

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Oxycodon-HCl-ratiopharm[®] akut 5 mg Hartkapseln

Oxycodon-HCl-ratiopharm[®] akut 10 mg Hartkapseln

Oxycodon-HCl-ratiopharm[®] akut 20 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Oxycodon-HCl-ratiopharm[®] akut 5 mg Hartkapseln:

Jede Hartkapsel enthält 5 mg Oxycodonhydrochlorid (Ph.Eur.), entsprechend 4,48 mg Oxycodon.

Oxycodon-HCl-ratiopharm[®] akut 10 mg Hartkapseln:

Jede Hartkapsel enthält 10 mg Oxycodonhydrochlorid (Ph.Eur.), entsprechend 8,96 mg Oxycodon.

Oxycodon-HCl-ratiopharm[®] akut 20 mg Hartkapseln:

Jede Hartkapsel enthält 20 mg Oxycodonhydrochlorid (Ph.Eur.), entsprechend 17,93 mg Oxycodon.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Oxycodon-HCl-ratiopharm[®] akut 5 mg Hartkapseln:

14,4 mm lange Hartkapseln mit einem dunkelrosaroten Kapselunterteil mit der Beschriftung „5“ und einem braunen Kapseloberteil mit der Beschriftung „OXY“.

Oxycodon-HCl-ratiopharm[®] akut 10 mg Hartkapseln:

14,4 mm lange Hartkapseln mit einem weißen Kapselunterteil mit der Beschriftung „10“ und einem braunen Kapseloberteil mit der Beschriftung „OXY“.

Oxycodon-HCl-ratiopharm[®] akut 20 mg Hartkapseln:

14,4 mm lange Hartkapseln mit einem hellrosaroten Kapselunterteil mit der Beschriftung „20“ und einem braunen Kapseloberteil mit der Beschriftung „OXY“.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Starke Schmerzen, die nur mit Opioidanalgetika ausreichend behandelt werden können.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung ist abhängig von der Schmerzintensität und dem individuellen Ansprechen des Patienten. Es gelten folgende allgemeine Dosierungsempfehlungen:

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

Dosiseinstellung

Die Anfangsdosis für opioid-naive Patienten beträgt im Allgemeinen 5 mg Oxycodonhydrochlorid in Abständen von 6 Stunden. Patienten, die bereits Opioide erhalten, können die Behandlung (unter Berücksichtigung der Erfahrungen mit früheren Opioid-Therapien) mit höheren Dosierungen beginnen.

Für Patienten, die vor der Oxycodon-Therapie orales Morphin erhalten haben, wird die Tagesdosis auf Basis der Tatsache festgelegt, dass 10 mg Oxycodon p. o. 20 mg Morphin p. o. entsprechen. Es ist zu beachten, dass es sich hierbei um einen Richtwert für die erforderliche Dosis an Hartkapseln mit Oxycodohydrochlorid handelt. Aufgrund der interindividuellen Variabilität muss die Behandlung bei jedem Patienten individuell bis zur angemessenen Dosis titriert werden.

Dosisanpassung

Bei zunehmender Schmerzintensität muss die Dosis von Oxycodon-HCl-ratiopharm[®] akut Hartkapseln erhöht werden. Sie ist dabei sorgfältig und, falls notwendig, bis zu einmal täglich aufzutitrieren, um eine adäquate Schmerzlinderung zu erzielen. Das Dosisintervall kann gleichzeitig auf 4 Stunden gesenkt werden. Die korrekte Dosis für den einzelnen Patienten ist diejenige, die den Schmerz lindert und über die Behandlungsdauer gut vertragen wird.

Für die meisten Patienten ist eine Tagesdosis bis zu 400 mg ausreichend. Einige Patienten benötigen jedoch eventuell höhere Dosen.

Bei Patienten, die Oxycodon als Retardformulierung erhalten, kann Oxycodon-HCl-ratiopharm[®] akut zur Behandlung von Durchbruchschmerzen angewendet werden. Die Dosis ist dem Bedarf des Patienten anzupassen; als generelle Regel gilt jedoch, dass eine Einzeldosis 1/8 bis 1/6 der Tagesdosis der Retardformulierung betragen sollte. Die Notfallmedikation sollte nicht häufiger als alle 6 Stunden gebraucht werden.

Behandlungsziele und Beendigung der Behandlung

Vor Beginn der Behandlung mit Oxycodon-HCl-ratiopharm[®] akut sollte eine Behandlungsstrategie, wie z. B. die Behandlungsdauer und die Behandlungsziele sowie ein Plan für das Behandlungsende gemeinsam mit dem Patienten und in Übereinstimmung mit den Leitlinien zum Schmerzmanagement vereinbart werden. Während der Behandlung sollte ein häufiger Kontakt zwischen Arzt und Patient stattfinden, um die Notwendigkeit einer fortgesetzten Behandlung zu beurteilen, die Beendigung der Behandlung in Erwägung zu ziehen und die Dosis bei Bedarf anzupassen. Wenn ein Patient die Behandlung mit Oxycodon nicht mehr benötigt, kann es ratsam sein, die Dosis allmählich zu reduzieren, um das Auftreten von Entzugserscheinungen zu vermeiden. Bei fehlender adäquater Schmerzkontrolle sollte die Möglichkeit einer Hyperalgesie, einer Toleranz und einer Progression der zugrundeliegenden Erkrankung in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Dauer der Anwendung

Oxycodon-HCl-ratiopharm[®] akut Hartkapseln sollten nicht länger als notwendig eingenommen werden.

Kinder

Oxycodon-HCl-ratiopharm[®] akut wird zur Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren nicht empfohlen, da die Sicherheit und Wirksamkeit in dieser Altersgruppe nicht erwiesen sind.

Ältere Patienten

Es sollte die niedrigste Dosis bei sorgfältiger Titration zur Schmerzkontrolle angewendet werden.

Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen

Die Dosiseinstellung ist bei diesen Patienten konservativ vorzunehmen. Die empfohlene Anfangsdosis für Erwachsene sollte um 50 % reduziert werden (z. B. tägliche orale Gesamtdosis 10 mg bei bisher nicht mit Opioiden behandelten Patienten) und die Dosis sollte bei jedem Patienten entsprechend der klinischen Situation individuell bis zu einer ausreichenden Schmerzkontrolle auftitriert werden.

Risikopatienten

Risikopatienten, zum Beispiel Patienten mit niedrigem Körpergewicht oder langsamem Arzneimittelmetabolismus, sollten anfangs die Hälfte der empfohlenen Dosis für Erwachsene erhalten, wenn sie bisher nicht mit Opioiden behandelt worden sind.

Die niedrigste empfohlene Dosis (5 mg) ist daher unter Umständen nicht als Anfangsdosis geeignet.

Die Dosistitrierung sollte entsprechend der individuellen klinischen Situation und unter Verwendung der am besten geeigneten verfügbaren Zubereitungsform vorgenommen werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Oxycodon-HCl-ratiopharm[®] akut sollte nach einem festen Zeitplan in der festgelegten Dosis eingenommen werden, jedoch nicht häufiger als alle 4 bis 6 Stunden.

Die Hartkapseln können zu einer Mahlzeit oder zwischen den Mahlzeiten mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen werden.

Das Arzneimittel sollte nicht zusammen mit alkoholischen Getränken eingenommen werden.

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 (COPD)
- Cor pulmonale
- Schweres Bronchialasthma
- Paralytischer Ileus
- Akutes Abdomen, verzögerte Magenentleerung

Oxycodon darf nicht in Situationen angewendet werden, in denen allgemeine Kontraindikationen gegen Opioide vorliegen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vorsicht ist geboten bei älteren oder geschwächten Patienten, Patienten mit schweren Lungen-, Leber- oder Nierenfunktionsstörungen, Myxödem, Hypothyreose, Morbus Addison (Nebenniereninsuffizienz), Intoxikationspsychose (z. B. durch Alkohol), Prostatahyperplasie, Nebennierenrindeninsuffizienz, Alkoholismus, bei bekannter Opioidabhängigkeit, Delirium tremens, Pankreatitis, Erkrankung der Gallenwege, entzündlichen Darmerkrankungen, Gallen- oder Harnleiterkolik, Hypotonie, Hypovolämie, Erkrankungen mit erhöhtem Hirndruck (z. B. Schädeltrauma), Kreislaufstörungen, Epilepsie oder Anfallsneigung und bei Patienten, die MAO-Hemmer einnehmen.

Chirurgische Eingriffe

Oxycodon sollten präoperativ sowie innerhalb der ersten 12-24 Stunden postoperativ nur mit Vorsicht angewendet werden.

Wie alle Opioidarzneimittel sollten Oxycodon-haltige Arzneimittel nach chirurgischen Eingriffen im Bauchraum nur mit Vorsicht angewendet werden, da Opioide die Darmmotilität beeinträchtigen. Sie dürfen erst angewendet werden, wenn der behandelnde Arzt sich vergewissert hat, dass die Darmfunktion normal ist.

Leberfunktionsstörung

Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen sollten engmaschig überwacht werden.

Atemdepression und Kardiodepression

Eine Atemdepression stellt das größte Risiko der Opioidanwendung dar und tritt am ehesten bei älteren oder geschwächten Patienten auf. Die atmungsdämpfende Wirkung von Oxycodon kann zu erhöhten Kohlendioxidkonzentrationen im Blut und somit auch im Liquor cerebrospinalis führen. Bei prädisponierten Patienten können Opioide einen starken Blutdruckabfall auslösen.

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.

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

Die gleichzeitige Anwendung von Oxycodon-HCl-ratiopharm[®] akut Hartkapseln 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[®] akut Hartkapseln 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).

Toleranz und Abhängigkeit

Bei langfristiger Anwendung kann der Patient eine Toleranz entwickeln und zunehmend höhere Dosen des Arzneimittels zur Schmerzkontrolle benötigen. Eine längerdauernde Anwendung dieses Arzneimittels kann zu physischer Abhängigkeit führen; bei plötzlichem Therapieabbruch kann ein Entzugssyndrom auftreten. Wenn ein Patient die Behandlung mit Oxycodon nicht mehr benötigt, kann es sinnvoll sein, die Dosis allmählich auszuschleichen, um Entzugssymptomen vorzubeugen. Mögliche Entzugssymptome sind Gähnen, Mydriasis, Tränensekretion, Rhinorrhö, Tremor, Hyperhidrose, Angstzustände, Agitiertheit, Krampfanfälle und Insomnie.

Sehr selten und insbesondere bei hohen Dosen tritt eine Hyperalgesie auf, die nicht auf eine weitere Erhöhung der Oxycodon-Dosis anspricht. In diesem Fall kann eine Dosisreduktion oder Umstellung auf ein anderes Opioid angezeigt sein.

Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

Bei wiederholter Anwendung von Opioiden wie Oxycodon können sich eine Toleranz und eine physische und/oder psychische Abhängigkeit entwickeln.

Die wiederholte Anwendung von *Oxycodon-HCl-ratiopharm[®] akut* 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[®] akut* 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-HCl-ratiopharm[®] akut* 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

Im Falle einer missbräuchlichen parenteralen, venösen Injektion kann der Kapselinhalt (insbesondere Talkum) schwere und potenziell tödliche Ereignisse auslösen.

Endokrines System

Opiode 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

Oxycodon-HCl-ratiopharm[®] akut Hartkapseln dürfen nicht zusammen mit alkoholischen Getränken eingenommen werden, da Alkohol die Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit und des Reaktionsvermögens verstärken und das Auftreten von Nebenwirkungen (z. B. Somnolenz, Atemdepression) begünstigen kann.

Kinder

Oxycodon wurde bisher nicht in Studien an Kindern unter 12 Jahren untersucht. Sicherheit und Wirksamkeit von *Oxycodon-HCl-ratiopharm[®] akut Hartkapseln* sind somit nicht nachgewiesen, und die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren wird nicht empfohlen.

Doping

Die Anwendung von Oxycodon kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von Oxycodon als Dopingmittel kann ein Gesundheitsrisiko darstellen.

Sonstige Bestandteile

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Eine verstärkte zentral dämpfende Wirkung kann bei gleichzeitiger Therapie mit zentral wirksamen Arzneimitteln auftreten (z. B. andere Opiode, Sedativa, Hypnotika, Antidepressiva, Phenothiazine und Neuroleptika).

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).

MAO-Hemmer interagieren mit narkotisch wirkenden Analgetika und können eine zentrale Erregung oder Dämpfung mit hypertensiven bzw. hypotensiven Krisen auslösen (siehe Abschnitt 4.4). Oxycodon ist bei Patienten, die MAO-Hemmer erhalten oder während der letzten zwei Wochen erhalten haben, mit Vorsicht anzuwenden (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[®] akut* verstärken. Die gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden.

Anticholinergika (z. B. Neuroleptika, Antihistaminika, Antiemetika, Parkinson-Arzneimittel) können die anticholinergen Nebenwirkungen von Oxycodon (wie Obstipation, Mundtrockenheit oder Miktionsstörungen) verstärken.

Oxycodon wird überwiegend über CYP3A4 und teilweise auch über CYP2D6 metabolisiert. Die Wirksamkeit dieser Stoffwechselwege kann durch verschiedene gleichzeitig angewendete Arzneimittel oder Lebensmittel gehemmt oder induziert werden.

CYP3A4-Hemmer wie Makrolidantibiotika (z. B. Clarithromycin, Erythromycin und Telithromycin), Azol-Antimykotika (z. B. Ketoconazol, Voriconazol, Itraconazol und Posaconazol), Proteasehemmer (z. B. Boceprevir, Ritonavir, Indinavir, Nelfinavir und Saquinavir), Cimetidin und Grapefruitsaft können die Clearance von Oxycodon verringern, so dass die Plasmakonzentrationen ansteigen. Die Oxycodon-Dosis ist gegebenenfalls entsprechend anzupassen.

Nachfolgend einige konkrete Beispiele:

- Itraconazol, ein starker CYP3A4-Hemmer, steigerte in einer Dosierung von 200 mg p. o. über 5 Tage die AUC von oral verabreichtem Oxycodon im Durchschnitt etwa 2,4-fach (Spannweite 1,5–3,4).
- Voriconazol, ein CYP3A4-Hemmer (2 x 200 mg/d über 4 Tage, am ersten Tag 2 x 400 mg), steigerte die AUC von oral verabreichtem Oxycodon im Durchschnitt etwa 3,6-fach (Spannweite 2,7–5,6).
- Telithromycin, ein CYP3A4-Hemmer (800 mg p. o. über 4 Tage), steigerte die AUC von oral verabreichtem Oxycodon im Durchschnitt etwa 1,8-fach (Spannweite 1,3–2,3).
- Grapefruitsaft, ein CYP3A4-Hemmer (200 ml je dreimal täglich über 5 Tage) steigerte die AUC von oral verabreichtem Oxycodon im Durchschnitt etwa 1,7-fach (Spannweite 1,1–2,1).

CYP3A4-Induktoren wie Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin und Johanniskraut können den Metabolismus von Oxycodon verstärken und die Clearance von Oxycodon erhöhen, so dass die Plasmakonzentrationen abnehmen. Die Oxycodon-Dosis ist gegebenenfalls entsprechend anzupassen.

Nachfolgend einige konkrete Beispiele:

- Johanniskraut, ein CYP3A4-Induktor (3 x 300 mg/d über 15 Tage) verringerte die AUC von oral verabreichtem Oxycodon im Durchschnitt um etwa 50 % (Spannweite 37–57 %).
- Rifampicin, ein CYP3A4-Induktor (1 x 600 mg/d über 7 Tage) verringerte die AUC von oral verabreichtem Oxycodon im Durchschnitt um etwa 86 %.

Arzneimittel, die die CYP2D6-Aktivität hemmen, wie Paroxetin und Chinidin, können die Clearance von Oxycodon verringern; dies kann zu einer Steigerung der Plasmakonzentrationen von Oxycodon führen.

Die Wirkung von Inhibitoren anderer relevanter Isoenzyme auf den Metabolismus von Oxycodon ist nicht bekannt. Die Möglichkeit von Wechselwirkungen sollte berücksichtigt werden. Die Wirkung von Oxycodon auf Cytochrom-P450-Enzyme wurde weder *in vitro* noch *in vivo* untersucht.

Klinisch relevante Änderungen der INR (International Normalized Ratio) in beide Richtungen wurden bei einzelnen Patienten bei gleichzeitiger Einnahme von Cumarin-Antikoagulanzen und Oxycodonhydrochlorid-Kapseln beobachtet.

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 nur begrenzte Daten zur Anwendung von Oxycodon bei Schwangeren vor. Kinder von Müttern, die in den letzten 3 bis 4 Wochen vor der Geburt Opioide erhalten haben, sollten hinsichtlich einer Atemdepression überwacht werden. Bei Neugeborenen von Müttern, die mit Oxycodon behandelt werden, können möglicherweise Entzugssymptome beobachtet werden.

Stillzeit

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

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.

Unter konstant dosierter Therapie ist ein generelles Fahrverbot nicht notwendig. Der behandelnde Arzt sollte die Situation individuell bewerten.

4.8 Nebenwirkungen

Oxycodon kann zu Atemdepression, Miosis, Bronchospasmen und Spasmen der glatten Muskulatur führen und kann den Hustenreflex unterdrücken.

Nebenwirkungen, die zumindest möglicherweise mit der Behandlung in Zusammenhang stehend eingeschätzt wurden, sind nachfolgend nach Systemorganklassen und absoluter Häufigkeit aufgeführt.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	≥ 1/10
Häufig	≥ 1/100, < 1/10
Gelegentlich	≥ 1/1.000, < 1/100
Selten	≥ 1/10.000, < 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-Sekretion

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Anorexie, Appetitlosigkeit

Gelegentlich: Dehydratation

Selten: Appetitsteigerung

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Verschiedene unerwünschte psychische Reaktionen einschließlich Veränderung der Stimmungslage (z. B. Angstzustände, Depression), der Aktivität (meist im Sinne einer Dämpfung bis hin zur Lethargie, gelegentlich aber auch als Steigerung mit Nervosität und Schlaflosigkeit) sowie der kognitiven Leistung (Denkstörungen, Verwirrtheit)

Gelegentlich: Wahrnehmungsstörungen wie z. B. Depersonalisation, Halluzinationen; verminderte Libido, Agitiertheit, Affektlabilität, euphorische Stimmung, Arzneimittelabhängigkeit (siehe Abschnitt 4.4)

Nicht bekannt: Aggressivität

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Somnolenz, Schwindel, Kopfschmerz

Häufig: Tremor

Oxycodon-HCl-ratiopharm[®] akut Hartkapseln

ratiopharm

Gelegentlich: Sowohl erhöhter als auch erniedrigter Muskeltonus, unwillkürliche Muskelkontraktionen, Krampfanfälle, insbesondere bei Epileptikern oder Patienten mit erhöhter Anfallsbereitschaft; Hypertonie, Hypästhesie, Sprachstörungen, Synkope, Parästhesien, Koordinationsstörungen, Geschmacksstörungen, Migräne, Amnesie.

Nicht bekannt: Hyperalgesie

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Störungen der Tränensekretion, Miosis, Sehstörungen

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Hyperakusis; Vertigo

Herzkrankungen

Gelegentlich: Supraventrikuläre Tachykardie, Palpitationen (im Rahmen eines Entzugssyndroms)

Gefäßkrankungen

Gelegentlich: Vasodilatation

Selten: Hypotonie, orthostatische Hypotonie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Bronchospasmus, Dyspnoe, Schluckauf

Gelegentlich: Atemdepression, Husten, Pharyngitis, Rhinitis, Stimmveränderungen

Nicht bekannt: Zentrales Schlafapnoe-Syndrom

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Obstipation, Übelkeit, Erbrechen

Häufig: Mundtrockenheit, Bauchschmerzen, Diarrhö, Dyspepsie

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

Selten: Zahnfleischbluten, Teerstuhl, Zahnverfärbung und -schäden

Nicht bekannt: Zahnkaries

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Erhöhte Leberenzyme

Nicht bekannt: Cholestase, Gallenkolik

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Sehr häufig: Pruritus

Häufig: Hautexantheme einschließlich Ausschlag; Hyperhidrose

Gelegentlich: Trockene Haut

Selten: Urtikaria, Lichtempfindlichkeitsreaktionen

Sehr selten: Exfoliative Dermatitis

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Selten: Muskelspasmen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: Vermehrter Harndrang

Gelegentlich: Harnverhalt

Selten: Hämaturie

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: Erektile Dysfunktion

Nicht bekannt: Amenorrhö

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Asthenie

Gelegentlich: Schmerzen (z. B. Schmerzen im Brustkorb), Schüttelfrost, Ödeme, periphere Ödeme, Unwohlsein, physische Abhängigkeit mit Entzugssyndrom, Arzneimitteltoleranz, Durst

Selten: Gewichtsveränderungen (Zunahme oder Abnahme), Cellulitis

Nicht bekannt: Arzneimittellentzugssyndrom bei Neugeborenen

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

Gelegentlich: Verletzungen durch Unfälle

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Arzneimittelabhängigkeit

Die wiederholte Anwendung von Oxycodon-HCl-ratiopharm[®] akut 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).

Gegenmaßnahmen:

Da Obstipation eine sehr häufige Nebenwirkung ist, kann es nützlich sein, den Patienten darauf hinzuweisen, dass er dieser durch eine ballaststoffreiche Diät und verstärkte Flüssigkeitsaufnahme vorbeugen kann.

Bei Übelkeit und Erbrechen kann die Verschreibung von Antiemetika in Erwägung gezogen werden.

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 Überdosierung

Miosis, Atemdepression, Somnolenz, herabgesetzter Skelettmuskeltonus, Blutdruckabfall und toxische Leukenzephalopathie wurde bei Überdosierung von Oxycodon beobachtet. In schweren Fällen können Kreislaufkollaps, Stupor, Koma, Bradykardie und nichtkardiogenes Lungenödem, Hypotonie und Tod auftreten; der Missbrauch hoher Dosen starker Opiode wie Oxycodon kann tödlich ausgehen.

Therapie der Überdosierung

Es ist vor allem darauf zu achten, die Atemwege freizuhalten und für eine assistierte oder kontrollierte Beatmung zu sorgen.

Bei Überdosierung ist gegebenenfalls die intravenöse Gabe eines Opioidantagonisten (z. B. 0,4–2 mg Naloxon i.v.) angezeigt. Diese Einzeldosis muss je nach klinischer Situation in zwei- bis dreiminütigen Abständen wiederholt werden. Auch die intravenöse Infusion von 2 mg Naloxon in 500 ml isotoner 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. Aktivkohle (50 g für Erwachsene, 10–15 g für Kinder) kann innerhalb einer Stunde nach Aufnahme einer erheblichen Menge angewendet werden, sofern die Atemwege gesichert werden können. Es erscheint plausibel, dass bei Retardformulierungen auch eine spätere Gabe von Aktivkohle nützlich ist; allerdings ist dies nicht erwiesen.

Zur Beschleunigung der Passage kann ein geeignetes Laxans (z. B. eine Lösung auf PEG-Basis) hilfreich sein.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Oxycodon hat Affinität zu Kappa-, My- und Delta-Opioidrezeptoren in Gehirn und Rückenmark. Es wirkt an diesen Rezeptoren als Opioidagonist ohne antagonistischen Effekt. Die therapeutische Wirkung ist vorwiegend analgetisch und sedierend.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Gabe beträgt die absolute Bioverfügbarkeit von Oxycodon 60–87 %; die maximale Plasmakonzentration wird nach etwa 1 bis 1,5 Stunden erreicht.

Verteilung

Im Steady State beträgt das Verteilungsvolumen von Oxycodon 2,6 l/kg und die Plasmaproteinbindung 38–45 %.

Biotransformation

Oxycodon wird im Darm und in der Leber über das Cytochrom-P450-System zu Noroxycodon (CYP3A4) und Oxymorphon (CYP2D6) sowie zu mehreren Glucuronidkonjugaten verstoffwechselt. Diese Metaboliten leisten keinen relevanten Beitrag zur pharmakodynamischen Gesamtwirkung.

Elimination

Im Steady State beträgt die Plasmaeliminationshalbwertszeit etwa 3 Stunden. Oxycodon und seine Metaboliten werden mit dem Urin ausgeschieden. Die fäkale Exkretion wurde nicht in Studien untersucht.

Linearität/Nicht-Linearität

Nach Gabe der Kapselformulierung von Oxycodonhydrochlorid steigt die Plasmakonzentration im Dosisbereich von 5 bis 20 mg linear an.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Oxycodon hatte bei männlichen und weiblichen Ratten in Dosen von bis zu 8 mg/kg Körpergewicht keine Auswirkung auf die Fertilität und die frühe embryonale Entwicklung und verursachte bei Ratten in Dosen von bis zu 8 mg/kg und bei Kaninchen in Dosen von 125 mg/kg Körpergewicht keine Fehlbildungen. Wenn bei Kaninchen die statistische Auswertung auf Basis einzelner Feten durchgeführt wurde, war eine dosisabhängige Zunahme von Entwicklungsvarianten zu beobachten (erhöhte Inzidenz von 27 präsakralen Wirbeln, zusätzliche Rippenpaare). Wenn diese Parameter auf Basis der Würfe statistisch ausgewertet wurden, war nur die Inzidenz von 27 präsakralen Wirbeln und diese nur in der 125-mg/kg-Gruppe erhöht – einem Dosisniveau, das bei den trächtigen Tieren zu schweren pharmakotoxischen Wirkungen führte. In einer Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung an Ratten war das Körpergewicht der F1-Generation bei 6 mg/kg/Tag niedriger als in der Kontrollgruppe unter einer Dosis, bei der Körpergewicht und Nahrungsaufnahme der Muttertiere verringert waren (NOAEL 2 mg/kg Körpergewicht). Es gab weder Wirkungen auf die körperlichen, Reflex- und sensorischen Entwicklungsparameter noch auf Verhaltens- und Reproduktionsindizes.

Langzeitstudien zur Kanzerogenität wurden nicht durchgeführt.

Oxycodon zeigt in *In-vitro*-Untersuchungen klastogenes Potenzial. Unter *In-vivo*-Bedingungen wurden jedoch entsprechende Wirkungen selbst bei toxischen Dosierungen nicht beobachtet. Die Ergebnisse zeigen, dass ein mutagenes Risiko von Oxycodon beim Menschen unter therapeutischen Konzentrationen mit ausreichender Sicherheit ausgeschlossen werden kann.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:

Mikrokristalline Cellulose
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Kapselhülle:

Gelatine
Natriumdodecylsulfat
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)
Eisen(III)-oxid (E172)
Titandioxid (E171)
Indigocarmin (E132)

Drucktinte:

Schellack
Propylenglycol
Konzentrierte Ammoniak-Lösung (zur pH-Wert Einstellung)
Eisen(II,III)-oxid (E172)
Kaliumhydroxid (zur pH-Wert Einstellung)

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 abziehbare Blisterpackungen (PVC/PVdC/Alu/PET/Papier).
Packungsgrößen: 20, 50 und 100 Hartkapseln

HDPE-Behältnisse mit kindergesicherten Schnappdeckeln aus PP.
Packungsgrößen: 98, 100 und 250 Hartkapseln

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

Hinweise für die Verwendung von kindergesicherten abziehbaren Blisterpackungen:

1. Drücken Sie die Hartkapsel nicht direkt aus der Blisterpackung heraus.
2. Trennen Sie eine Blisterzelle an der Perforation von der Blisterpackung ab.
3. Ziehen Sie die rückseitige Folie vorsichtig ab, um die Blisterzelle zu öffnen.

Hinweise für die Verwendung von HDPE-Behältnissen mit kindergesicherten Schnappdeckeln aus PP:

Deckel zum Öffnen nach unten drücken und drehen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Oxycodon-HCl-ratiopharm[®] akut 5 mg Hartkapseln
92060.00.00

Oxycodon-HCl-ratiopharm[®] akut 10 mg Hartkapseln
92061.00.00

Oxycodon-HCl-ratiopharm[®] akut 20 mg Hartkapseln
92062.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 27. März 2015

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19. November 2019

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel