

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

oxyCODON-hameln 10 mg/ml Injektions-/Infusionslösung

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede 1 ml Ampulle enthält 10 mg Oxycodonhydrochlorid (entspricht 9 mg Oxycodon).  
Jede 2 ml Ampulle enthält 20 mg Oxycodonhydrochlorid (entspricht 18 mg Oxycodon).

#### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Injektions-/Infusionslösung

Klare, farblose Lösung, praktisch frei von sichtbaren Partikeln.

pH= 4,5 – 5,5

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Oxycodon ist bei Erwachsenen zur Behandlung von mittleren 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 soll der Schmerzintensität, dem Gesamtzustand des Patienten und der vorherigen oder gleichzeitigen Anwendung von Arzneimitteln entsprechend 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

Auf 1 mg/ml in 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.

Dosen sollen nicht öfter als alle 4 Stunden verabreicht werden.

### Intravenös - Infusion

Auf 1 mg/ml in 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)

Auf 1 mg/ml in 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 sollen mit einer minimalen Sperrzeit von 5 Minuten verabreicht werden.

### Subkutan - Bolus

Als 10 mg/ml Konzentration anwenden. Empfohlen ist eine Anfangsdosis von 5 mg, je nach Bedarf im 4-Stunden-Rhythmus zu wiederholen.

### Subkutan - Infusion

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

### *Umstellung von oralem auf parenterales Oxycodon*

Die Dosierung soll auf folgendem Verhältnis basieren: 2 mg Oxycodon oral entsprechen 1 mg Oxycodon parenteral. Es wird betont, 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 müssen mit Vorsicht behandelt werden. Die geringste Dosis muss mit sorgfältiger Titration bis zur Schmerzkontrolle verabreicht werden.

### *Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion*

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

### *Kinder und Jugendliche*

Es sind keine Daten zur Anwendung von Oxycodon-hameln 10 mg/ml Injektions-/Infusionslösung bei Patienten unter 18 Jahren vorhanden.

### *Anwendung bei gutartigen Schmerzen*

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

### Art der Anwendung

Subkutane Injektion oder Infusion.

Intravenöse Injektion oder Infusion.

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

### *Behandlungsziele und Beendigung der Behandlung*

Vor Beginn der Behandlung mit Oxycodon-hameln 10 mg/ml 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 Entzugsserscheinungen 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 darf 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 Opioide 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 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Das größte Risiko einer Opioidüberdosierung ist eine Atemdepression.

#### Schlafbezogene Atemstörungen

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

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, Morbus Addison, 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 soll die gleichzeitige Verschreibung dieser Beruhigungsmittel Patienten vorbehalten sein, für die keine alternativen Behandlungsmethoden möglich sind. Wurde entschieden Oxycodon gleichzeitig mit Beruhigungsmitteln zu verschreiben, ist die niedrigste effektive Dosis anzuwenden und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich zu halten (siehe auch allgemeine Dosis-Empfehlungen in Abschnitt 4.2).

Patienten sind aufmerksam auf Anzeichen und Symptome von Atemdepression und Sedierung zu beobachten. In dieser Hinsicht wird dringend empfohlen, Patienten und ihre Pflegepersonen auf diese Symptome hinzuweisen, (siehe Abschnitt 4.5).

#### Leber- und Gallenerkrankungen

Oxycodon-hameln 10 mg/ml kann Funktionsstörungen und Spasmen des Sphinkter Oddi verursachen, wodurch sich der intrabiläre Druck erhöht und das Risiko für biliäre Störungen und Pankreatitis steigt. Daher muss Oxycodon bei Patienten mit Pankreatitis und Erkrankungen der Gallenwege mit Vorsicht angewendet werden.

Oxycodon-hameln 10 mg/ml darf bei einem möglichen Vorhandensein eines paralytischen Ileus nicht angewendet werden. Wird ein paralytischer Ileus vermutet oder tritt bei der Anwendung auf, muss die Anwendung von Oxycodon-hameln 10 mg/ml sofort abgebrochen werden.

Oxycodon-hameln 10 mg/ml soll prä- oder intraoperativ und innerhalb der ersten 12-24 Stunden nach der Operation mit Vorsicht angewendet werden.

Wie bei allen Opioidpräparaten sind auch Oxycodonprodukte nach einer Operation im Unterleibsbereich mit Vorsicht anzuwenden, da Opioide bekanntermaßen die Darmmotilität beeinträchtigen und erst angewendet werden sollen, wenn der Arzt eine normale Darmfunktion festgestellt hat.

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

Wird eine Behandlung mit Opioiden für den Patienten als geeignet erachtet, 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 Produkts kann zu physischer Abhängigkeit führen und Entzugerscheinungen können bei abrupter Einstellung der Therapie auftreten. Wenn ein Patient die Therapie mit Oxycodon nicht länger benötigt, kann es ratsam sein, die Dosis allmählich zu verringern, um Entzugerscheinungen vorzubeugen. Das Opioidabstinenz- oder Entzugssyndrom ist durch einige oder alle der folgenden Symptome gekennzeichnet: Unruhe, Tränenfluss, Rhinorrhoe, Gähnen, Hyperhydrosis, Schüttelfrost, Myalgie, Mydriasis und Herzklopfen. Andere Symptome können ebenfalls auftreten, einschließlich: Reizbarkeit, Angst, Rückenschmerzen, Gelenkschmerzen, Schwäche, Bauchkrämpfe, Schlaflosigkeit, Übelkeit, Appetitlosigkeit, Erbrechen, Durchfall, erhöhter Blutdruck, oder eine erhöhte Atem- oder Herzfrequenz.

Eine gesteigerte Schmerzempfindlichkeit, die nicht auf eine weitere Dosiserhöhung von Oxycodon anspricht, kann vor allem bei hohen Dosen auftreten. Eine Reduzierung der Oxycodon-Dosis oder ein Wechsel zu einem alternativen Opioid kann notwendig 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 10 mg/ml 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 10 mg/ml 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-hameln 10 mg/ml und während der Behandlung sollten die Behandlungsziele und ein Plan für die Beendigung der Behandlung mit dem Patienten vereinbart werden (siehe Abschnitt 4.2). Vor und während der Behandlung sollte der Patient auch über die Risiken und Anzeichen einer Opioidgebrauchsstörung aufgeklärt werden. Den Patienten sollte geraten werden, sich bei Auftreten dieser Anzeichen mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen.

Die Patienten müssen auf Anzeichen eines Suchtverhaltens (drug-seeking behaviour) überwacht werden (z. B. zu frühes Nachfragen nach Folgerezepten). Hierzu gehört auch die Überprüfung der gleichzeitigen Anwendung von Opioiden und psychoaktiven Arzneimitteln (wie Benzodiazepinen). Bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Opioidgebrauchsstörung sollte die Konsultation eines Suchtspezialisten in Betracht gezogen werden.

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

Gleichzeitige Anwendung von Alkohol und Oxycodon-hameln 10 mg/ml kann die Nebenwirkungen von Oxycodon-hameln 10 mg/ml verstärken und ist somit zu vermeiden.

Opioide wie Oxycodonhydrochlorid können die hypothalamisch-pituitär-adrenalen oder gonadalen Achsen beeinflussen. Einige Veränderungen, die beobachtet werden können, schließen eine Zunahme von Serumprolaktin und Abnahmen von Plasmacortisol und Testosteron ein. Aus diesen hormonellen Veränderungen können sich klinische Symptome ergeben.

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 Anwendung von Opioiden und Beruhigungsmitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln erhöht das Risiko von Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod durch die additive dämpfende Wirkung auf das ZNS. Die Dosis und Dauer der gleichzeitigen Anwendung muss 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 Opioide, Muskelrelaxantien und Antihypertensiva.

Die gleichzeitige Anwendung von Oxycodon mit Anticholinergika oder Arzneimitteln mit anticholinergischer Aktivität (z.B. trizyklischen Antidepressiva, Antihistaminika, Antipsychotika, Muskelrelaxantien, Arzneimittel gegen Morbus Parkinson) kann zu verstärkten anticholinergen Nebenwirkungen führen. Bei Patienten, die diese Arzneimittel anwenden, muss Oxycodon mit Vorsicht angewendet und 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, Rigidity) 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-hameln 10 mg/ml verstärken, gleichzeitige Anwendung ist zu vermeiden.

Oxycodon wird hauptsächlich von CYP3A4 metabolisiert, unter Beteiligung 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 Oxycodon-Clearance führen, was zu einer Erhöhung der Plasma-Konzentration von Oxycodon führen kann. Deshalb muss die Oxycodon-Dosis ggf. 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 Oxycodon-Clearance führen, was zu einer Reduzierung der Plasma-Konzentration von Oxycodon führen kann. Die Oxycodon-Dosis muss ggf. 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 Oxycodon-Clearance führen, was zu einer Erhöhung der Plasma-Konzentration von Oxycodon führen kann.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Die Anwendung dieses Produkts ist bei schwangeren oder stillenden Patientinnen so weit wie möglich zu vermeiden.

##### Schwangerschaft

Es liegen begrenzte Daten zur Anwendung von Oxycodon bei schwangeren Frauen vor. Säuglinge von Müttern, die Opiode in den letzten 3-4 Wochen der Schwangerschaft erhalten haben, müssen auf Atemdepression überwacht werden. Entzugserscheinungen können bei Neugeborenen beobachtet werden, deren Mütter mit Oxycodon behandelt wurden.

#### Stillzeit

Oxycodon kann in die Muttermilch übergehen und kann beim Neugeborenen Atemdepression hervorrufen. Oxycodon ist deshalb nicht bei stillenden Müttern anzuwenden.

#### 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 dürfen Patienten weder Fahrzeuge fahren noch Maschinen bedienen, wenn sie davon betroffen sind.

### **4.8 Nebenwirkungen**

Nebenwirkungen sind typisch für reine 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 opioidintoleranten Patienten der Fall.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

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

#### Erkrankungen des Immunsystems:

*Gelegentlich:* Überempfindlichkeitsreaktionen.

*Nicht bekannt:* anaphylaktische Reaktion, anaphylaktoide Reaktion.

#### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

*Häufig:* verminderter Appetit.

*Gelegentlich:* Dehydratation.

#### Psychiatrische Erkrankungen:

*Häufig:* Angst, Verwirrung, Depression, Schlaflosigkeit, Nervosität, Denkstörungen, abnormale Träume.

*Gelegentlich:* Agitiertheit, Affektlabilität, euphorische Stimmung, Halluzinationen, verminderte Libido, Arzneimittelabhängigkeit<sup>1</sup> (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, unwillkürliche Muskelkontraktionen, Sprachstörungen, Synkope, Parästhesie, Dysgeusie, Hypotonie.

*Nicht bekannt:* Hyperalgesie.

Augenerkrankungen:

*Gelegentlich:* Sehverschlechterung, Miosis.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:

*Gelegentlich:* Vertigo.

Herzerkrankungen:

*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, verminderter 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, Funktionsstörung des Sphinkter Oddi.

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.

#### <sup>1</sup>Arzneimittelabhängigkeit

Die wiederholte Anwendung von Oxycodon-hameln 10 mg/ml 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 Nebenwirkung dem

AT:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

Österreich

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

DE:

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

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 oder Koma, Hypotonie, Bradykardie, 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 soll auf dem Freihalten der Atemwege und der Einrichtung einer assistierten oder kontrollierten Beatmung liegen. Reine Opioid-Antagonisten wie Naloxon sind spezifische Gegenmittel gegen Symptome einer Opioid-Überdosierung. Weitere unterstützende Maßnahmen sollen 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 Glucose ergibt 200 Mikrogramm/ml für die Infusion mit einer IV Pumpe (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 zuverlässig wiederhergestellt ist. Naloxon ist ein kompetitiver Antagonist und hohe Dosen (4 mg) sind ggf. bei stark vergifteten Patienten notwendig.

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

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

Naloxon soll nicht verabreicht werden, wenn keine klinisch signifikante Atem- oder Kreislaufdepression nach einer Überdosierung mit Oxycodon vorliegt. Naloxon ist bei Patienten, von denen bekannt oder anzunehmen ist, dass sie physisch oxycodonabhängig sind, vorsichtig zu verabreichen. In solchen Fällen kann eine abrupte oder vollständige Aufhebung der Opioidwirkung Schmerzen oder akute Entzugserscheinungen auslösen.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

Oxycodon ist ein reiner Opioidagonist ohne antagonistischen Effekt. Es hat eine Affinität zu  $\kappa$ -,  $\mu$ - und  $\delta$ -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

Opioide 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.

#### Absorption

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 insignifikant.

#### 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 Arzneimittel ist plazentagängig und wird in der Muttermilch vorgefunden.

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 Toxikologie bei wiederholter Gabe und zur Genotoxizität weisen nicht-klinische Daten auf keine besonderen Gefahren für den Menschen hin.

#### Teratogenität

Oxycodon zeigte bei männlichen und weiblichen Ratten in Dosierungen bis 8 mg/kg/d keine Effekte auf die Fertilität oder die frühe embryonale Entwicklung. Dosierungen bei Ratten bis 8 mg/kg/d und bei Kaninchen von 125 mg/kg/d induzierten keine Fehlbildungen. Bei Kaninchen wurde eine dosisabhängige Zunahme von Entwicklungsvariationen beobachtet, wenn Daten einzelne Feten ausgewertet wurden (erhöhte Inzidenz von zusätzlichen (27) präsakralen Wirbeln und zusätzlichen Rippenpaaren). Wenn allerdings dieselben Daten anhand von Würfen und nicht individueller Föten 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 schwerwiegende pharmakotoxische Effekte verursacht, waren die fötalen Befunde möglicherweise eine sekundäre Folge der schweren Toxizität bei den Muttertieren.

In einer Studie zu peri- und postnatalen Entwicklungen von Ratten waren die Körpergewichte der Muttertiere und die Nahrungsaufnahme bei Dosierungen  $\geq 2$  mg/kg/d im Vergleich zur Kontrollgruppe geringer. Die Körpergewichte in der F1-Generation von mütterlichen Ratten in der 6 mg/kg/d Dosierungsgruppe 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 bei 6 mg/kg/d). In der Studie gab es unabhängig von der Dosis keine Effekte bei der F2-Generation.

#### Mutagenität

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

Oxycodon war weder im bakteriellen Mutagenitäts-Test noch im *In-vivo*-Mikrokerntest in Mäusen genotoxisch. Oxycodon zeigte eine positive Reaktion im *In-vitro*-Maus-Lymphom-Test in Gegenwart von Rattenleber S9 zur metabolischen Aktivierung bei einer Dosierung von mehr als 25 µg/ml. Es wurden zwei *In-vitro* Chromosomenaberrations-Tests mit menschlichen Lymphozyten durchgeführt. Im ersten Test war Oxycodon ohne metabolische Aktivierung negativ, 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-Dihydrat  
Natriumchlorid  
Salzsäure  
Natriumhydroxid  
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 10 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 10 mg/ml mit Cyclizin bei Konzentrationen von mehr als 3 mg/ml oder bei einer Verdünnung mit 0,9 % Kochsalzlösung erfolgt. Es wird empfohlen, Wasser für Injektionszwecke als Verdünnungsmittel zu verwenden, wenn Cyclizin und Oxycodon entweder intravenös oder subkutan als Infusion zusammen verabreicht werden.

Prochlorperazin ist chemisch inkompatibel mit Oxycodon-hameln 10 mg/ml.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Ungeöffnete Ampullen: 3 Jahre.

Haltbarkeit nach Anbruch: Zum sofortigen Gebrauch.

Zubereitete Infusionslösung:

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 ist das Produkt sofort zu verwenden. Wird das Produkt nicht sofort verwendet, ist der Anwender für die Dauer und die Lagerungsbedingungen des angebrochenen

Arzneimittels bis zur Anwendung verantwortlich. Diese soll normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2 bis 8°C betragen, es sei denn, die Verdünnung ist unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt.

#### **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 mit einem Nominalvolumen von 1 ml oder 2 ml.

Packungsgrößen: 5, 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 soll nach Anbruch der Ampulle sofort verwendet werden. Nicht verwendete Mengen sind zu entsorgen.

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

Oxycodon-hameln 10 mg/ml ist mit folgenden Arzneimitteln kompatibel:

Hyoscin-Butylbromid

Hyoscin-Hydrobromid

Dexamethason-Natriumphosphat

Haloperidol

Midazolam-Hydrochlorid

Metoclopramid-Hydrochlorid

Levomepromazin-Hydrochlorid

Oxycodon-hameln 10 mg/ml, unverdünnt oder verdünnt auf 1 mg/ml mit Natriumchlorid-Lösung 9 mg/ml (0,9 %), Glucose-Lösung 50 mg/ml (5%) oder Wasser für Injektionszwecke, 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 10 mg/ml-Injektionslösung, ob unverdünnt oder verdünnt auf 1 mg/ml 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 Produktes beeinträchtigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

hameln pharma gmbh  
Inselstraße 1  
31787 Hameln  
Deutschland

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

Z.Nr. 138547

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 28.11.2018

**10. STAND DER INFORMATION**

01.2024

**REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT**

Suchtgift, Abgabe nur auf Suchtgiftrezept, apothekenpflichtig