

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Oxycodon-hameln 50 mg/ml Injektions-/Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede 1 ml Ampulle enthält 50 mg Oxycodonhydrochlorid (Ph.Eur.) (entspricht 45 mg Oxycodon).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Ein ml Lösung enthält 1,06 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektions-/Infusionslösung

Klare, farblose Lösung, praktisch frei von sichtbaren Partikeln.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Oxycodon ist bei Erwachsenen zur Behandlung von mäßig starken bis starken Schmerzen bei Krebspatienten und postoperativen Schmerzen indiziert.

Für die Behandlung starker Schmerzen, die die Anwendung eines starken Opioids erfordern.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosis sollte entsprechend der Schmerzintensität, dem Gesamtzustand des Patienten und der vorherigen oder gleichzeitigen Einnahme von Arzneimitteln angepasst werden.

Erwachsene

Die folgenden Anfangsdosen werden empfohlen. Eine allmähliche Erhöhung der Dosis kann erforderlich sein, wenn die Analgesie unzureichend ist oder wenn die Schmerzstärke zunimmt.

Intravenös – Bolus

Für Injektionen mit Natriumchlorid-Lösung 9 mg/ml (0,9 %), Glucose-Lösung 50 mg/ml (5 %) oder Wasser für Injektionszwecke verdünnen. Bolus-Dosis von 1 bis 10 mg innerhalb von 1–2 Minuten langsam verabreichen.

Einzeldosen sollten nicht öfter als alle 4 Stunden verabreicht werden.

Intravenös – Infusion

Für Injektionen mit Natriumchlorid-Lösung 9 mg/ml (0,9 %), Glucose-Lösung 50 mg/ml (5 %) oder Wasser für Injektionszwecke verdünnen. Empfohlen ist eine Anfangsdosis von 2 mg/Stunde.

Intravenös – Patientengesteuerte Analgesie (PCA – Patient Controlled Analgesia)

Für Injektionen mit Natriumchlorid-Lösung 9 mg/ml (0,9 %), Glucose-Lösung 50 mg/ml (5 %) oder Wasser für Injektionszwecke verdünnen. Bolus-Dosen von 0,03 mg/kg sollten mit einer minimalen Sperrzeit von 5 Minuten verabreicht werden.

Subkutan – Bolus

Für Injektionen in 0,9 % Kochsalzlösung, 5 % Dextrose oder Wasser verdünnen. Empfohlen ist eine Anfangsdosis von 5 mg,

je nach Bedarf im 4-Stunden-Rhythmus zu wiederholen.

Subkutan – Infusion

Bei Bedarf mit Natriumchlorid-Lösung 9 mg/ml (0,9 %), Glucose-Lösung 50 mg/ml (5 %) oder Wasser für Injektionszwecke verdünnen. Bei opioid-naiven Patienten wird eine Anfangsdosis von 7,5 mg/Tag empfohlen, die allmählich entsprechend der Symptomkontrolle titriert wird. Krebspatienten, die von einer oralen Oxycodon-Anwendung umgestellt werden, benötigen möglicherweise eine deutlich höhere Dosis.

Umstellung von oralem auf parenterales Oxycodon

Die Dosierung sollte auf folgendem Verhältnis basieren: 2 mg orales Oxycodon entsprechen 1 mg parenteralem Oxycodon. Es muss betont werden, dass dies ein Anhaltspunkt für die erforderliche Dosis ist. Die Variabilität zwischen Patienten erfordert, dass jeder einzelne Patient sorgfältig auf die richtige Dosis titriert wird.

Ältere Patienten

Ältere Patienten sollten mit Vorsicht behandelt werden. Die geringste Dosis sollte mit sorgfältiger Titration bis zur Schmerzkontrolle verabreicht werden.

Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/ oder Leberfunktion

Die Doseinleitung sollte bei diesen Patienten einem konservativen Ansatz folgen. Die empfohlene Anfangsdosis bei Erwachsenen sollte um 50 % reduziert werden (z. B. eine gesamte Tagesdosis von 10 mg oral bei Opioid-naiven Patienten), und jeder Patient sollte entsprechend seiner klinischen Situation bis zu einer ausreichenden Schmerzkontrolle titriert werden.

Kinder und Jugendliche

Zur Anwendung von Oxycodon-hameln bei Patienten unter 18 Jahren liegen keine Daten vor.

Anwendung bei nicht malignen Schmerzen

Opiode sind keine Erstlinientherapie bei chronischen, nicht-malignen Schmerzen und werden auch nicht als alleinige Behandlung empfohlen. Zu den Arten von chronischen Schmerzen, die nachweislich durch starke Opiode gelindert werden, gehören chronische osteoarthritische Schmerzen und Bandscheibenerkrankungen.

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung.

Subkutane Anwendung.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitte 6.6.

Behandlungsziele und Beendigung der Behandlung

Vor Beginn der Behandlung mit Oxycodon-hameln 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 Behandlung

Oxycodon sollte nicht länger als erforderlich angewendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Oxycodon darf nicht in Situationen angewendet werden, in denen Opiode kontraindiziert sind:

- schwere Atemdepression mit Hypoxie;
- paralytischer Ileus;
- akutes Abdomen;
- schwere chronische obstruktive Lungenerkrankung;
- Cor pulmonale;
- schweres Bronchialasthma;
- erhöhter Kohlendioxidgehalt im Blut;
- chronische Verstopfung.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Das größte Risiko einer Opioidüberdosierung ist eine Atemdepression.

Schlafbezogene Atemstörungen

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

Vorsicht ist geboten bei der Verabreichung von Oxycodon an geschwächte ältere Menschen; Patienten mit stark eingeschränkter Lungenfunktion, Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion; Patienten mit Myxödem, Hypothyreose, Addisonischer Krankheit, Intoxikations-Psychose, Prostatahypertrophie, adrenokortikaler Insuffizienz, Alkoholismus, Delirium tremens, Erkrankungen der Gallenwege, Pankreatitis, entzündlichen Darmerkrankungen, Hypotonie, Hypovolämie, erhöhtem intrakraniellen Druck, Kopfverletzungen (aufgrund des Risikos von erhöhtem intrakraniellen Druck) oder Patienten, die Benzodiazepine, andere ZNS-Sedativa (einschließlich Alkohol) oder MAO-Hemmer einnehmen.

Die gleichzeitige Anwendung von Oxycodon mit Beruhigungsmitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken sollte die gleichzeitige Verschreibung dieser Beruhigungsmittel für Patienten vorbehalten sein, für die keine alternativen Behandlungsmethoden möglich sind. Wenn die Entscheidung gefallen ist, Oxycodon gleich-

zeitig mit Beruhigungsmitteln zu verschreiben, sollte die niedrigste effektive Dosis angewendet und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten sollten aufmerksam auf Anzeichen und Symptome der Atemdepression und Sedierung beobachtet werden. In dieser Hinsicht ist es äußerst empfehlenswert, Patienten und ihre Pflegepersonen darauf hinzuweisen, damit sie sich dieser Symptome bewusst sind (siehe Abschnitt 4.5).

Oxycodon-hameln sollte bei einem möglichen Vorhandensein eines paralytischen Ileus nicht angewendet werden. Wird ein paralytischer Ileus vermutet oder tritt bei der Anwendung auf, sollte die Anwendung von Oxycodon-hameln sofort abgebrochen werden.

Oxycodon-hameln sollte mit Vorsicht prä- oder intraoperativ und innerhalb der ersten 12–24 Stunden nach der Operation angewendet werden.

Wie bei allen Opioidarzneimitteln sollten Oxycodonarzneimittel nach einer Operation im Unterleibsbereich mit Vorsicht angewendet werden, da Opioid bekanntermaßen die Darmmotilität beeinträchtigen und erst angewendet werden sollten, wenn der Arzt eine normale Darmfunktion festgestellt hat.

Bei geeigneten Patienten, die unter chronischen, nicht-malignen Schmerzen leiden, sollten Opioid als Teil eines umfassenden Behandlungsprogramms mit anderen Arzneimitteln und Behandlungsmethoden eingesetzt werden. Ein wesentlicher Teil der Beurteilung eines Patienten mit chronischen, nicht-malignen Schmerzen ist seine Sucht- und Drogenmissbrauchsgeschichte.

Sollte die Behandlung mit Opioiden für den Patienten geeignet sein, so ist das Hauptziel der Behandlung nicht die Dosisminimierung des Opioids, sondern das Erreichen einer Dosis, die Schmerzen mit minimalen Nebenwirkungen angemessen lindert.

Der Patient kann bei chronischer Anwendung eine Toleranz gegenüber dem Arzneimittel entwickeln und schrittweise immer höhere Dosen benötigen, um die Schmerzkontrolle aufrechtzuerhalten. Chronische Anwendung dieses Arzneimittels kann zu physischer Abhängigkeit führen und Entzugserscheinungen können bei abrupter Einstellung der Therapie auftreten. Wenn ein Patient die Therapie mit Oxycodon nicht länger benötigt, kann es empfehlenswert sein, die Dosis allmählich zu verringern, um Entzugserscheinungen vorzubeugen. Das Opioidabstinenz- oder Entzugssyndrom ist durch einige oder alle der folgenden Symptome gekennzeichnet: Unruhe, Tränenfluss, Rhinorrhoe, Gähnen, Hyperhidrosis, Schüttelfrost, Myalgie, Mydriasis und Herzklopfen. Andere Symptome können ebenfalls auftreten, einschließlich: Reizbarkeit, Angstzustände, Rückenschmerzen, Gelenkschmerzen, Schwäche, Bauchkrämpfe, Schlaflosigkeit, Übelkeit, Anorexie, Erbrechen, Durchfall, erhöhter Blutdruck, oder eine erhöhte Atem- oder Herzfrequenz.

Eine gesteigerte Schmerzempfindlichkeit, die nicht auf eine weitere Dosiserhöhung von Oxycodon anspricht, kann auftreten, vor allem bei hohen Dosen. Eine Reduzierung der Oxycodon-Dosis oder ein Wechsel zu einem alternativen Opioid kann erforderlich sein.

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-hameln 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-hameln 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 Rauchen oder bei Patienten mit anderen psychischen Erkrankungen (z. B. Major Depression, Angststörungen und Persönlichkeitsstörungen) in der Anamnese.

Vor Beginn der Behandlung mit Oxycodon-hameln 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.

Wie bei anderen Opioiden können Neugeborene von abhängigen Müttern Entzugserscheinungen aufweisen und bei Geburt eine Atemdepression aufweisen.

Gleichzeitige Anwendung von Alkohol und Oxycodon-hameln kann die unerwünschten Wirkungen von Oxycodon-hameln verstärken; eine gleichzeitige Anwendung sollte vermieden werden.

Opioid wie Oxycodonhydrochlorid können die hypothalamisch-pituitär-adrenalen oder gonadalen Achsen beeinflussen. Einige Veränderungen, die beobachtet werden können, schließen eine Zunahme des Serumprolaktins und Abnahmen des Plasmacortisols und Testosterons ein. Klinische Symptome können sich aus diesen hormonellen Veränderungen ergeben.

Doping-Warnhinweis

Die Anwendung von Oxycodon-hameln kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Die Anwendung von Oxycodon-hameln als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Einnahme von Opioiden und Beruhigungsmitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln erhöht das Risiko von Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod durch die additive dämpfende Wirkung des ZNS. Die Dosis und Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollte beschränkt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittel, die das ZNS beeinflussen, umfassen, sind aber nicht beschränkt auf: Beruhigungsmittel, Anästhetika, Hypnotika, Antidepressiva, Nicht-Benzodiazepine Sedativa, Phenothiazine, Neuroleptika, Alkohol, andere Opioid, Muskelrelaxantien und Antihypertensiva.

Die gleichzeitige Anwendung von Oxycodon mit Anticholinergika oder Arzneimitteln mit anticholinergischer Aktivität (z. B. trizyklischen Antidepressiva, Antihistaminika, Antipsychotika, Muskelrelaxantien, Anti-Parkinson-Medikamente) kann zu verstärkten anticholinergen Nebenwirkungen führen. Oxycodon sollte mit Vorsicht angewendet werden, und bei Patienten, die diese Arzneimittel anwenden, muss die Dosierung ggf. reduziert werden.

Monoaminoxidase (MAO)-Inhibitoren sind dafür bekannt, mit narkotischen Analgetika zu interagieren. MAO-Inhibitoren verursachen ZNS-Erregung oder -Depression im Zusammenhang mit einer hypertensiven oder hypotensiven Krise (siehe Abschnitt 4.4).

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.

Alkohol kann die pharmakodynamische Wirkung von Oxycodon verstärken, gleichzeitige Einnahme/Anwendung sollte vermieden werden.

Oxycodon wird hauptsächlich von CYP3A4 metabolisiert, mit Hilfe von CYP2D6. Die

Aktivitäten dieser Stoffwechselwege können durch verschiedene gemeinsam verabreichte Arzneimittel oder Nahrungsbestandteile gehemmt oder induziert werden.

CYP3A4-Inhibitoren wie Makrolid-Antibiotika (z. B. Clarithromycin, Erythromycin und Telithromycin), Azol-Antimykotika (z. B. Ketoconazol, Voriconazol, Itraconazol und Posaconazol), Protease-Inhibitoren (z. B. Boceprevir, Ritonavir, Indinavir, Nelfinavir und Saquinavir), Cimetidin und Grapefruitsaft können zu einer verminderten Clearance von Oxycodon führen, was zu einer Erhöhung der Plasma-Konzentration von Oxycodon führen kann. Deshalb muss die Oxycodon-Dosis entsprechend angepasst werden.

Nachfolgend einige konkrete Beispiele:

- Itraconazol, ein potenter CYP3A4-Hemmer, 200 mg fünf Tage lang oral verabreicht, hat die AUC des oralen Oxycodon erhöht. Im Durchschnitt war die AUC ca. 2,4-fach höher (Bereich 1,5–3,4).
- Voriconazol, ein CYP3A4-Hemmer, 200 mg vier Tage lang zweimal täglich verabreicht (400 mg für die ersten zwei Dosen), hat die AUC des oralen Oxycodon erhöht. Im Durchschnitt war die AUC ca. 3,6-fach höher (Bereich 2,7–5,6).
- Telithromycin, ein CYP3A4-Hemmer, 800 mg vier Tage lang oral verabreicht hat, die AUC des oralen Oxycodon erhöht. Im Durchschnitt war die AUC ca. 1,8-Mal höher (Bereich 1,3–2,3).
- Grapefruitsaft, ein CYP3A4-Hemmer, 200 ml dreimal täglich fünf Tage lang verabreicht, hat die AUC des oralen Oxycodon erhöht. Im Durchschnitt war die AUC ca. 1,7-Mal höher (Bereich 1,1–2,1).

CYP3A4-Induktoren wie Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin und Johanniskraut können den Stoffwechsel von Oxycodon anregen und zu einer erhöhten Clearance von Oxycodon führen, was zu einer Reduzierung der Plasma-Konzentration von Oxycodon führen kann. Die Oxycodon-Dosis muss entsprechend angepasst werden.

Nachfolgend einige konkrete Beispiele:

- Johanniskraut, ein CYP3A4-Induktor, 300 mg dreimal täglich fünfzehn Tage lang verabreicht, hat die AUC des oralen Oxycodon reduziert. Im Durchschnitt war die AUC ca. 50 % niedriger (Bereich 37–57 %).
- Rifampicin, ein CYP3A4-Induktor, 600 mg einmal täglich sieben Tage lang verabreicht, hat die AUC des oralen Oxycodon reduziert. Im Durchschnitt war die AUC ca. 86 % niedriger.

Arzneimittel wie Paroxetin und Chinidin, die die CYP2D6-Aktivität hemmen, können zu einer verminderten Clearance von Oxycodon führen, was zu einer Erhöhung der Plasma-Konzentration von Oxycodon führen kann.

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 Frauen vor.

Neugeborene von Müttern, die in den letzten 3–4 Wochen vor der Geburt Opiode erhalten haben, sollten hinsichtlich einer Atemdepression überwacht werden. Bei Neugeborenen von Müttern, die mit Oxycodon behandelt werden, können möglicherweise Entzugssymptome beobachtet werden.

Stillzeit

Oxycodon kann in die Muttermilch sezerniert werden und beim Neugeborenen eine Atemdepression verursachen. Oxycodon sollte daher bei stillenden Müttern nicht angewendet werden.

Fertilität

Nichtklinische Toxizitätsstudien an Ratten haben keine Auswirkungen auf die Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

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

Oxycodon kann die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Oxycodon kann die Reaktionen der Patienten je nach Dosierung und individueller Anfälligkeit unterschiedlich stark verändern. Deshalb sollten Patienten weder Fahrzeuge führen noch Maschinen bedienen, wenn sie davon betroffen sind.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen sind typisch für volle Opioidagonisten. Toleranz und Abhängigkeiten können auftreten (siehe Abschnitt 4.4). Verstopfungen können durch geeignete Abführmittel vermieden werden. Wenn Übelkeit und Erbrechen ein Problem darstellen, kann Oxycodon mit einem Antiemetikum kombiniert werden.

So wie bei anderen Opioiden auch, ist die schwerwiegendste Nebenwirkung die Atemdepression (siehe Abschnitt 4.9). Dies ist am ehesten bei älteren, geschwächten oder opioid-intoleranten Patienten der Fall.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

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

Erkrankungen des Immunsystems:

Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen.

Nicht bekannt: anaphylaktische Reaktion, anaphylaktoide Reaktion.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Häufig: verminderter Appetit.

Gelegentlich: Dehydratation.

Psychiatrische Erkrankungen:

Häufig: Angstzustände, Verwirrung, Depression, Schlaflosigkeit, Nervosität, Denkstörungen, abnormale Träume.

Gelegentlich: Agitiertheit, Affektlabilität, euphorische Stimmung, Halluzinationen, verminderte Libido, Arzneimittelabhängig-

keit¹ (siehe Abschnitt 4.4), Desorientierung, veränderte Stimmung, Unruhe, Dysphorie.

Nicht bekannt: Aggressionen.

Erkrankungen des Nervensystems:

Sehr häufig: Schläfrigkeit, Schwindelgefühl, Kopfschmerz.

Häufig: Tremor, Lethargie, Sedierung.

Gelegentlich: Amnesie, Krämpfe, Hypertonie, Hypoästhesie, unfreiwillige Muskelkontraktionen, Sprachstörungen, Synkope, Parästhesie, Dysgeusie, Hypotonie.

Nicht bekannt: Hyperalgesie.

Augenerkrankungen:

Gelegentlich: Sehverschlechterung, Miosis.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:

Gelegentlich: Vertigo.

Herzkrankungen:

Gelegentlich: Palpitationen (als Symptom eines Entzugssyndroms), supraventrikuläre Tachykardie.

Gefäßerkrankungen:

Gelegentlich: Vasodilatation, Gesichtsrötung.

Selten: Hypotonie, orthostatische Hypotonie.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums:

Häufig: Dyspnoe, Bronchospasmus, Husten.

Gelegentlich: Atemdepression, Schluckauf.

Nicht bekannt: Zentrales Schlafapnoe-Syndrom.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Sehr häufig: Obstipation, Übelkeit, Erbrechen.

Häufig: Abdominalschmerz, Diarrhoe, Mundtrockenheit, Dyspepsie.

Gelegentlich: Dysphagie, Flatulenz, Eruktion, Ileus, Gastritis.

Nicht bekannt: Karies.

Leber- und Gallenerkrankungen:

Gelegentlich: Erhöhung leberspezifischer Enzyme, Gallenkolik.

Nicht bekannt: Cholestase.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Sehr häufig: Pruritus.

Häufig: Ausschlag, Hyperhidrosis.

Gelegentlich: trockene Haut, exfoliative Dermatitis.

Selten: Urtikaria.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

Gelegentlich: Harnretention, Harnröhrenspasmus.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:

Gelegentlich: erektile Dysfunktion, Hypogonadismus.

Nicht bekannt: Amenorrhoe.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Häufig: Asthenie, Müdigkeit.

Gelegentlich: Arzneimittelentzugssyndrom, Unwohlsein, Ödeme, periphere Ödeme, Toleranzentwicklung, Durst, Pyrexie, Schüttelfrost.

Nicht bekannt: neonatales Arzneimittelentzugssyndrom.

¹Arzneimittelabhängigkeit

Die wiederholte Anwendung von Oxycodon-hameln kann, selbst in therapeutischen Dosen, zu einer Arzneimittelabhängigkeit führen. Das Risiko für eine Arz-

neimittelabhängigkeit 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 Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Eine akute Überdosierung mit Oxycodon kann sich in Pupillenverengung, Atemdepression, Hypotonie und Halluzinationen manifestieren. Übelkeit und Erbrechen treten bei weniger schwerwiegenden Fällen häufig auf. Nicht-kardiale Lungenödeme und Rhabdomyolyse treten besonders häufig nach intravenöser Injektion von Opioid-Analgetika auf. Toxische Leukenzephalopathie wurde bei Überdosierung von Oxycodon beobachtet.

Kreislaufversagen und Somnolenz, die zu Stupor, Koma, Hypotonie, einer zu niedrigen Herzfrequenz, Lungenödem und Tod fortschreiten, können in schwerwiegenderen Fällen auftreten.

Die Auswirkungen einer Überdosierung werden durch die gleichzeitige Einnahme von Alkohol oder anderen psychotropen Substanzen verstärkt.

Behandlung

Das Hauptaugenmerk sollte auf das Freihalten der Atemwege und die Einrichtung einer assistierten oder kontrollierten Beatmung liegen. Reine Opioid-Antagonisten wie Naloxon sind spezifische Gegenmittel gegen Symptome einer Opioid-Überdosierung. Weitere unterstützende Maßnahmen sollten je nach Bedarf eingesetzt werden.

Im Falle einer erheblichen Überdosierung, wird Naloxon intravenös verabreicht (0,4 bis 2 mg bei Erwachsenen und 0,01 mg/kg Körpergewicht bei Kindern), wenn der Patient im Koma liegt oder eine Atemdepression vorliegt. Die Gabe wird in Abständen von 2 Minuten wiederholt, wenn keine Reaktion erfolgt. Wenn wiederholte Dosen notwendig sind, ist eine Infusion von 60 % der Anfangsdosis pro Stunde ein hilfreicher Ausgangspunkt. Eine Lösung von 10 mg in 50 ml Dextrose ergibt 200 Mikrogramm/ml für die Infusion mit einer Infusionspumpe (Dosis angepasst an die klinische Reaktion). Infusionen sind kein Ersatz für häufige Untersuchungen des klinischen Zustandes des Patienten.

Die intramuskuläre Gabe von Naloxon stellt eine Alternative dar, falls kein intravenöser Zugang möglich ist. Da die Aktionsdauer von Naloxon relativ kurz ist, muss der Patient sorgfältig beobachtet werden, bis die Spontanatmung wieder zuverlässig hergestellt ist. Naloxon ist ein kompetitiver Anta-

gonist und hohe Dosen (4 mg) sind ggf. bei stark vergifteten Patienten notwendig.

Im Falle einer weniger schwerwiegenden Überdosierung werden 0,2 mg Naloxon intravenös verabreicht und falls erforderlich anschließend in Abständen von 0,1 mg alle 2 Minuten.

Der Patient sollte nach der Gabe der letzten Naloxondosis mindestens 6 Stunden lang beobachtet werden.

Naloxon sollte nicht verabreicht werden, wenn keine klinisch signifikante Atemwegs- oder Kreislaufdepression nach einer Überdosierung mit Oxycodon vorliegt. Naloxon sollte bei Patienten, die dafür bekannt sind oder von denen man vermutet, physisch von Oxycodon abhängig zu sein, vorsichtig verabreicht werden. In solchen Fällen kann eine abrupte oder vollständige Umkehrung der Opioidwirkung Schmerzen oder akute Entzugsserscheinungen auslösen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Oxycodon ist ein voller Opioidagonist ohne antagonistischen Effekt. Es hat eine Affinität zu κ -, μ - und δ -Opioidrezeptoren in Gehirn und Rückenmark. Von seiner Wirkung ist Oxycodon ähnlich wie Morphin. Die therapeutische Wirkung ist hauptsächlich analgetisch, anxiolytisch, antitussiv und sedierend.

Magen-Darm-System

Opiode können Spasmen des Sphincter Oddi hervorrufen.

Endokrines System

Siehe Abschnitt 4.4.

Andere pharmakologische Wirkungen

In-vitro- und Tierversuche weisen auf verschiedene Wirkungen von natürlichen Opioiden wie Morphin auf Komponenten des Immunsystems hin; die klinische Signifikanz dieser Befunde ist unbekannt. Ob Oxycodon, ein semisynthetisches Opioid, immunologische Auswirkungen ähnlich wie Morphin hat, ist nicht bekannt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Pharmakokinetische Studien bei gesunden Versuchspersonen zeigten eine äquivalente Verfügbarkeit von Oxycodon aus Oxycodon-hameln bei intravenöser und subkutaner Verabreichung als 5 mg-Dosis, als einzelne Bolus-Gabe oder als kontinuierliche Infusion über 8 Stunden.

Resorption

Nach der Aufnahme wird Oxycodon im ganzen Körper verteilt. Ca. 45 % sind an Plasmaprotein gebunden. Es wird in der Leber zu Noroxycodon, Oxymorphon und verschiedenen Glucuronidkonjugaten metabolisiert. Die analgetische Wirkung der Stoffwechselprodukte ist klinisch nicht signifikant.

Elimination

Der Wirkstoff und seine Metaboliten werden mit dem Urin und dem Stuhl ausgeschieden.

Spezielle Patientenpopulationen

Die Plasmakonzentration von Oxycodon wird nur minimal vom Alter beeinflusst, wobei sie bei älteren Menschen 15 % größer ist als bei jüngeren.

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

Das Medikament ist plazentagängig und wird in der Muttermilch nachgewiesen.

Im Vergleich zu Gesunden können Patienten mit einer leichten bis schweren Leberfunktionsstörung höhere Plasmakonzentrationen von Oxycodon und Noroxycodon und niedrigere Plasmakonzentrationen von Oxymorphon haben. Die Eliminationshalbwertszeit von Oxycodon kann erhöht sein, was zu einer Wirkungsverstärkung führen kann.

Im Vergleich zu Gesunden können Patienten mit einer leichten bis schweren Nierenfunktionsstörung höhere Plasmakonzentrationen von Oxycodon und seinen Metaboliten haben. Die Eliminationshalbwertszeit von Oxycodon kann erhöht sein, was zu einer Wirkungsverstärkung führen kann.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, zur Toxizität bei wiederholter Gabe und zur Genotoxizität lassen die nicht-klinische Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Teratogenität

Oxycodon zeigte bei männlichen und weiblichen Ratten in Dosierungen bis 8 mg/kg/d keine Effekte auf die Fertilität und die frühe embryonale Entwicklung. Dosierungen bei Ratten bis 8 mg/kg/d und bei Kaninchen von 125 mg/kg/d induzierten keine Fehlbildungen. Allerdings wurde bei Kaninchen eine dosisabhängige Zunahme von fetalen Variationen beobachtet, wenn in die statistische Auswertung einzelne Feten einbezogen wurden (erhöhte Inzidenz von 27 präsakralen Wirbeln, zusätzlichen Rippenpaaren). Wenn diese Parameter anhand der Wurfgöße und nicht der individuellen Föten statistisch ausgewertet wurden, war keine dosisbedingte Erhöhung der Entwicklungsvariationen zu erkennen, obwohl die Inzidenz von zusätzlichen präsakralen Wirbeln in der 125 mg/kg/d Gruppe signifikant höher blieb als in der Kontrollgruppe. Da diese Dosierung bei schwangeren Tieren mit schwerwiegenden pharmakotoxischen Effekten verbunden war, waren die fötalen Befunde ggf. eine sekundäre Folge der schweren Toxizität bei den Muttertieren.

In einer Studie zu peri- und postnatalen Entwicklung von Ratten waren die Körpergewichte der Muttertiere und die Nahrungsaufnahme für Dosen ≥ 2 mg/kg/d im Vergleich zur Kontrollgruppe geringer. Die Körpergewichte in der F1-Generation von mütterlichen Ratten in der 6 mg/kg/d Do-

sierungsgruppe waren geringer. Es gab weder Effekte auf physische, reflexologische oder sensorische Entwicklungsparameter noch auf Verhaltens- und Reproduktionsindizes bei den F1-Tieren (der NOEL für F1-Individuen betrug 2 mg/kg/d, basierend auf Effekten auf das Körpergewicht, die bei 6 mg/kg/d beobachtet wurden). In der Studie gab es bei keiner Dosis Effekte auf die F2-Generation.

Mutagenität

Die Ergebnisse von *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien zeigen, dass das genotoxische Risiko von Oxycodon-hameln für den Menschen minimal ist oder bei den systemischen Oxycodon-Konzentrationen, die therapeutisch erreicht werden, nicht vorhanden ist.

Oxycodon war weder im bakteriellen Mutagenitäts-Test noch im *In-vivo*-Mikrokern-Test in Mäusen genotoxisch. Oxycodon zeigte eine positive Reaktion im *In-vitro*-Maus-Lymphom-Test in Gegenwart von Rattenleber S9 zur metabolischen Aktivierung bei einer Konzentration von mehr als 25 µg/mL. Es wurden zwei *In-vitro* Chromosomenaberrations-Tests mit menschlichen Lymphozyten durchgeführt. Im ersten Test war Oxycodon negativ ohne metabolische Aktivierung, war jedoch positiv mit S9 metabolischer Aktivierung nach 24 Stunden, aber nicht zu anderen Zeitpunkten oder 48 Stunden nach Kontakt. Im zweiten Test zeigte Oxycodon keine Klastogenizität, weder mit noch ohne metabolische Aktivierung bei irgendeiner Konzentration oder zu irgendeinem Zeitpunkt.

Es wurden keine Tierversuche zur Evaluierung des kanzerogenen Potentials von Oxycodon durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Citronensäure-Monohydrat
Natriumcitrat (Ph. Eur.)
Natriumchlorid
Salzsäure 3,65 %
Natriumhydroxid 5,84 %
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Cyclizin in Konzentrationen von 3 mg/ml oder weniger zeigt in einer Mischung mit Oxycodon-hameln 50 mg/ml, entweder unverdünnt oder mit Wasser für Injektionszwecke verdünnt, über einen Zeitraum von 24 Stunden bei 25 °C keine Anzeichen von Ausfällung. Ausfällung ist in Mischungen von Oxycodon-hameln 50 mg/ml mit Cyclizin bei Konzentrationen von mehr als 3 mg/ml oder bei einer Verdünnung mit Natriumchlorid-Lösung 9 mg/ml (0,9 %) erfolgt. Es wird empfohlen, Wasser für Injektionszwecke als Verdünnungsmittel zu verwenden, wenn Cyclizin und Oxycodonhydrochlorid entweder intravenös oder subkutan als Infusion zusammen verabreicht werden.

Prochlorperazin ist chemisch inkompatibel mit Oxycodon-hameln 50 mg/ml.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Haltbarkeit nach Anbruch: Zum sofortigen Gebrauch.

Haltbarkeit nach Verdünnung:

Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch wurde für 24 Stunden bei 25 °C nachgewiesen.

Für Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort eingesetzt wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Die Ampulle im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch oder Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Farblose Glasampullen (Typ I) mit einem Volumen von 1 ml.

Packungsgrößen:

5 Ampullen

10 Ampullen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Jede Ampulle ist zur einmaligen Anwendung an einem einzelnen Patienten bestimmt. Dieses Arzneimittel sollte nach Anbruch der Ampulle sofort verwendet werden. Nicht verwendete Mengen sind sofort zu entsorgen.

Das Arzneimittel sollte visuell kontrolliert werden. Nur klare, partikelfreie Lösungen dürfen angewendet werden.

Oxycodon-hameln 50 mg/ml ist mit folgenden Wirkstoffen kompatibel:

Hyoscin-Butylbromid
Hyoscin-Hydrobromid
Dexamethason-Natriumphosphat
Haloperidol
Midazolam-Hydrochlorid
Metoclopramid-Hydrochlorid
Levomopromazin-Hydrochlorid
Glycopyrronium bromid
Ketamin hydrochlorid

Oxycodon-hameln, unverdünnt oder mit Natriumchlorid-Lösung 9 mg/ml (0,9 %), Glucose-Lösung 50 mg/ml (5 %) oder Wasser für Injektionszwecke auf 3 mg/ml verdünnt, ist physikalisch und chemisch stabil

bei Kontakt mit herkömmlichen Marken von Polypropylen- oder Polycarbonat-Spritzen, Polyethylen- oder PVC-Schläuchen und PVC- oder EVA-Infusionsbeuteln über einen Zeitraum von 24 Stunden bei 25 °C.

Die 50 mg/ml-Injektionslösung, ob unverdünnt oder auf 3 mg/ml verdünnt mit den oben genannten Infusionsflüssigkeiten und Behältnissen, muss für einen Zeitraum von 24 Stunden nicht vor Licht geschützt werden.

Die unsachgemäße Handhabung der unverdünnten Lösung nach Öffnen der Ampulle oder der verdünnten Lösung kann die Sterilität des Arzneimittels beeinträchtigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

2200303.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

10.12.2018

10. STAND DER INFORMATION

04/2023

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt