

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Oxygesic® injekt 10 mg/ml Injektionslösung/
Konzentrat zur Herstellung einer Injektions-/
Infusionslösung

Wirkstoff: Oxycodonhydrochlorid

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml enthält 10 mg Oxycodonhydrochlorid entsprechend 8,97 mg Oxycodon. Jede 1 ml Ampulle enthält 10 mg Oxycodonhydrochlorid.

Jede 2 ml Ampulle enthält 20 mg Oxycodonhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 ml Lösung enthält 0,121 mmol Natrium (2,78 mg Natrium).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung/Konzentrat zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung.

Oxygesic® injekt ist eine klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

Oxygesic® injekt wird bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren angewendet.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung soll an die Schmerzintensität und an die individuelle Empfindlichkeit des Patienten angepasst werden. Im Allgemeinen sollte die geringste analgetisch wirksame Dosis ausgewählt werden.

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

Bei akuten Schmerzen nach chirurgischen Eingriffen sollte die Dosierung in Anlehnung an vorherige Erfahrungen unzureichend hoch gewählt werden, damit der Patient nicht unnötig lange auf eine Schmerzlinderung warten muss.

Eine schrittweise und rechtzeitige Erhöhung der Dosis kann notwendig werden, wenn die Schmerzlinderung unzureichend ist, oder die Schmerzstärke zunimmt.

Wenn Zeichen einer Überdosierung auftreten, z. B. Sedierung, sollte die Dosis verringert werden (siehe Abschnitt 4.9).

Es gelten folgende allgemeine Dosierungsempfehlungen:

Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren)

intravenöse Anwendung (i. v.):

Für die intravenöse Anwendung wird Oxygesic injekt auf 1 mg/ml Oxycodonhydrochlorid verdünnt. Die folgenden Infusions-/
Injektionslösungen können zur Verdünnung verwendet werden: 0,9%ige Kochsalzlösung, 5%ige Glukoselösung oder Wasser für Injektionszwecke.

Die Dosierung unterscheidet sich je nach Anwendung wie folgt:

i. v. (Bolus):

Es wird empfohlen, einen Bolus von 1 – 10 mg Oxycodonhydrochlorid langsam über 1 – 2 Minuten zu applizieren. Bei Akutschmerzen kann die Dosis schrittweise bis zur optimalen Schmerzlinderung gesteigert werden. Bolusdosen können bei nachlassender Wirkung, in der Regel alle 4 Stunden, wiederholt werden.

i. v. (Infusion):

Eine Anfangsdosis von 2 mg Oxycodonhydrochlorid pro Stunde wird empfohlen.

i. v. (PCA):

Es wird empfohlen, einen Bolus von 0,03 mg Oxycodonhydrochlorid pro kg KG bei einem Sperrintervall von mindestens 5 Minuten zu applizieren.

subcutane Anwendung (s. c.):

Falls nötig, kann Oxygesic injekt mit den folgenden Infusions-/Injektionslösungen verdünnt werden: 0,9%ige Kochsalzlösung, 5%ige Glukoselösung oder Wasser für Injektionszwecke.

Die Dosierung unterscheidet sich je nach Anwendung wie folgt:

s. c. (Bolus):

Eine Anfangsdosis von 5 mg Oxycodonhydrochlorid wird empfohlen.

Bei Akutschmerzen kann die Dosis schrittweise bis zur optimalen Schmerzlinderung gesteigert werden. Bolusdosen können bei nachlassender Wirkung, in der Regel alle 4 Stunden, wiederholt werden.

s. c. (Infusion):

Eine Anfangsdosis von 7,5 mg Oxycodonhydrochlorid pro Tag wird empfohlen. Die Dosis sollte in Abhängigkeit von den Symptomen schrittweise gesteigert werden.

Umstellung von oralem auf parenterales Oxycodon:

Die Dosis kann näherungsweise anhand des folgenden Verhältnisses ermittelt werden: 2 mg orale Oxycodon entsprechen circa 1 mg parenteralem Oxycodon. Interindividuelle Unterschiede erfordern, dass jeder Patient sorgfältig auf die angemessene Dosis eingestellt wird.

Patienten mit Tumorschmerzen, die von oralem Oxycodon umgestellt werden, können sehr viel höhere Dosen benötigen.

Umstellung von parenteralem Morphin auf Oxycodon:

Für die Einstellung eines Patienten sollte ein äquianalgetisches Verhältnis von 1 : 0,7 für die parenterale Gabe von Morphin zu Oxycodon als ein Anhaltswert zu Grunde gelegt werden. Die Dosis von Oxygesic injekt soll dann in Abhängigkeit von der Schmerzintensität und der individuellen Empfindlichkeit des Patienten titriert werden. Es ist von entscheidender Bedeutung, dass für jeden Patienten eine individuelle Dosierung ermittelt wird, die die Reaktion auf frühere Behandlungen mit Opioiden und Nicht-

Opioiden sowie die aktuellen analgetischen Erfordernisse des Patienten berücksichtigt.

Bedingungen, die u. a. den Analgetikabedarf beeinflussen können, sind:

- dynamische Schmerzzustände, z. B. postoperative Schmerzen,
- Organfunktionsstörungen, z. B. reduzierter Metabolismus,
- Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, z. B. andere zentraldämpfend wirkende Arzneimittel,
- mögliche teilweise Kreuztoleranz zu einem vorher in hohen Dosen angewendeten anderen Opioid.

Dauer der Anwendung

Oxycodon sollte nicht länger als unbedingt notwendig angewendet werden. Falls eine Langzeit-Behandlung erforderlich ist, soll eine sorgfältige und regelmäßige Beobachtung sicherstellen, ob und in welchem Ausmaß eine Weiterbehandlung notwendig ist.

Beendigung der Therapie

Falls eine Oxycodon-Therapie nicht länger angezeigt ist, kann es ratsam sein, die Tagesdosis allmählich zu reduzieren, um das Auftreten der Symptome eines Entzugssyndroms zu vermeiden.

Ältere Patienten

Die geringste Dosis sollte gegeben und vorsichtig bis zu einer ausreichenden Schmerzkontrolle titriert werden. Bei älteren Patienten ohne klinisch manifeste Leber- oder Nierenfunktionsstörungen ist eine Dosisanpassung in der Regel nicht erforderlich.

Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion

Der Therapiebeginn sollte bei diesen Patienten einem konservativen Ansatz folgen. Die empfohlene Anfangsdosis für Erwachsene sollte um 50 % reduziert werden und jeder Patient sollte entsprechend seiner klinischen Situation bis zu einer ausreichenden Schmerzkontrolle titriert werden. Daher kann es sein, dass die niedrigste in dieser Fachinformation empfohlene Dosierung nicht als Anfangsdosis geeignet ist.

Andere Risikopatienten

Bei Patienten mit geringem Körpergewicht oder langsamer Metabolisierung von Arzneimitteln, die zudem Opioid-naiv sind, ist die empfohlene Anfangsdosis auf die Hälfte der normalerweise empfohlenen Anfangsdosis für Erwachsene zu reduzieren. Daher kann es sein, dass die niedrigste in dieser Fachinformation empfohlene Dosierung nicht als Anfangsdosis geeignet ist.

Kinder (unter 12 Jahren)

Oxygesic injekt wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren aufgrund nicht ausreichender Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit.

Art der Anwendung

Oxygesic injekt ist zur s. c. oder i. v. Injektion oder Infusion bestimmt.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff 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,
- Paralytischer Ileus.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine Atemdepression ist die bedeutsamste Gefährdung einer Opioidüberdosierung.

Vorsicht ist geboten bei der Verabreichung von Oxycodon bei geschwächten älteren Patienten, bei Patienten mit einer schweren Beeinträchtigung der Lungenfunktion, bei Patienten mit einer Beeinträchtigung der Leber- oder Nierenfunktion, bei Patienten mit Myxödem, Hypothyreose, Addisonscher Krankheit, Prostatahypertrophie, Intoxikations-Psychose, Alkoholismus, Delirium tremens, bekannter Opioidabhängigkeit, Erkrankung der Gallenwege, Pankreatitis, obstruktiven und entzündlichen Darmerkrankungen, Kopfverletzungen (wegen des Risikos von erhöhtem Hirndruck), Hypotonie, Hypovolämie, Epilepsie oder Prädisposition zu Krampfanfällen oder bei Patienten, die Benzodiazepine, andere ZNS-dämpfende Arzneimittel (einschließlich Alkohol) oder MAO-Hemmer einnehmen. Bei Auftreten oder Verdacht auf paralytischen Ileus sollte Oxygesic injekt unverzüglich abgesetzt werden.

Risiken einer gleichzeitigen Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder vergleichbaren Arzneimitteln: Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden einschließlich Oxycodon und sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder vergleichbaren Arzneimitteln kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist eine gleichzeitige Verschreibung mit diesen sedierenden Arzneimitteln nur bei den Patienten angebracht, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn dennoch eine gleichzeitige Verschreibung von Oxygesic 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 Betreuungspersonen über diese Symptome zu informieren (siehe Abschnitt 4.5).

Bei chronischer Anwendung von Oxygesic injekt kann es zur Entwicklung einer Toleranz mit der Erfordernis höherer Dosen zum Erzielen des erwünschten analgetischen Effektes kommen. Die längerfristige Anwendung von diesem Arzneimittel kann zu physischer Abhängigkeit führen. Bei abruptem Beendigung der Therapie kann ein Entzugssyndrom auftreten. Wenn die Therapie mit Oxycodon nicht mehr länger erforderlich ist, kann es ratsam sein, die Tagesdosis allmählich zu reduzieren, um das Auftreten der Symptome eines Entzugssyndroms zu vermeiden. Entzugser-

scheinungen können Gähnen, Mydriasis, Tränenfluss, Rhinorrhoe, Tremor, Hyperhidrosis, Angst, Unruhe, Krampfanfälle, Schlaflosigkeit oder Myalgie einschließen.

Oxycodon hat ähnlich wie andere stark wirksame Opioidrezeptoragonisten ein Missbrauchspotenzial. Oxycodon kann von Menschen mit latenten oder manifesten Suchterkrankungen missbraucht werden. Eine psychische Abhängigkeit (Arzneimittelsucht) kann sich nach Gabe opioidhaltiger Analgetika wie Oxygesic injekt entwickeln. Bei anamnestischem oder bestehendem Alkohol-, Drogen- oder Arzneimittelmissbrauch ist Oxygesic injekt nur mit besonderer Vorsicht zu verordnen.

Bei gleichzeitiger Einnahme/Anwendung von Alkohol und Oxygesic injekt können vermehrt Nebenwirkungen von Oxygesic injekt auftreten. Die gleichzeitige Einnahme/Anwendung sollte vermieden werden.

Eine Hyperalgesie, die nicht auf eine weitere Erhöhung der Oxycodondosis reagiert, kann insbesondere bei hohen Dosen auftreten. Eine Reduktion der Oxycodondosis oder der Wechsel zu einem alternativen Opioid kann erforderlich sein.

Oxygesic injekt wird für die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren aufgrund nicht ausreichender Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit nicht empfohlen.

Oxygesic injekt ist präoperativ, intraoperativ und während der ersten 12–24 Stunden postoperativ nur mit Vorsicht anzuwenden. In Abhängigkeit von Art und Umfang des chirurgischen Eingriffs, dem gewählten Anästhesieverfahren, der sonstigen Begleitmedikation sowie vom individuellen Zustand des Patienten ist der Zeitpunkt des postoperativen Einsatzes von Oxygesic injekt nach sorgfältiger Abwägung von Nutzen und Risiko im Einzelfall festzulegen.

Opiode wie Oxycodonehydrochlorid können die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren- oder -Gonaden-Achsen beeinflussen. Zu den möglichen Veränderungen zählen ein Anstieg des Prolaktin im Serum und eine Abnahme von Kortisol und Testosteron im Plasma. Auf Grundlage dieser Hormonveränderungen können sich klinische Symptome manifestieren.

Wie alle Opioidpräparate sollten Oxycodon-Produkte nach abdominalchirurgischen Eingriffen aufgrund der bekannten Beeinträchtigung der Darmmotilität mit Vorsicht angewendet werden. Eine Anwendung sollte erst erfolgen, nachdem sich der Arzt von der Normalisierung der Darmfunktion überzeugt hat.

Die Anwendung von Oxygesic injekt kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Die Anwendung von Oxygesic injekt als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden zusammen mit sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder vergleichbaren Arzneimitteln erhöht das Risiko von Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund einer additiven ZNS-dämpfenden Wirkung. Die Dosis und Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollten begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.4). Zu den Arzneimitteln, die das Zentralnervensystem (ZNS) beeinflussen, zählen unter anderem nicht-benzodiazepinhaltige Sedativa, Hypnotika, Antipsychotika, Antidepressiva, Antihistaminika, Antiemetika sowie andere Opiode.

Alkohol kann die pharmakodynamischen Effekte von Oxygesic injekt verstärken. Die gleichzeitige Einnahme/Anwendung sollte vermieden werden.

Die gleichzeitige Gabe von Oxycodon und Arzneimitteln mit serotonerger Wirkung, wie z. B. selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI), kann ein Serotonin-Syndrom verursachen. Die Symptome eines Serotonin-Syndroms können unter anderem Veränderungen des Gemütszustands (z. B. Agitiertheit, Halluzinationen, Koma), autonome Instabilität (z. B. Tachykardie, labiler Blutdruck, Hyperthermie), neuromuskuläre Störungen (z. B. Hyperreflexie, Koordinationsmangel, Rigidität) und/oder den Gastrointestinaltrakt betreffende Symptome (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö) verursachen. Oxycodon sollte bei Patienten, die diese Arzneimittel einnehmen, mit Vorsicht angewendet und die Dosierung möglicherweise reduziert werden.

Arzneimittel mit anticholinergischer Wirkung (z. B. trizyklische Antidepressiva, Antihistaminika, Antiemetika, Psychopharmaka, Muskelrelaxantien, Arzneimittel bei Morbus Parkinson) können anticholinerge Nebenwirkungen von Oxycodon verstärken, wie z. B. Verstopfung, Mundtrockenheit oder Störungen beim Wasserlassen.

Oxycodon sollte mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die MAO-Hemmer verwenden oder während der letzten zwei Wochen erhalten haben.

In Einzelfällen wurde eine klinisch relevante Abnahme oder Zunahme der Thromboplastinzeit (INR, Quickwert) bei gleichzeitiger Anwendung von Oxycodon und Cumarin-Antikoagulantien beobachtet.

Oxycodon wird hauptsächlich über CYP3A4-abhängige Stoffwechselwege und zum Teil über CYP2D6 abgebaut. Die Aktivität dieser Abbauewege kann durch verschiedene gleichzeitig verabreichte Arzneimittel oder Nahrungsstoffe gehemmt oder induziert werden. Die folgenden Absätze erläutern diese Wechselwirkungen ausführlicher.

CYP3A4-Inhibitoren wie z. B. Makrolid-Antibiotika (z. B. Clarithromycin, Erythromycin oder Telithromycin), Azol-Antimykotika (z. B. Ketoconazol, Voriconazol, Itraconazol oder Posaconazol), Proteasehemmer (z. B. Boceprevir, Ritonavir, Indinavir, Nelfinavir oder Saquinavir), Cimetidin und Grapefruitsaft

können zu einer verminderten Clearance von Oxycodon führen, was einen Anstieg der Plasmakonzentrationen von Oxycodon verursachen könnte. Eine Anpassung der Dosis von Oxycodon kann daher erforderlich sein.

Einige spezifische Beispiele der CYP3A4-Enzymhemmung werden im Folgenden angeführt:

- Die fünftägige orale Gabe von 200 mg Itraconazol, einem potenten CYP3A4-Hemmer, erhöhte die AUC von oral appliziertem Oxycodon auf im Mittel das 2,4-fache (Spannbreite von 1,5 bis 3,4-fach).
- Die viertägige Gabe von 2 × täglich 200 mg Voriconazol, einem CYP3A4-Hemmer (wobei bei den ersten beiden Dosen 400 mg gegeben wurden), erhöhte die AUC von oral appliziertem Oxycodon auf im Mittel das 3,6-fache (Spannbreite von 2,7 bis 5,6-fach).
- Die viertägige orale Gabe von 800 mg Telithromycin, einem CYP3A4-Hemmer, erhöhte die AUC von oral appliziertem Oxycodon auf im Mittel das 1,8-fache (Spannbreite von 1,3 bis 2,3-fach).
- Der Genuss von 3 × täglich 200 ml Grapefruitsaft, einem CYP3A4-Hemmer, über fünf Tage erhöhte die AUC von oral appliziertem Oxycodon auf im Mittel das 1,7-fache (Spannbreite von 1,1 bis 2,1-fach).

CYP3A4-Induktoren wie z.B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin oder Johanniskraut können den Abbau von Oxycodon beschleunigen und die Clearance von Oxycodon erhöhen, was zu einer Abnahme der Plasmakonzentrationen von Oxycodon führen könnte. Eine Anpassung der Dosis von Oxycodon kann erforderlich sein.

Einige spezifische Beispiele der CYP3A4-Enzyminduktion werden im Folgenden angeführt:

- Die Gabe von Johanniskraut, einem CYP3A4-Induktor, über 15 Tage 3 × täglich 300 mg reduzierte die AUC von oral appliziertem Oxycodon um durchschnittlich etwa 50 % (Spannbreite von 37 bis 57 %).
- Die Gabe von Rifampicin, einem CYP3A4-Induktor, über 7 Tage 1 × täglich 600 mg reduzierte die AUC von oral appliziertem Oxycodon um durchschnittlich etwa 86 %.

Arzneimittel mit hemmender Wirkung auf die Aktivität von CYP2D6 wie z.B. Paroxetin oder Chinidin können zu einer verminderten Clearance von Oxycodon führen, was einen Anstieg der Plasmakonzentrationen von Oxycodon verursachen könnte.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Die Anwendung dieses Arzneimittels sollte bei Schwangeren und stillenden Patientinnen so weit wie möglich vermieden werden.

Schwangerschaft

Es liegen begrenzte Daten zur Anwendung von Oxycodon bei Schwangeren vor. Oxycodon passiert die Plazenta. 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 Entzugserscheinungen auftreten.

Stillzeit

Oxycodon kann in die Muttermilch sezerniert werden und beim gestillten Kind eine Sedierung und Atemdepression verursachen. Oxygesic injekt sollte daher nicht bei stillenden Müttern angewendet werden.

Fertilität

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

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

Oxycodon kann die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, beeinträchtigen. Dies ist insbesondere zu Beginn einer Therapie mit Oxygesic injekt, nach Dosiserhöhung oder Präparatwechsel sowie beim Zusammenwirken von Oxygesic injekt mit Alkohol oder anderen ZNS-dämpfenden Substanzen zu erwarten. Bei einer stabilen Therapie ist ein generelles Fahrverbot nicht zwingend erforderlich. Der behandelnde Arzt sollte im Einzelfall entscheiden, ob der Patient aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen darf.

4.8 Nebenwirkungen

Aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften kann Oxycodon Atemdepression, Miosis, Krämpfe der Bronchialmuskeln und Krämpfe der glatten Muskulatur hervorrufen sowie den Hustenreflex dämpfen.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Übelkeit (v.a. zu Beginn der Therapie) und Obstipation.

Eine Atemdepression ist die bedeutsamste Gefährdung einer Opioidüberdosierung und tritt am ehesten bei älteren und geschwächten Patienten auf.

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

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Selten: Herpes simplex

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen

Nicht bekannt: Anaphylaktische Reaktionen, anaphylaktoide Reaktionen

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Appetitabnahme bis zum Appetitverlust

Gelegentlich: Dehydratation

Selten: Appetitsteigerung

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Angst, Verwirrheitszustände, Depressionen, verminderte Aktivität, Unruhe, psychomotorische Hyperaktivität, Nervosität, Schlaflosigkeit, Denkstörungen

Gelegentlich: Agitiertheit, Affektlabilität, euphorische Stimmung, Wahrnehmungsstörungen (z. B. Halluzinationen, De-realisation), verminderte Libido, Arzneimittelabhängigkeit (siehe Abschnitt 4.4)

Nicht bekannt: Aggressionen

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Somnolenz, Sedierung, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen

Häufig: Tremor, Lethargie

Gelegentlich: Amnesie, Konvulsionen (insbesondere bei Personen mit Epilepsie oder Prädisposition zu Krampfanfällen), Konzentrationsstörungen, Migräne, erhöhter Muskeltonus, unwillkürliche Muskelkontraktionen, Hypoästhesie, Koordinationsstörungen, Sprechstörungen, Synkope, Parästhesien, Geschmacksstörungen

Nicht bekannt: Hyperalgesie

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Sehstörungen, Miosis

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Hörstörungen, Vertigo

Herzkrankungen

Gelegentlich: Tachykardie, Palpitationen (als Symptom eines Entzugssyndroms)

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Vasodilatation

Selten: Erniedrigter Blutdruck, Orthostasesyndrom

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Dyspnoe

Gelegentlich: Atemdepression, Dysphonie, Husten

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Obstipation, Erbrechen, Übelkeit

Häufig: Abdominalschmerzen, Diarrhoe, Mundtrockenheit, Schluckauf, Dyspepsie

Gelegentlich: Mundulzerationen, Stomatitis, Dysphagie, Flatulenz, Aufstoßen, Ileus

Selten: Melaena, Zahnerkrankungen, Zahnfleischbluten

Nicht bekannt: Karies

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Erhöhung leberspezifischer Enzyme

Nicht bekannt: Cholestase, Gallenkolik

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig:	Pruritus
Häufig:	Hautreaktionen/Hautauschlag, Hyperhidrosis
Gelegentlich:	Trockene Haut
Selten:	Urtikaria

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig:	Dysurie, Harndrang
Gelegentlich:	Harnretention

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich:	Erektionsstörungen, Hypogonadismus
Nicht bekannt:	Amenorrhoe

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig:	Asthenie, Ermüdung
Gelegentlich:	Schüttelfrost, Arzneimittelentzugssyndrom, Schmerzen (z. B. Brustschmerzen), Unwohlsein, Ödeme, periphere Ödeme, Toleranzentwicklung, Durst
Selten:	Gewichtszu- oder -abnahme
Nicht bekannt:	Arzneimittelentzugssyndrom bei Neugeborenen

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

Gelegentlich:	Verletzungen durch Unfälle
---------------	----------------------------

Kinder und Jugendliche

Häufigkeit, Art und Schweregrad von Nebenwirkungen bei Patienten unter 12 Jahren werden voraussichtlich nicht von denen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren abweichen.

Für Neugeborene von Müttern, die Oxycodon erhalten, siehe Abschnitt 4.6.

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 einer Intoxikation

Eine akute Überdosierung von Oxycodon kann zu Atemdepression, Somnolenz bis hin zum Stupor oder Koma, verminderter Spannung der Skelettmuskulatur, Miosis, Bradykardie, erniedrigtem Blutdruck, Lungenödem und zum Tod führen.

Therapie von Intoxikationen

Die Atemwege müssen freigehalten werden. Reine Opioid-Antagonisten wie Naloxon sind spezifische Gegenmittel zur Behandlung der Symptome einer Opioidüberdosierung. Andere unterstützende Maßnahmen sollten nach Bedarf eingesetzt werden.

Opioidantagonisten: Naloxon (z. B. 0,4 bis 2 mg Naloxon i.v.). Die Verabreichung muss, je nach Bedarf, in zwei- bis dreiminütigen Abständen wiederholt werden oder eine Infusion von 2 mg Naloxon in

500 ml isotonischer Kochsalz- oder 5%iger Glukoselösung (entsprechend 0,004 mg Naloxon/ml) erfolgen. Dabei soll die Infusionsgeschwindigkeit auf die zuvor verabreichten Bolusdosierungen und die Reaktion des Patienten abgestimmt sein.

Andere unterstützende Maßnahmen: diese beinhalten eine künstliche Beatmung, Sauerstoffzufuhr, Gabe von Vasopressoren und Infusionstherapie in der Behandlung eines begleitend auftretenden Kreislaufschocks. Bei Herzstillstand oder Arrhythmien kann eine Herzdruckmassage oder Defibrillation angezeigt sein. Der Wasser- und Elektrolyt-haushalt sollte aufrechterhalten werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN
5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Oxycodon hat eine Affinität zu μ -, κ - und δ -Opioidrezeptoren in Gehirn, Rückenmark und peripheren Organen. Oxycodon wirkt an diesen Rezeptoren als Opioidagonist ohne antagonistischen Effekt. Die therapeutische Wirkung ist vorwiegend analgetisch und sedierend.

Endokrines System

Siehe Abschnitt 4.4

Gastrointestinales System

Opiode können zu Krämpfen des Sphinkter Oddi führen.

Kinder und Jugendliche

Insgesamt wurden Daten zur Sicherheit mit oralem Oxycodon in 9 klinischen, pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Studien mit insgesamt 629 Säuglingen und Kindern (im Alter von 2 Monaten bis 17 Jahren) erzielt, die zeigen, dass orales Oxycodon von pädiatrischen Patienten gut vertragen wird, und das mit nur geringen Nebenwirkungen, hauptsächlich im Magen-Darm-Trakt und Nervensystem. Die positiven Daten zur Sicherheit mit oralem Oxycodon wurden durch 9 mit bukkal, intramuskulär und intravenös angewendetem Oxycodon durchgeführte Studien mit insgesamt 1860 Säuglingen und Kindern bestätigt, die nur mäßige Nebenwirkungen hatten, die vergleichbar mit denen bei der Anwendung von oralem Oxycodon waren.

Die parenterale Dosis von Oxycodon für Säuglinge und Kinder, die in klinischen Studien verabreicht wurde, lag im Bereich von 0,025 mg/kg bis 0,1 mg/kg;

0,1 mg/kg ist die am häufigsten verwendete Dosierung gefolgt von 0,05 mg/kg.

Die i.v. Dosis Oxycodon lag im Bereich von 0,025 mg/kg bis 0,1 mg/kg; 0,1 mg/kg ist die am häufigsten verwendete Dosierung gefolgt von 0,05 mg/kg.

Die i.m. Dosis von Oxycodon lag im Bereich von 0,02 mg/kg bis 0,1 mg/kg.

Die Dosis von oral verabreichtem Oxycodon lag im Bereich von 0,1 mg/kg (Initialdosis) bis 1,24 mg/kg/Tag. Die bukkal verabreichte Dosis von Oxycodon betrug 0,1 mg/kg.

Insgesamt scheinen die Nebenwirkungen in diesen Studien von Oxycodon bei Säuglingen und Kindern in Übereinstimmung mit

dem bekannten Sicherheitsprofil von Oxycodon in den zahlreichen mit Erwachsenen durchgeführten klinischen Studien zu sein. Keine neuen oder unerwarteten Nebenwirkungen wurden in diesen Studien identifiziert. Alle berichteten unerwünschten Ereignisse waren konsistent mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Oxycodon als auch von anderen vergleichbaren starken Opioiden. Allerdings wird Oxygesic bei Kindern unter 12 Jahren aufgrund nicht ausreichender Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit nicht empfohlen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Pharmakokinetikstudien bei Gesunden zeigten eine äquivalente Bioverfügbarkeit von Oxygesic injekt nach s. c. oder i. v. Applikation, sowohl als Einzelbolus als auch als Dauerinfusion über 8 Stunden.

Nach Absorption wird Oxycodon im gesamten Körper verteilt. Die Plasmaproteinbindung beträgt ca. 45 %.

Oxycodon wird im Darm und in der Leber zu Noroxycodon und Oxymorphon sowie zu mehreren Glucuronidkonjugaten verstoffwechselt. Noroxycodon, Oxymorphon und Noroxymorphon entstehen über das P450-Cytochromsystem. *In vitro*-Studien deuten darauf hin, dass therapeutische Dosen von Cimetidin die Entstehung von Noroxycodon wahrscheinlich nicht wesentlich beeinflussen. Chinidin verringert beim Menschen die Produktion von Oxymorphon, wobei jedoch die Pharmakodynamik von Oxycodon im Wesentlichen unbeeinflusst bleibt. Der Beitrag der Stoffwechselprodukte zum pharmakodynamischen Gesamteffekt ist unbedeutend. Oxycodon und seine Stoffwechselprodukte werden sowohl mit dem Urin als auch mit dem Stuhl ausgeschieden. Oxycodon tritt in die Plazenta über und lässt sich in der Muttermilch nachweisen.

Die Plasmakonzentration von Oxycodon wird nur minimal vom Alter beeinflusst. Bei älteren Menschen ist die Plasmakonzentration ca. 15 % höher als bei jüngeren Menschen.

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

Im Vergleich zu Gesunden haben Patienten mit leichten bis schweren Leberfunktionsstörungen eine höhere Plasmakonzentration an Oxycodon und Noroxycodon sowie eine geringere Plasmakonzentration an Oxymorphon. Die Eliminationshalbwertszeit von Oxycodon kann erhöht sein, was zu einer Wirkungsverstärkung führen kann.

Im Vergleich zu Gesunden haben Patienten mit leichten bis schweren Nierenfunktionsstörungen eine höhere Plasmakonzentration an Oxycodon und seinen Metaboliten. Die Eliminationshalbwertszeit von Oxycodon kann 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 Genotoxi-

tät weisen nicht-klinische Daten auf keine besonderen Gefahren für den Menschen hin.

Oxycodon zeigte bei männlichen und weiblichen Ratten in Dosierungen bis 8 mg/kg KG keine Effekte auf die Fertilität und die frühe embryonale Entwicklung. Dosierungen bei Ratten bis 8 mg/kg KG und bei Kaninchen von 125 mg/kg KG 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 Wurfgröße statistisch ausgewertet wurden, war nur die Inzidenz von 27 präsakralen Wirbeln erhöht und dies lediglich in der 125 mg/kg KG-Gruppe, also in einem Dosierungsbereich der schwere pharmakotoxische Effekte bei schwangeren Tieren verursacht.

In einer Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung von Ratten waren die Körpergewichte der F1 - Generation bei 6 mg/kg/Tag geringer verglichen mit den Körpergewichten der Kontrollgruppe bei Dosierungen, welche das mütterliche Gewicht und die Nahrungsaufnahme verringern (NOAEL 2 mg/kg KG). Es gab weder Effekte auf die physischen, reflexomotorischen oder sensorischen Entwicklungsparameter noch Effekte auf Verhalten oder Reproduktion.

Es gab keine Effekte bei der F2-Generation.

Langzeitstudien zur Kanzerogenität wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Citronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat 2 H₂O, Natriumchlorid, Natriumhydroxid-Lösung (4%), Salzsäure 3,6%, Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden, außer mit denen, die in Abschnitt 6.6 genannt sind.

Eine Ausfällung wurde bei Mischungen von Oxygesic injekt mit Cyclizin in Konzentrationen über 3 mg/ml oder bei Mischungen unter Verwendung von 0,9%iger Kochsalzlösung beobachtet.

Prochlorperazin ist chemisch inkompatibel mit Oxygesic injekt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

Haltbarkeit nach Anbruch: Zum sofortigen Gebrauch.

Die physikalische und chemische Anbruchstabilität wurde für eine Verdünnung von Oxygesic injekt mit Infusions-/Injektionslösungen wie 0,9%iger Kochsalzlösung, 5%iger Dextroselösung oder Wasser für Injektionszwecke für 24 Stunden bei 25 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Wird die gebrauchsfertige Zu-

bereitung nicht sofort verwendet, ist der Anwender für die Dauer der Haltbarkeit und die Lagerungsbedingungen des angebrochenen Arzneimittels bis zur Anwendung verantwortlich. Diese sind normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2 bis 8 °C, es sei denn, dass die Verdünnung unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt ist.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. Bezüglich der Lagerungsbedingungen des verdünnten Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Typ I Ph. Eur. Klarglas-Ampullen verpackt in Faltschachteln mit Tray.

Packungsgrößen 10 × 1 ml Injektionslösung und 10 × 2 ml Injektionslösung.

Anstaltspackung mit 5 × 10 Ampullen mit je 1 ml Injektionslösung und 5 × 10 Ampullen mit je 2 ml Injektionslösung.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Oxygesic injekt Ampullen sind nur für die einmalige Verwendung bestimmt.

Falls erforderlich, sollte Oxygesic injekt auf eine Konzentration von 1 mg/ml Oxycodonehydrochlorid verdünnt werden. Die folgenden Infusions-/Injektionslösungen können zur Verdünnung verwendet werden: 0,9%ige Kochsalzlösung, 5%ige Glukoselösung oder Wasser für Injektionszwecke.

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

Dieses Arzneimittel soll, ebenso wie auch die verdünnte Lösung, vor der Anwendung visuell kontrolliert werden. Nur klare, partikelfreie Lösungen dürfen angewendet werden.

Oxygesic injekt, das unverdünnt oder verdünnt auf 1 mg/ml mit verschiedenen Infusionslösungen und unter Verwendung herkömmlicher Marken von Polypropylen- oder Polycarbonat-Spritzen, Polyethylen- oder PVC-Schläuchen und PVC- oder EVA-Infusionsbeuteln in verschiedenen Studien eingesetzt wurde, muss nicht vor Licht geschützt werden.

Wurde Cyclizin in Konzentrationen von 3 mg/ml oder weniger mit Oxygesic injekt, unverdünnt oder verdünnt mit Wasser für Injektionszwecke, gemischt, trat über einen Zeitraum von 24 Stunden bei Raumtemperatur keine Ausfällung auf. Es wird empfohlen, bei gleichzeitiger s. c. oder i. v. Infusion von Cyclizin und Oxygesic injekt Wasser für Injektionszwecke zur Verdünnung zu verwenden.

Es wurden keine Anzeichen von Inkompatibilitäten beobachtet, wenn Oxygesic injekt mit injizierbarer Darreichungsformen herkömmlicher Marken der nachstehend aufgeführten Wirkstoffe in Hochdosis- oder

Niedrigdosis-Kombinationen in Polypropylen-Spritzen über 24 Stunden bei Raumtemperatur gelagert wurde.

Hyoscin-Butylbromid
Hyoscin-Hydrobromid
Dexamethason-Natriumphosphat
Haloperidol
Midazolam-Hydrochlorid
Metoclopramid-Hydrochlorid
Levomepromazin-Hydrochlorid

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Mundipharma GmbH
De-Saint-Exupéry-Straße 10
60549 Frankfurt am Main
Telefon: (0 69) 506029-000
Telefax: (0 69) 506029-201

8. ZULASSUNGNUMMERN

Oxygesic injekt 10 mg/ml: 57886.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

05.01.2007 / 05.09.2012

10. STAND DER INFORMATION

März 2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel

Weitere Angaben:

Mundipharma Service für Fragen zum Präparat und zur Therapie:

- Gebührenfreie Info-Line (0800) 8 55 11 11
- E-Mail: medinfo@mundipharma.de
- Internet: <http://www.mundipharma.de>

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt