br>Kopfschmerz<br>Somnolenz                                                                       | Konvulsionen <sup>1</sup><br>Aufmerksamkeitsstörungen<br>Geschmacksstörungen<br>Sprachstörungen<br>Synkope<br>Tremor<br>Lethargie |                          |             | Parästhesien<br>Sedierung                                          |
| Augenerkrankungen                                                  |                                                                                                                   | Sehstörungen                                                                                                                      |                          |             |                                                                    |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths                           | Vertigo                                                                                                           |                                                                                                                                   |                          |             |                                                                    |
| Herzerkrankungen                                                   |                                                                                                                   | Angina pectoris <sup>2</sup><br>Palpitationen                                                                                     | Tachykardie              |             |                                                                    |
| Gefäßerkrankungen                                                  | Hitzewallungen                                                                                                    | Blutdruckabfall<br>Blutdruckanstieg                                                                                               |                          |             |                                                                    |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums         |                                                                                                                   | Dyspnoe<br>Rhinorrhoe<br>Husten                                                                                                   | Gähnen                   |             | Atemdepression<br>Zentrales Schlafapnoe-Syndrom                    |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts                            | Abdominalschmerz<br>Obstipation<br>Diarrhoe<br>Mundtrockenheit<br>Dyspepsie<br>Erbrechen<br>Übelkeit<br>Flatulenz | Aufgetriebener Bauch                                                                                                              | Zahnerkrankungen         |             | Aufstoßen                                                          |
| Leber- und Gallenerkrankungen                                      |                                                                                                                   | Erhöhung leberspezifischer Enzyme<br>Gallenkolik                                                                                  |                          |             |                                                                    |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes                 | Pruritus<br>Hautreaktionen/<br>Hautausschlag<br>Hyperhidrosis                                                     |                                                                                                                                   |                          |             |                                                                    |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen           |                                                                                                                   | Muskelkrämpfe<br>Muskelzucken<br>Myalgie                                                                                          |                          |             |                                                                    |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege                               |                                                                                                                   | Harndrang                                                                                                                         |                          |             | Harnretention                                                      |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse              |                                                                                                                   |                                                                                                                                   |                          |             | Erektionsstörungen                                                 |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort       | Schwächezustände (Asthenie)<br>Ermüdung                                                                           | Arzneimittelentzugssyndrom<br>Brustkorbschmerz<br>Schüttelfrost<br>Unwohlsein<br>Schmerzen<br>Periphere Ödeme<br>Durst            |                          |             |                                                                    |
| Untersuchungen                                                     |                                                                                                                   | Gewichtsabnahme                                                                                                                   | Gewichtszunahme          |             |                                                                    |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen |                                                                                                                   | Verletzungen durch Unfälle                                                                                                        |                          |             |                                                                    |

<sup>1</sup> insbesondere bei Personen mit Epilepsie oder Prädisposition zu Krampfanfällen<sup>2</sup> insbesondere bei Patienten mit vorher bestehender koronarer Herzkrankheit



Tabelle 2

| MedDRA Systemorganklasse                                     | Häufig                                                                                                  | Gelegentlich                                                                                                                               | Selten                      | Sehr selten | Nicht bekannt                               |
|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-------------|---------------------------------------------|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen                      |                                                                                                         |                                                                                                                                            | Herpes simplex              |             |                                             |
| Erkrankungen des Immunsystems                                |                                                                                                         |                                                                                                                                            |                             |             | Anaphylaktische Reaktionen                  |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen                        |                                                                                                         | Dehydratation                                                                                                                              | Appetitsteigerung           |             |                                             |
| Psychiatrische Erkrankungen                                  | Stimmungs- und Persönlichkeitsveränderungen<br>Verminderte Aktivität<br>Psychomotorische Hyperaktivität | Agitiertheit<br>Wahrnehmungsstörungen (z. B. Derealisation)                                                                                |                             |             |                                             |
| Erkrankungen des Nervensystems                               |                                                                                                         | Konzentrationsstörungen<br>Migräne<br>Erhöhter Muskeltonus<br>Unwillkürliche Muskelkontraktionen<br>Hypoästhesie<br>Koordinationsstörungen |                             |             | Hyperalgesie                                |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths                     |                                                                                                         | Hörstörungen                                                                                                                               |                             |             |                                             |
| Gefäßerkrankungen                                            |                                                                                                         | Vasodilatation                                                                                                                             |                             |             |                                             |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums   |                                                                                                         | Dysphonie                                                                                                                                  |                             |             |                                             |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts                      | Schluckauf                                                                                              | Dysphagie<br>Ileus<br>Mundulzerationen<br>Stomatitis                                                                                       | Meläna<br>Zahnfleischbluten |             | Karies                                      |
| Leber- und Gallenerkrankungen                                |                                                                                                         |                                                                                                                                            |                             |             | Cholestase                                  |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes           |                                                                                                         | Trockene Haut                                                                                                                              | Urtikaria                   |             |                                             |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege                         | Dysurie                                                                                                 |                                                                                                                                            |                             |             |                                             |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse        |                                                                                                         | Hypogonadismus                                                                                                                             |                             |             | Amenorrhoe                                  |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort |                                                                                                         | Ödeme<br>Toleranz                                                                                                                          |                             |             | Arzneimittelentzugssyndrom bei Neugeborenen |

### Wirkmechanismus

Oxycodon und Naloxon besitzen eine Affinität zu Kappa-, My- und Delta-Opioidrezeptoren in Gehirn, Rückenmark und peripheren Organen (z.B. Darm). Oxycodon wirkt an diesen Rezeptoren als Opioidrezeptoragonist und bindet an die endogenen Opioidrezeptoren im ZNS. Im Gegensatz dazu ist Naloxon ein reiner Antagonist an allen Opioidrezeptortypen.

### Pharmakodynamische Wirkungen

Auf Grund des ausgeprägten First-pass-Metabolismus liegt die Bioverfügbarkeit von Naloxon bei oraler Gabe bei < 3 %, so dass eine klinisch relevante systemische Wirkung kaum zu erwarten ist. Infolge des kompetitiven Antagonismus der Opioidrezeptor-vermittelten Wirkung von Oxycodon lokal im Darm reduziert Naloxon das Auftreten der für eine Behandlung mit Opioiden typischen Darmfunktionsstörungen.

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

#### Analgesie

In einer zwölfwöchigen kontrollierten, verblindeten Parallelgruppenstudie mit 322 Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation hatten Patienten, die mit Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid Retardtabletten behandelt wurden, im Vergleich zu denen, die nur Oxycodonhydrochlorid Retardtabletten erhielten, im Durchschnitt einen zusätzlichen spontanen Stuhlgang in der letzten Behandlungswoche ( $p < 0,0001$ ).

Der Gebrauch von Laxantien in den ersten 4 Wochen war signifikant niedriger in der Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid-Gruppe im Vergleich zur Oxycodonhydrochlorid-Monotherapiegruppe (31 % vs. 55 %,  $p < 0,0001$ ). Gleichartige Ergebnisse wurden in einer Studie mit 265 Nicht-Tumorschmerzpatienten erzielt, die vergleichbare Tagesdosierungen von 60 mg/30 mg bis 80 mg/40 mg Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid Retardtabletten bzw. 60 mg bis 80 mg Oxycodonhydrochlorid Retardtabletten (Monotherapie) erhalten haben.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

#### Oxycodonhydrochlorid

##### Resorption

Oxycodon hat nach Einnahme eine hohe absolute Bioverfügbarkeit von bis zu 87 %.

**Verteilung**

Nach der Resorption wird Oxycodon im gesamten Körper verteilt. Die Plasmaproteinbindung beträgt etwa 45 %. Oxycodon tritt in die Plazenta über und lässt sich in der Muttermilch nachweisen.

**Biotransformation**

Oxycodon wird in der Leber zu Noroxycodon und Oxymorphon und mehreren Glucuroniden abgebaut. Noroxycodon, Oxymorphon, Noroxymorphon werden durch das Cytochrom-P450-System generiert. Chinidin reduziert die Entstehung von Oxymorphon im Menschen, ohne einen substantiellen Einfluss auf die Pharmakodynamik von Oxycodon zu haben. Der Beitrag von Metaboliten zur Wirkung ist vernachlässigbar.

**Elimination**

Oxycodon und seine Stoffwechselprodukte werden sowohl mit dem Urin als auch mit dem Stuhl ausgeschieden.

**Naloxonhydrochlorid****Resorption**

Bei Einnahme hat Naloxon eine geringe systemische Verfügbarkeit von < 3 %.

**Verteilung**

Naloxon tritt in die Plazenta über. Es ist nicht bekannt, ob Naloxon ebenfalls in die Muttermilch übergeht.

**Biotransformation und Elimination**

Bei parenteraler Gabe beträgt die Plasma-Halbwertszeit ungefähr eine Stunde. Die Dauer der Wirksamkeit ist abhängig von der Dosis und der Art der Anwendung. Die intramuskuläre Injektion bewirkt einen längeren Effekt als die intravenöse Applikation. Naloxon wird in der Leber metabolisiert und über den Urin ausgeschieden. Die Hauptmetaboliten sind Naloxon-3-Glucuronid, 6 $\beta$ -Naloxol und seine Glucuronide.

**Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid Kombination (Oxycodon comp. Hennig®)****Pharmakokinetische/Pharmakodynamische Zusammenhänge**

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Oxycodon in Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid Retardtabletten sind äquivalent zu Oxycodon-Retardtabletten bei gleichzeitiger Verabreichung von Naloxonhydrochlorid-Retardtabletten.

Alle Wirkstärken von Oxycodon comp. Hennig® sind untereinander austauschbar.

Bei Einnahme von Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid in maximaler Dosierung sind die Plasmakonzentrationen von Naloxon so gering, dass eine sinnvolle pharmakokinetische Analyse nicht durchführbar ist. Die pharmakokinetische Analyse kann mit dem Surrogatparameter Naloxon-3-Glucuronid erfolgen, da mit diesem messbare Plasmakonzentrationen erreicht werden.

Im Allgemeinen waren die maximale Plasmakonzentration ( $C_{max}$ ) und die Bioverfügbarkeit von Oxycodon bei Einnahme nach einem fettreichen Frühstück im Durchschnitt um 16 % bis 30 % höher als bei Einnahme in nüchternem Zustand. Dies ist nicht klinisch relevant, so dass Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid-Retardtabletten entweder während der Mahlzeiten

oder unabhängig davon eingenommen werden können (siehe Abschnitt 4.2).

*In-vitro*-Studien zur Metabolisierung haben gezeigt, dass das Auftreten von klinisch relevanten Wechselwirkungen von Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid mit anderen Substanzen nicht zu erwarten ist.

**Ältere Patienten****Oxycodon**

Die Oxycodon  $AUC_t$  stieg bei älteren im Vergleich zu jüngeren Probanden auf durchschnittlich 118 % (90 % C.I.: 103, 135) an. Die Oxycodon  $C_{max}$  stieg auf durchschnittlich 114 % (90 % C.I.: 102, 127). Die Oxycodon  $C_{min}$  stieg auf durchschnittlich 128 % (90 % C.I.: 107, 152).

**Naloxon**

Die Naloxon  $AUC_t$  stieg bei älteren im Vergleich zu jüngeren Probanden auf durchschnittlich 182 % (90 % C.I.: 123, 270) an. Die Naloxon  $C_{max}$  stieg auf durchschnittlich 173 % (90 % C.I.: 107, 208). Die Naloxon  $C_{min}$  stieg auf durchschnittlich 317 % (90 % C.I.: 142, 708).

**Naloxon-3-Glucuronid**

Die Naloxon-3-Glucuronid  $AUC_t$  stieg bei älteren im Vergleich zu jüngeren Probanden auf durchschnittlich 128 % (90 % C.I.: 113, 147) an. Die Naloxon-3-Glucuronid  $C_{max}$  stieg durchschnittlich auf 127 % (90 % C.I.: 112, 144). Die Naloxon-3-Glucuronid  $C_{min}$  stieg durchschnittlich auf 125 % (90 % C.I.: 105, 148).

**Patienten mit Leberfunktionsstörung****Oxycodon**

Die Oxycodon  $AUC_{INF}$  stieg bei Patienten mit geringer, mittelstarker und starker Leberfunktionsstörung im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 143 % (90 % C.I.: 111, 184), 319 % (90 % C.I.: 248, 411) und 310 % (90 % C.I.: 241, 398). Die Oxycodon  $C_{max}$  stieg im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 120 % (90 % C.I.: 99, 144), 201 % (90 % C.I.: 166, 242) und 191 % (90 % C.I.: 158, 231) bei geringer, mittelstarker und starker hepatischer Insuffizienz. Die Oxycodon  $t_{1/2Z}$  stieg im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 108 % (90 % C.I.: 70, 146), 176 % (90 % C.I.: 138, 215) und 183 % (90 % C.I.: 145, 221) bei geringer, mittelstarker und starker hepatischer Insuffizienz.

**Naloxon**

Die Naloxon  $AUC_t$  stieg im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 411 % (90 % C.I.: 152, 1.112), 11.518 % (90 % C.I.: 4.259, 31.149) und 10.666 % (90 % C.I.: 3.944, 28.847) bei geringer, mittelstarker und starker hepatischer Insuffizienz. Die Naloxon  $C_{max}$  stieg im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 193 % (90 % C.I.: 115, 324), 5.292 % (90 % C.I.: 3.148, 8.896) und 5.252 % (90 % C.I.: 3.124, 8.830) bei geringer, mittelstarker und starker hepatischer Insuffizienz. Die Naloxon  $t_{1/2Z}$  und die entsprechende  $AUC_{INF}$  konnte auf Grund einer ungenügenden Datenlage nicht errechnet werden. Der Vergleich der Bioverfügbarkeiten für Naloxon beruht daher auf  $AUC_t$ -Werten.

**Naloxon-3-Glucuronid**

Die Naloxon-3-Glucuronid  $AUC_{INF}$  stieg im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 157 % (90 % C.I.: 89, 279), 128 % (90 % C.I.: 72, 227) und 125 % (90 % C.I.: 71, 222) bei geringer, mittelstarker und starker hepatischer Insuffizienz. Die Naloxon-3-Glucuronid  $C_{max}$  stieg im Vergleich zu gesunden Probanden durchschnittlich bei geringer hepatischer Insuffizienz auf 141 % (90 % C.I.: 100, 197), bei mittelstarker hepatischer Insuffizienz auf durchschnittlich 118 % (90 % C.I.: 84, 166) und sank bei starker hepatischer Insuffizienz auf durchschnittlich 98 % (90 % C.I.: 70, 137). Die Naloxon-3-Glucuronid  $t_{1/2Z}$  stieg im Vergleich zu gesunden Probanden durchschnittlich bei geringer hepatischer Insuffizienz auf durchschnittlich 117 % (90 % C.I.: 72, 161), und sank auf durchschnittlich 77 % (90 % C.I.: 32, 121) und 94 % (90 % C.I.: 49, 139) bei mittelstarker und starker hepatischer Insuffizienz.

**Patienten mit Nierenfunktionsstörung****Oxycodon**

Die Oxycodon  $AUC_{INF}$  stieg im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 153 % (90 % C.I.: 130, 182), 166 % (90 % C.I.: 140, 196) und 224 % (90 % C.I.: 190, 266) bei geringer, mittelstarker und starker renal Insuffizienz. Die Oxycodon  $C_{max}$  stieg im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 110 % (90 % C.I.: 94, 129), 135 % (90 % C.I.: 115, 159) und 167 % (90 % C.I.: 142, 196) bei geringer, mittelstarker und starker renal Insuffizienz. Die Oxycodon  $t_{1/2Z}$  stieg im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 149 %, 123 % und 142 % bei geringer, mittelstarker und starker renal Insuffizienz.

**Naloxon**

Die Naloxon  $AUC_t$  stieg im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 2.850 % (90 % C.I.: 369, 22.042), 3.910 % (90 % C.I.: 506, 30.243) und 7.612 % (90 % C.I.: 984, 58.871) bei geringer, mittelstarker und starker renal Insuffizienz. Die Naloxon  $C_{max}$  stieg im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 1.076 % (90 % C.I.: 154, 7.502), 858 % (90 % C.I.: 123, 5.981) und 1.675 % (90 % C.I.: 240, 11.676) bei geringer, mittelstarker und starker renal Insuffizienz. Die Naloxon  $t_{1/2Z}$  und die entsprechende  $AUC_{INF}$  konnte auf Grund einer ungenügenden Datenlage nicht errechnet werden. Der Vergleich der Bioverfügbarkeiten für Naloxon beruht daher auf  $AUC_t$ -Werten. Die Quotienten wurden möglicherweise dadurch beeinflusst, dass die Naloxonplasmaspiegel in gesunden Probanden nicht ausreichend charakterisiert werden konnten.

**Naloxon-3-Glucuronid**

Die Naloxon-3-Glucuronid  $AUC_{INF}$  stieg im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 220 % (90 % C.I.: 148, 327), 370 % (90 % C.I.: 249, 550) und 525 % (90 % C.I.: 354, 781) bei geringer, mittelstarker und starker renal Insuffizienz. Die Naloxon-3-Glucuronid  $C_{max}$  stieg im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 148 % (90 % C.I.: 110, 197), 202 % (90 % C.I.: 151, 271) und 239 % (90 % C.I.: 179, 320) bei geringer, mittel-





starker und starker renaler Insuffizienz. Die Naloxon-3-Glucuronid  $t_{1/2}$  zeigte keine signifikante Änderung bei renaler Insuffizienz im Vergleich zu gesunden Probanden.

#### Missbrauch

#### **Oxycodon comp. Hennig® 5 mg/2,5 mg Retardtabletten**

Um die Retardierung von Oxycodon comp. Hennig® nicht zu zerstören, dürfen die Tabletten nicht zerteilt, zerkaut oder zerkleinert werden, da dies zu einer schnelleren Wirkstofffreisetzung führt.

#### **Oxycodon comp. Hennig® 10 mg/5 mg Retardtabletten**

#### **Oxycodon comp. Hennig® 20 mg/10 mg Retardtabletten**

#### **Oxycodon comp. Hennig® 30 mg/15 mg Retardtabletten**

#### **Oxycodon comp. Hennig® 40 mg/20 mg Retardtabletten**

Um die Retardierung von Oxycodon comp. Hennig® nicht zu zerstören, dürfen die Tabletten nicht zerkaut oder zerkleinert werden, da dies zu einer schnelleren Wirkstofffreisetzung führt.

Darüber hinaus verfügt Naloxon über eine langsamere Elimination bei intranasaler Gabe. Dies führt dazu, dass eine missbräuchliche Anwendung von Oxycodon comp. Hennig® nicht zu den beabsichtigten missbräuchlichen Effekten führt. Im Tierexperiment konnte bei Ratten, die von Oxycodon abhängig waren, bei der intravenösen Anwendung von Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid im Verhältnis 2:1 Entzugssymptome festgestellt werden.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es gibt keine reproduktionstoxikologischen Daten zur Kombination von Oxycodon mit Naloxon.

Studien mit den Einzelsubstanzen zeigten, dass Oxycodon keine Auswirkung auf die Fertilität und die frühe embryonale Entwicklung in Dosierungen von bis zu 8 mg/kg Körpergewicht bei männlichen und weiblichen Ratten sowie in Dosierungen von bis zu 125 mg/kg Körpergewicht beim Kaninchen hat. Wurden beim Kaninchen Daten der einzelnen Feten zur statistischen Auswertung herangezogen, konnte eine dosisabhängige Zunahme an Entwicklungsstörungen beobachtet werden (Zunahme der Inzidenz an 27 Rumpfwirbeln oder zusätzlichen Rippenpaaren). Wurden die gesamten Würfe der statistischen Auswertung dieser Parameter zugrunde gelegt, war nur die Inzidenz der 27 Rumpfwirbel in der 125 mg/kg Gruppe erhöht, eine Dosierung, die schwere toxische Wirkung in den tragenden Muttertieren zeigte. In einer Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung in Ratten war das Körpergewicht der F1 Generation in der 6 mg/kg/Tag Gruppe niedriger als in der Kontrollgruppe, bei einer Dosis, die Gewicht und Nahrungseinnahme der Muttertiere reduzierte (NOAEL 2/mg/kg Körpergewicht). Es gab weder Wirkungen auf die physischen, reflexologischen und sensorischen Entwicklungsparameter noch auf die Verhaltens- oder Reproduktionskennzahlen. In Standardstudien zur Reproduktionstoxizität war Naloxon nach oraler Gabe auch bei hohen Dosen weder terato-

gen noch embryo-/fetotoxisch und beeinflusste nicht die peri-/postnatale Entwicklung. In sehr hohen Dosen (800 mg/kg/Tag) bewirkte Naloxon eine erhöhte Jungtiersterblichkeit unmittelbar nach der Geburt in Dosen, die signifikante Toxizität in den Muttertieren bewirkte (z.B. Gewichtsverlust, Krämpfe). In überlebenden Jungtieren wurde jedoch keine Auswirkung auf Entwicklung oder Verhalten festgestellt.

Langzeitstudien zur Kanzerogenität mit einer Kombination von Oxycodon und Naloxon oder Oxycodon als Einzelsubstanz wurden nicht durchgeführt. Eine 24-monatige orale Kanzerogenitätsstudie mit Naloxon in Dosierungen bis zu 100 mg/kg/Tag in Ratten zeigte, dass Naloxon unter diesen Bedingungen nicht kanzerogen ist.

Die einzelnen Wirkstoffe Oxycodon und Naloxon zeigten in *in-vitro*-Untersuchungen ein klastogenes Potential. Unter *in-vivo*-Bedingungen wurden jedoch entsprechende Befunde selbst bei toxischen Dosierungen nicht beobachtet. Aufgrund der Ergebnisse sind mutagene Wirkungen von Oxycodon comp. Hennig® beim Menschen nach therapeutischer Anwendung hinreichend sicher auszuschließen.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### **Oxycodon comp. Hennig® 5 mg/2,5 mg Retardtabletten**

#### **Oxycodon comp. Hennig® 10 mg/5 mg Retardtabletten**

#### **Oxycodon comp. Hennig® 20 mg/10 mg Retardtabletten**

#### **Oxycodon comp. Hennig® 30 mg/15 mg Retardtabletten**

#### **Oxycodon comp. Hennig® 40 mg/20 mg Retardtabletten**

Tablettenkern  
Povidon (K30)  
Poly(vinylacetat)  
Natriumdodecylsulfat  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Mikrokristalline Cellulose  
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

#### **Oxycodon comp. Hennig® 5 mg/2,5 mg Retardtabletten**

#### **Oxycodon comp. Hennig® 20 mg/10 mg Retardtabletten**

Filmüberzug  
Poly(vinylalkohol)  
Titandioxid (E171)  
Macrogol 3350  
Talkum

#### **Oxycodon comp. Hennig® 10 mg/5 mg Retardtabletten**

#### **Oxycodon comp. Hennig® 40 mg/20 mg Retardtabletten**

Filmüberzug  
Poly(vinylalkohol)  
Titandioxid (E171)  
Macrogol 3350  
Talkum  
Eisen(III)-oxid (E172)

#### **Oxycodon comp. Hennig® 30 mg/15 mg Retardtabletten**

Filmüberzug  
Poly(vinylalkohol)  
Titandioxid (E171)  
Macrogol 3350

Talkum  
Eisen(III)-hydroxid-oxid  $\times$  H<sub>2</sub>O (E172)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

Blisterpackung:  
3 Jahre

Flaschen:  
3 Jahre  
Haltbarkeit nach Anbruch: 3 Monate

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Blisterpackung:  
Nicht über 25 °C lagern.

Flaschen:  
Nicht über 30 °C lagern.  
Nach Anbruch der HDPE-Flasche: Nicht über 25 °C lagern.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung  
Kindergesicherte Aluminium/PVC/PE/PVDC Blisterpackungen.

Flaschen  
Weiße HDPE-Flaschen mit weißem, kindergesichertem, manipulationssicherem Schraubdeckel aus PP.

Packungsgrößen  
Blisterpackung mit 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 Retardtabletten

Flasche mit 50, 100 Retardtabletten; Klinikpackung mit 250 Retardtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

PB Pharma GmbH  
Lise-Meitner-Straße 10  
D-40670 Meerbusch  
Tel.: 0 2159 / 91 44 70  
Fax: 0 2159 / 91 44 45

#### Mitvertrieb:

HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG  
Liebigstraße 1–2  
65439 Flörsheim am Main  
Telefon: (06145) 508-0  
Telefax: (06145) 508-140  
E-Mail: info@hennig-am.de

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

|                                                           |             |
|-----------------------------------------------------------|-------------|
| Oxycodon comp. Hennig®<br>5 mg/2,5 mg<br>Retardtabletten: | 99075.00.00 |
| Oxycodon comp. Hennig®<br>10 mg/5 mg<br>Retardtabletten:  | 99076.00.00 |
| Oxycodon comp. Hennig®<br>20 mg/10 mg<br>Retardtabletten: | 99077.00.00 |





**HENNIG**

**Oxycodon comp. Hennig®**

Oxycodon comp. Hennig®  
30 mg/15 mg  
Retardtabletten: 99078.00.00  
Oxycodon comp. Hennig®  
40 mg/20 mg  
Retardtabletten: 99079.00.00

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

Datum der Zulassung: 24.07.2017  
Verlängerung der Zulassung: 18.01.2022

**10. STAND DER INFORMATION**

März 2023

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel