

Oxycodon-HCl-ratiopharm[®] 5 mg Retardtabletten

ratiopharm

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Oxycodon-HCl-ratiopharm[®] 5 mg Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Retardtablette enthält 5 mg Oxycodonhydrochlorid, entsprechend 4,5 mg Oxycodon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Retardtablette enthält 34,0 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

Oxycodon-HCl-ratiopharm[®] 5 mg Retardtabletten

Blaue, runde, bikonvexe Retardtabletten

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung ist abhängig von der Schmerzintensität und der individuellen Empfindlichkeit des Patienten auf die Behandlung. Es gelten folgende allgemeine Dosierungsempfehlungen:

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahre

Dosistitration und Dosiseinstellung

Die Anfangsdosis für nicht-opioidgewöhnte Patienten beträgt im Allgemeinen 10 mg Oxycodonhydrochlorid in 12-stündlichen Abständen. Einige Patienten können von einer Anfangsdosis von 5 mg profitieren, um die Häufigkeit von Nebenwirkungen zu reduzieren.

Patienten, die bereits Opioide erhalten haben, können die Behandlung unter Berücksichtigung ihrer Opioid-Erfahrungen bereits mit höheren Dosierungen beginnen.

Aufgrund gut kontrollierter klinischer Studien entsprechen 10-13 mg Oxycodonhydrochlorid etwa 20 mg Morphinsulfat, jeweils bei retardierter Freisetzung.

Aufgrund individueller Unterschiede in der Empfindlichkeit für verschiedene Opioide wird empfohlen, dass die Patienten die Behandlung mit *Oxycodon-HCl-ratiopharm[®] Retardtabletten* nach der Umstellung von anderen Opioiden mit 50-75 % der errechneten Dosis von *Oxycodon-HCl-ratiopharm[®] Retardtabletten* konservativ beginnen.

Einige Patienten, die *Oxycodon-HCl-ratiopharm[®] Retardtabletten* nach einem festen Zeitschema erhalten, benötigen schnell freisetzende Analgetika als Bedarfsmedikation zur Beherrschung von Durchbruchschmerzen. *Oxycodon-HCl-ratiopharm[®] Retardtabletten* sind für die Behandlung akuter Schmerzen und/oder Durchbruchschmerzen nicht vorgesehen. Die Einzeldosis der Bedarfsmedikation soll 1/6 der äquianalgetischen Tagesdosis von *Oxycodon-HCl-ratiopharm[®] Retardtabletten* betragen. Wird eine Bedarfsmedikation öfter als 2-mal pro Tag benötigt, ist dies ein Anzeichen dafür, dass eine Dosiserhöhung von *Oxycodon-HCl-ratiopharm[®] Retardtabletten* erforderlich ist. Die Dosisanpassung sollte nicht häufiger als alle 1-2 Tage bis zum Erreichen einer stabilen 2-mal täglichen Gabe erfolgen.

Oxycodon-HCl-ratiopharm[®] 5 mg Retardtabletten

ratiopharm

Nach einer Dosiserhöhung von 10 mg auf 20 mg alle 12 Stunden ist eine Anpassung in Schritten von etwa einem Drittel der Tagesdosis durchzuführen. Das Ziel ist eine patientenspezifische Dosierung, die bei 2-mal täglicher Gabe eine adäquate Analgesie mit tolerierbaren Nebenwirkungen und so wenig wie möglich Bedarfsmedikation so lange ermöglicht, wie eine Schmerztherapie notwendig ist.

Obwohl die gleichmäßige Gabe (gleiche Dosis morgens und abends) nach einem festen Zeitschema (alle 12 Stunden) für die Mehrzahl der Patienten angemessen ist, kann es für einige Patienten von Vorteil sein, die Mengen ungleich zu verteilen. Im Allgemeinen sollte die geringste analgetisch wirksame Dosis ausgewählt werden. Bei der Behandlung von Nicht-Tumorschmerzen sind 40 mg im Allgemeinen eine ausreichende Tagesdosis; höhere Dosierungen können erforderlich sein. Patienten mit Tumorschmerzen benötigen im Allgemeinen Dosierungen von 80-120 mg, die in Einzelfällen bis zu 400 mg gesteigert werden können. Sollten noch höhere Dosierungen erforderlich sein, sollte die Dosierung nach Abwägung der Wirksamkeit und Verträglichkeit gegen das Risiko von Nebenwirkungen individuell bestimmt werden.

Behandlungsziele und Beendigung der Behandlung

Vor Beginn der Behandlung mit Oxycodon-HCl-ratiopharm[®] Retardtabletten 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 Anwendung

Oxycodon-HCl-ratiopharm[®] Retardtabletten sollten nicht länger als unbedingt notwendig eingenommen werden.

Kinder unter 12 Jahren

Oxycodon-HCl-ratiopharm[®] Retardtabletten werden für Kinder unter 12 Jahren nicht empfohlen.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ohne klinisch manifeste Leber- und/oder Nierenfunktionsstörungen ist eine Dosisanpassung in der Regel nicht erforderlich.

Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion

Bei diesen Patienten sollte die Behandlung konservativ eingeleitet werden. Die für Erwachsene empfohlene Anfangsdosis sollte um 50 % reduziert werden (zum Beispiel eine tägliche Gesamtdosis von 10 mg oral bei Opioid-naiven Patienten), und bei allen Patienten sollte die Dosis entsprechend der klinischen Situation individuell titriert werden, bis eine ausreichende Schmerzkontrolle erzielt ist.

Risikopatienten

Bei Risikopatienten, z. B. Patienten mit geringem Körpergewicht oder langsamer Metabolisierung von Arzneimitteln, sollte initial - wenn sie nicht-opioidgewöhnt sind - die Hälfte der normalerweise empfohlenen Dosis für Erwachsene gegeben werden. Daher kann es sein, dass die niedrigste in der Fachinformation angegebene Dosierung, z. B. 10 mg, nicht als Anfangsdosis geeignet ist. Die Dosistitration sollte entsprechend klinischen Erfordernissen individuell erfolgen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Oxycodon-HCl-ratiopharm[®] Retardtabletten werden in der ermittelten Dosierung 2-mal täglich nach einem festen Zeitschema eingenommen.

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

Oxycodon-HCl-ratiopharm[®] Retardtabletten dürfen nicht zerkaut werden, sondern müssen im Ganzen geschluckt werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

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

- schwere Atemdepression mit Hypoxie und/oder Hyperkapnie
- schwere chronisch obstruktive Lungenerkrankung
- Cor pulmonale
- schweres Bronchialasthma
- paralytischer Ileus
- akutes Abdomen, verzögerte Magenentleerung

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Oxycodon-HCl-ratiopharm[®] Retardtabletten sind bei Kindern unter 12 Jahren nicht untersucht worden. Sicherheit und Wirksamkeit sind daher nicht überprüft, so dass eine Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren nicht empfohlen wird.

Vorsicht ist geboten bei älteren oder geschwächten Patienten, schwerer Beeinträchtigung von Lungen-, Leber- oder Nierenfunktion, Myxödem, Hypothyreose, Addisonscher Krankheit (Nebennierenrindensuffizienz), Intoxikationspsychose (z. B. Alkohol), Prostatahypertrophie, Alkoholismus, bekannter Opioidabhängigkeit, Delirium tremens, Pankreatitis, Gallenwegserkrankungen, Gallen- oder Harnleiterkoliken, entzündlichen Darmerkrankungen, Zuständen mit erhöhtem Hirndruck (etwa bei Kopfverletzungen), Kreislaufregulationsstörungen, Hypotonie, Hypovolämie, Epilepsie oder Neigung zu Krampfanfällen, Einnahme von MAO-Hemmern.

Operationen

Wie alle Opioidpräparate sollten Oxycodonprodukte nach Bauchoperationen vorsichtig angewendet werden, da Opiode bekanntlich die Darmmotilität beeinträchtigen. Eine Anwendung sollte erst erfolgen, nachdem sich der Arzt vom Vorliegen einer normalen Darmfunktion überzeugt hat.

Eine Anwendung von Oxycodon vor oder innerhalb der ersten 12-24 Stunden nach einer Operation wird nicht empfohlen.

Leberfunktionsstörung

Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz sollten engmaschig überwacht werden.

Beeinträchtigung der Lungen- und Herzfunktion

Eine Atemdepression ist die bedeutsamste Gefährdung durch Opiode und tritt am ehesten bei älteren oder geschwächten Patienten auf. Die atemdämpfende Wirkung von Oxycodon kann zu einer Erhöhung der Kohlendioxid-Konzentration im Blut sowie sekundär in der Zerebrospinalflüssigkeit führen. Bei dafür anfälligen Patienten können Opiode schwere Blutdruckabfälle hervorrufen.

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 Opioidgesamtdosis in Betracht gezogen werden.

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

Die gleichzeitige Anwendung von *Oxycodon-HCl-ratiopharm[®] Retardtabletten* und sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verschreibung mit diesen sedierenden Arzneimitteln nur bei den Patienten angebracht, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn dennoch eine gleichzeitige Verschreibung von *Oxycodon-HCl-ratiopharm[®] Retardtabletten* zusammen mit Sedativa für notwendig erachtet wird, sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden und die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein. Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Atemdepression und Sedierung überwacht werden. In diesem Zusammenhang wird dringend empfohlen, Patienten und ihre Bezugspersonen über diese Symptome zu informieren (siehe Abschnitt 4.5).

Toleranzentwicklung und Abhängigkeit

Bei chronischer Anwendung kann sich beim Patienten eine Toleranz gegenüber dem Arzneimittel entwickeln, so dass zur Schmerzkontrolle immer höhere Dosen erforderlich werden. Bei Langzeitanwendung des Produkts kann es zu einer physischen Abhängigkeit kommen, und abruptes Absetzen kann ein Entzugssyndrom hervorrufen. Wenn ein Patient keine Therapie mit Oxycodon mehr benötigt, kann ein langsames Ausschleichen der Dosis zur Vermeidung von Entzugssymptomen ratsam sein. Entzugssymptome können Gähnen, Mydriasis, Tränenfluss, Rhinorrhoe, Tremor, Hyperhidrose, Ängstlichkeit, Unruhe, Krämpfe und Schlaflosigkeit umfassen.

In sehr seltenen Fällen kann eine Hyperalgesie auftreten, die auf eine weitere Erhöhung der Oxycodondosis nicht anspricht, insbesondere bei hohen Dosen. Eine Reduktion der Oxycodondosis oder eine Umstellung auf ein anderes 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-HCl-ratiopharm[®] Retardtabletten* kann zu einer Opioidgebrauchsstörung führen. Eine höhere Dosis und längere Dauer der Opioidbehandlung kann das Risiko erhöhen, eine Opioidgebrauchsstörung zu entwickeln. Missbrauch oder absichtliche Falschanwendung von *Oxycodon-HCl-ratiopharm[®] Retardtabletten* 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.

Oxycodon-HCl-ratiopharm[®] 5 mg Retardtabletten

ratiopharm

Vor Beginn der Behandlung mit Oxycodon-HCl-ratiopharm[®] Retardtabletten 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.

Missbrauch

Eine missbräuchliche parenterale Verabreichung der Tablettenbestandteile kann zur Nekrose lokalen Gewebes und zu Lungengranulomen oder zu anderen schwerwiegenden, potentiell letalen Ereignissen führen. Um die Retardierung der Tabletten nicht zu zerstören, müssen die Retardtabletten im Ganzen geschluckt werden und dürfen nicht zerbrochen, zerrieben oder zerkaut werden. Die Einnahme zerbrochener, zerriebener oder zerkauter Tabletten führt zu einer schnellen Freisetzung und Resorption einer möglicherweise tödlichen Oxycodon-Dosis (siehe Abschnitt 4.9).

Endokrines System

Opioide wie Oxycodonhydrochlorid 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.

Alkohol

Bei gleichzeitiger Einnahme von Alkohol und Oxycodon-HCl-ratiopharm[®] Retardtabletten können vermehrt Nebenwirkungen von Oxycodon-HCl-ratiopharm[®] Retardtabletten auftreten. Die gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden.

Doping

Die Anwendung von Oxycodon-HCl-ratiopharm[®] Retardtabletten kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Eine missbräuchliche Anwendung des Arzneimittels Oxycodon-HCl-ratiopharm[®] Retardtabletten zu Dopingzwecken kann die Gesundheit gefährden.

Sonstige Bestandteile

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es kann zu einer verstärkten ZNS-dämpfenden Wirkung kommen, wenn gleichzeitig eine Behandlung mit Arzneimitteln erfolgt, die eine Wirkung auf das ZNS besitzen. Hierzu zählen andere Opioide, Sedativa, Hypnotika, Antidepressiva, Phenothiazine, Neuroleptika, Anästhetika, Muskelrelaxantien, Antihistaminika, Antiemetika.

Sedativa wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel:

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

Es ist bekannt, dass Monoaminoxidase (MAO)-Hemmer mit Narkoanalgetika interagieren. MAO-Hemmer induzieren eine zentralnervöse Erregung oder Dämpfung mit hyper- oder hypotensiver Entgleisung (siehe Abschnitt 4.4). Oxycodon sollte bei Patienten, die MAO-Hemmer erhalten oder während der vergangenen zwei Wochen erhalten haben, vorsichtig angewendet werden (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 pharmakodynamischen Effekte von Oxycodon-HCl-ratiopharm[®] Retardtabletten verstärken. Die gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden.

Oxycodon-HCl-ratiopharm[®] 5 mg Retardtabletten

ratiopharm

Arzneimittel mit anticholinergem Wirkung (z. B. Neuroleptika, Antihistaminika, Antiemetika, Arzneimittel bei Morbus Parkinson) können anticholinerge Nebenwirkungen von Oxycodon verstärken (wie z. B. Verstopfung, Mundtrockenheit oder Störungen beim Wasserlassen).

Oxycodon wird vorwiegend über CYP3A4 metabolisiert, unter Mitwirkung von CYP2D6. Die Aktivität dieser Stoffwechselwege kann durch verschiedene gleichzeitig angewendete Arzneimittel oder Nahrungsbestandteile gehemmt oder induziert werden.

CYP3A4-Inhibitoren wie Makrolidantibiotika (z. B. Clarithromycin, Erythromycin und Telithromycin), Azol-Antimykotika (z. B. Ketoconazol, Voriconazol, Itraconazol und Posaconazol), Proteaseinhibitoren (z. B. Boceprevir, Ritonavir, Indinavir, Nelfinavir und Saquinavir), Cimetidin und Grapefruitsaft können zu einer reduzierten Clearance von Oxycodon und einer daraus folgenden Erhöhung der Plasmakonzentration von Oxycodon führen. Die Oxycodon-Dosis muss daher gegebenenfalls entsprechend angepasst werden.

Einige spezifische Beispiele werden im Folgenden genannt:

- Itraconazol, ein potenter CYP3A4-Inhibitor, führte nach oraler Gabe in einer Dosis von 200 mg über fünf Tage zu einer Erhöhung der AUC von oralem Oxycodon. Im Mittel war die AUC um etwa das 2,4-Fache erhöht (Spanne 1,5–3,4).
- Voriconazol, ein CYP3A4-Inhibitor, führte nach Gabe in einer Dosis von 200 mg zweimal täglich über vier Tage (die ersten beiden Dosen betragen 400 mg) zu einer Erhöhung der AUC von oralem Oxycodon. Im Mittel war die AUC um etwa das 3,6-Fache erhöht (Spanne 2,7–5,6).
- Telithromycin, ein CYP3A4-Inhibitor, führte nach oraler Gabe in einer Dosis von 800 mg über vier Tage zu einer Erhöhung der AUC von oralem Oxycodon. Im Mittel war die AUC um etwa das 1,8-Fache erhöht (Spanne 1,3–2,3).

Grapefruitsaft, ein CYP3A4-Inhibitor, führte in einer Menge von 200 ml dreimal täglich über fünf Tage zu einer Erhöhung der AUC von oralem Oxycodon. Im Mittel war die AUC um etwa das 1,7-Fache erhöht (Spanne 1,1–2,1).

CYP3A4-Induktoren wie Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin und Johanniskraut können die Metabolisierung von Oxycodon induzieren und so eine verstärkte Clearance von Oxycodon bewirken. Dies kann zu einer Reduktion der Plasmakonzentration von Oxycodon führen. Die Oxycodon-Dosis muss daher gegebenenfalls entsprechend angepasst werden.

Einige spezifische Beispiele werden im Folgenden genannt:

- Johanniskraut, ein CYP3A4-Induktor, führte nach Gabe in einer Dosis von 300 mg dreimal täglich über fünfzehn Tage zu einer Verminderung der AUC von oralem Oxycodon. Im Mittel war die AUC um etwa 50 % erniedrigt (Spanne 37–57 %).
- Rifampicin, ein CYP3A4-Induktor, führte nach Gabe in einer Dosis von 600 mg einmal täglich über sieben Tage zu einer Verminderung der AUC von oralem Oxycodon. Im Mittel war die AUC um etwa 86 % erniedrigt.

Arzneimittel, die die CYP2D6-Aktivität hemmen, wie Paroxetin und Chinidin, können zu einer verminderten Clearance von Oxycodon führen, was mit einem Anstieg der Plasmakonzentration von Oxycodon einhergehen kann.

Der Einfluss anderer relevanter Isoenzyminhibitoren des Cytochrom-Systems auf den Metabolismus von Oxycodon ist nicht bekannt. Mögliche Wechselwirkungen sollten bedacht werden.

In Einzelfällen wurde eine klinisch relevante Abnahme oder Zunahme der International Normalised Ratio (INR) bei gleichzeitiger Einnahme von Oxycodon und Cumarin-Antikoagulanzen beobachtet.

Es liegen keine Studien zum Einfluss von Oxycodon auf den durch CYP-Enzyme katalysierten Metabolismus anderer Wirkstoffe vor.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Die Anwendung dieses Arzneimittels sollte bei schwangeren oder stillenden Patientinnen so weit wie möglich vermieden werden.

Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von Oxycodon bei Schwangeren vor. Kinder von Müttern, die in den letzten 3-4 Wochen vor der Geburt Opioide erhalten haben, sollten bezüglich Atemdepression überwacht werden.

Bei Neugeborenen von Müttern, die mit Oxycodon behandelt werden, können möglicherweise Entzugserscheinungen beobachtet werden.

Stillzeit

Oxycodon kann in die Muttermilch sezerniert werden und beim Neugeborenen möglicherweise Atemdepression hervorrufen. Oxycodon sollte deshalb nicht bei stillenden Müttern angewendet werden.

Oxycodon-HCl-ratiopharm[®] 5 mg Retardtabletten

ratiopharm

Fertilität

Humandaten sind für Oxycodon nicht verfügbar. In tierexperimentellen Studien hatte Oxycodon keinen negativen Einfluss auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

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

Oxycodon kann Aufmerksamkeit und Reaktionsvermögen soweit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt oder nicht mehr gegeben ist. Bei einer stabilen Therapie ist ein generelles Fahrverbot nicht erforderlich. Die Beurteilung der jeweils individuellen Situation ist durch den behandelnden Arzt vorzunehmen.

4.8 Nebenwirkungen

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

Im Folgenden sind die unerwünschten Ereignisse, deren Zusammenhang mit der Behandlung als zumindest möglich eingestuft wurde, nach Systemorganklassen sowie absoluter Häufigkeit aufgelistet. 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 Blutes und des Lymphsystems	
Selten:	Lymphadenopathie
Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich:	Überempfindlichkeit
Nicht bekannt:	Anaphylaktische Reaktionen
Endokrine Erkrankungen	
Gelegentlich:	Syndrom der unangemessenen ADH (antidiuretisches Hormon)-Sekretion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Häufig:	Appetitabnahme bis zur Anorexie
Gelegentlich:	Dehydratation
Selten:	Gesteigerter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig:	verschiedenartige psychische Nebenwirkungen wie Stimmungsveränderungen (z. B. Angst, Depression), Veränderungen in der Aktiviertheit (meist Dämpfung, gegebenenfalls mit Antriebsarmut, gelegentlich Erhöhung mit Nervosität und Schlafstörungen) und Veränderungen der Leistungsfähigkeit (Denkstörungen, Verwirrtheit)
Gelegentlich:	Veränderung der Wahrnehmung (wie z. B. Entpersönlichung, Halluzinationen), verminderte Libido, Agitiertheit, Affektlabilität, euphorische Stimmung, Arzneimittelabhängigkeit (siehe Abschnitt 4.4)
Nicht bekannt:	Aggressivität

Oxycodon-HCl-ratiopharm® 5 mg Retardtabletten

ratiopharm

Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig:	Sedierung, Schwindel, Kopfschmerzen
Häufig:	Tremor
Gelegentlich:	sowohl erhöhte als auch verminderte Muskelspannung, unwillkürliche Muskelkontraktionen, epileptische Krampfanfälle, insbesondere bei Personen mit Epilepsie oder Neigung zu Krampfanfällen, Hypaesthesie, Sprachstörungen, Synkope, Parästhesie, Koordinationsstörungen, Dysgeusie, Amnesie
Nicht bekannt:	Hyperalgesie
Augenerkrankungen	
Gelegentlich:	Tränensekretionsstörungen, Miosis, Sehstörungen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Gelegentlich:	Hyperakusis, Vertigo
Herzerkrankungen	
Gelegentlich:	supraventrikuläre Tachykardie, Palpitationen (in Verbindung mit einem Entzugssyndrom)
Gefäßkrankungen	
Gelegentlich:	Vasodilatation
Selten:	Hypotonie, orthostatische Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufig:	Dyspnoe, Bronchospasmus
Gelegentlich:	Atemdepression, vermehrtes Husten, Rachenentzündung, Schnupfen, Veränderung der Stimme
Nicht bekannt:	Zentrales Schlafapnoe-Syndrom
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig:	Verstopfung, Übelkeit, Erbrechen
Häufig:	Mundtrockenheit, Magen-Darm-Beschwerden wie z. B. Bauchschmerzen, Durchfall, Dyspepsie
Gelegentlich:	Mundgeschwüre, Zahnfleischentzündungen, Mundschleimhautentzündung, Flatulenz, Aufstoßen, Dysphagie, Ileus
Selten:	Zahnfleischbluten, Teerstuhl, Zahnverfärbungen und -schädigung
Nicht bekannt:	Zahnkaries
Leber- und Gallenerkrankungen	
Gelegentlich:	Anstieg der Leberenzyme
Nicht bekannt:	Cholestase, Gallenkoliken
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig:	Juckreiz
Häufig:	Hauterscheinungen wie Hautausschlag, selten erhöhte Photosensibilität, in Einzelfällen exfoliative Dermatitis, Hyperhidrose
Gelegentlich:	trockene Haut
Selten:	Urtikaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Selten:	Muskelspasmen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig:	vermehrter Harndrang
Gelegentlich:	Harnverhalt
Selten:	Hämaturie

Oxycodon-HCl-ratiopharm[®] 5 mg Retardtabletten

ratiopharm

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
<i>Gelegentlich:</i>	erektiler Dysfunktion
<i>Nicht bekannt:</i>	Amenorrhö
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
<i>Häufig:</i>	Schwächezustände
<i>Gelegentlich:</i>	Schüttelfrost, Schmerzen (z. B. Brustschmerzen), Ödeme, periphere Ödeme, Migräne, Arzneimittelentzugssyndrom, Arzneimitteltoleranz, Malaise, Durst
<i>Selten:</i>	Gewichtsveränderungen (Abnahme oder Zunahme), Zellgewebsentzündungen
<i>Nicht bekannt:</i>	Arzneimittelentzugssyndrom bei Neugeborenen
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	
<i>Gelegentlich:</i>	Versehentliche Verletzungen

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Arzneimittelabhängigkeit

Die wiederholte Anwendung von Oxycodon-HCl-ratiopharm[®] Retardtabletten 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 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome der Intoxikation

Miosis, Atemdepression, Somnolenz, verminderte Spannung der Skelettmuskulatur, Abfall des Blutdrucks und toxische Leukenzephalopathie wurden bei Überdosierung von Oxycodon beobachtet. In schweren Fällen kann es zu Kreislaufversagen, Stupor, Koma, Bradykardie und nicht-kardiogenem Lungenödem kommen. Bei missbräuchlicher Anwendung hoher Dosen starker Opiode wie Oxycodon ist ein letaler Ausgang möglich.

Therapie von Intoxikationen

Vorrangige Aufmerksamkeit sollte dem Freihalten der Atemwege und Einleitung einer assistierten oder kontrollierten Beatmung gelten.

Bei Überdosierung ist gegebenenfalls die intravenöse Gabe eines Opiatantagonisten (z. B. 0,4-2 mg Naloxon intravenös) angezeigt. Diese Einzeldosis muss je nach klinischem Erfordernis in 2-3-minütigen Abständen wiederholt werden. Auch die Gabe durch Infusion von 2 mg Naloxon in 500 ml isotonomischer Kochsalz- oder 5 %iger Dextroselösung (entsprechend 0,004 mg Naloxon/ml) ist möglich. Dabei soll die Infusionsgeschwindigkeit auf die zuvor verabreichten Bolusdosierungen und die Reaktion des Patienten abgestimmt sein.

Eine Magenspülung kann in Erwägung gezogen werden. Bei Einnahme größerer Mengen kann innerhalb 1 Stunde die Gabe von Aktivkohle (50 g bei Erwachsenen, 10-15 g bei Kindern) erwogen werden, vorausgesetzt, die Atemwege können freigehalten werden. Es wird angenommen, dass die späte Gabe von Aktivkohle bei Präparaten mit verzögerter Freisetzung von Vorteil ist; dies ist jedoch nicht belegt.

Ein geeignetes Abführmittel (z. B. eine Lösung auf PEG-Basis) kann zur Beschleunigung der Ausscheidung sinnvoll sein.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: natürliche Opium-Alkaloide
ATC-Code: N02A A05

Oxycodon hat eine Affinität zu Kappa-, My- und Delta-Opiatrezeptoren in Gehirn und Rückenmark. Oxycodon wirkt an diesen Rezeptoren als Opioidagonist ohne antagonistischen Effekt. Die therapeutische Wirkung ist vorwiegend analgetisch und sedierend. Im Vergleich zu schnell freisetzendem Oxycodon, allein oder in Kombination, bewirken die Retardtabletten für einen erheblich längeren Zeitraum eine Schmerzlinderung ohne gesteigerte Nebenwirkungen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die relative Bioverfügbarkeit von Oxycodon-HCl-ratiopharm[®] Retardtabletten ist vergleichbar mit schnell freisetzendem Oxycodon, wobei nach Einnahme der Retardtabletten maximale Plasmakonzentrationen nach etwa 3 Stunden gegenüber 1-1,5 Stunden auftreten. Spitzenkonzentrationen und Fluktuation der Retardtabletten und einer schnell freisetzenden Formulierung sind bei 12- bzw. 6-stündiger Gabe bei gleicher Tagesdosis vergleichbar.

Eine fettreiche Mahlzeit vor der Einnahme verändert weder die Maximalkonzentration noch das Ausmaß der Resorption von Oxycodon.

Um die Retardierung der Tabletten nicht zu zerstören, dürfen die Tabletten nicht zerrieben oder zerkaut eingenommen werden, da dies zu einer schnelleren Wirkstofffreisetzung führt.

Verteilung

Die absolute Bioverfügbarkeit von Oxycodon beträgt etwa zwei Drittel relativ zur parenteralen Gabe. Oxycodon hat im Steady state ein Verteilungsvolumen von 2,6 l/kg, eine Plasmaproteinbindung von 38-45 %, eine Eliminationshalbwertszeit von 4-6 Stunden und eine Plasma-Clearance von 0,8 l/min. Die Eliminationshalbwertszeit von Oxycodon aus den Retardtabletten beträgt 4-5 Stunden mit einem Steady state, der im Mittel nach einem Tag erreicht wird.

Metabolismus

Oxycodon wird im Darm und in der Leber über das Cytochrom-P450-System zu Noroxycodon und Oxymorphon sowie zu mehreren Glucuronidkonjugaten verstoffwechselt. *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.

Elimination

Oxycodon und seine Stoffwechselprodukte werden sowohl mit dem Urin als auch mit den Faeces ausgeschieden. Oxycodon tritt in die Plazenta über und lässt sich in der Muttermilch nachweisen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien an Ratten hatte Oxycodon keine Wirkungen auf die Fertilität und die Embryonalentwicklung. In Kaninchen wurde jedoch in Dosierungen, die maternale Toxizität hervorriefen, eine Dosis-abhängige Zunahme von Entwicklungsvariationen beobachtet (Zunahme der Zahl an präsakralen Rückenwirbeln, zusätzliche Rippenpaare).

In einer Studie an Ratten zur prä- und postnatalen Entwicklung zeigten sich weder Wirkungen auf körperliche, reflexologische und sensorische Entwicklungsparameter noch auf Verhaltens- und Reproduktionsindizes.

Langzeitstudien zur Kanzerogenität wurden nicht durchgeführt.

Daten aus genotoxischen Studien mit Oxycodon lassen keine speziellen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Hydriertes Rizinusöl
Copovidon
Glycerol(mono,tri)docosanoat
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
Maisstärke
Hochdisperses Siliciumdioxid
Mittelkettige Triglyceride

Filmüberzug

Mikrokristalline Cellulose
Hypromellose
Stearinsäure (Ph.Eur.)
Titandioxid (E 171)
Indigocarmin, Aluminiumsalz (E 132)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Kindergesicherte PVC/PE/PVDC-Aluminium-Blisterpackungen und perforierte Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen bestehend aus einer weiß-opaken PVC/PE/PVDE-Folie und einer Aluminiumfolie

Packungsgrößen:

Blisterpackungen mit 20, 50 und 100 Retardtabletten
Perforierte Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen mit 20 x 1, 50 x 1 und 100 x 1 Retardtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

70022.00.00

Oxycodon-HCl-ratiopharm[®] 5 mg Retardtabletten

ratiopharm

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 9. Februar 2010

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 27. August 2014

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Betäubungsmittel, Verschreibungspflichtig