

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**Oxycodon-HCl-ratiopharm® 10 mg Retardtabletten****Oxycodon-HCl-ratiopharm® 20 mg Retardtabletten****Oxycodon-HCl-ratiopharm® 40 mg Retardtabletten****Oxycodon-HCl-ratiopharm® 80 mg Retardtabletten****2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG****Oxycodon-HCl-ratiopharm® 10 mg Retardtabletten**

Jede Retardtablette enthält 10 mg Oxycodonhydrochlorid entsprechend 8,96 mg Oxycodon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Eine Retardtablette enthält maximal 28 mg Saccharose.

Oxycodon-HCl-ratiopharm® 20 mg Retardtabletten

Jede Retardtablette enthält 20 mg Oxycodonhydrochlorid entsprechend 17,9 mg Oxycodon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Eine Retardtablette enthält maximal 6 mg Saccharose.

Oxycodon-HCl-ratiopharm® 40 mg Retardtabletten

Jede Retardtablette enthält 40 mg Oxycodonhydrochlorid entsprechend 35,9 mg Oxycodon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Eine Retardtablette enthält maximal 12 mg Saccharose.

Oxycodon-HCl-ratiopharm® 80 mg Retardtabletten

Jede Retardtablette enthält 80 mg Oxycodonhydrochlorid entsprechend 71,7 mg Oxycodon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Eine Retardtablette enthält maximal 23 mg Saccharose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

Oxycodon-HCl-ratiopharm® 10 mg Retardtabletten

Rot-braune, bikonvexe, oblonge Retardtabletten mit beidseitiger Bruchkerbe.

Oxycodon-HCl-ratiopharm® 20 mg Retardtabletten

Pinkfarbene, bikonvexe, oblonge Retardtabletten mit beidseitiger Bruchkerbe.

Oxycodon-HCl-ratiopharm® 40 mg Retardtabletten

Orangefarbene, bikonvexe, oblonge Retardtabletten mit beidseitiger Bruchkerbe.

Oxycodon-HCl-ratiopharm® 80 mg Retardtabletten

Gelbe, bikonvexe, oblonge Retardtabletten mit beidseitiger Bruchkerbe.

Die Retardtabletten können in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

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

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

Die Dosierung hängt von der Schmerzintensität und dem individuellen Ansprechen des Patienten auf die Behandlung ab. Im Allgemeinen gelten die folgenden Dosierungsempfehlungen:

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

Im Allgemeinen beträgt die Anfangsdosis bei Opioid-naiven Patienten 12-stündlich 10 mg Oxycodonhydrochlorid. Manche Patienten profitieren unter Umständen von einer Anfangsdosis von 5 mg, da hierdurch das Auftreten von Nebenwirkungen so gering wie möglich gehalten werden kann.

Bei Patienten, die bereits mit Opioiden behandelt wurden, kann unter Berücksichtigung ihrer Erfahrungen mit einer Opioid-Therapie mit höheren Dosierungen begonnen werden.

Für die Anpassung der Dosierung stehen Oxycodonhydrochlorid Retardtabletten in Wirkstärken zu 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg und 80 mg zur Verfügung.

Entsprechend den Daten sorgfältig kontrollierter Studien entsprechen 10–13 mg Oxycodonhydrochlorid ca. 20 mg Morphinsulfat, jeweils bezogen auf die retardierte Formulierung.

Aufgrund individuell unterschiedlicher Empfindlichkeit gegenüber verschiedenen Opioiden sollten Patienten, die von einem anderen Opioid umgestellt werden, zunächst nur 50–75 % der eigentlich errechneten Oxycodondosis erhalten.

Manche Patienten, die Oxycodonhydrochlorid Retardtabletten nach einem festen Zeitschema einnehmen, benötigen ein schnell freisetzendes Analgetikum als Bedarfsmedikation zur Beherrschung von Durchbruchschmerzen. Oxycodonhydrochlorid Retardtabletten sind für die Behandlung akuter Schmerzzustände und/oder von Durchbruchschmerzen nicht indiziert. Eine Einzeldosis der Bedarfsmedikation sollte 1/6 der äquianalgetischen Tagesdosis von Oxycodonhydrochlorid Retardtabletten entsprechen. Wird die Bedarfsmedikation häufiger als zweimal am Tag angewendet, ist dies ein Anzeichen dafür, dass die Dosis von Oxycodonhydrochlorid Retardtabletten erhöht werden muss. Dosisanpassungen sollten nicht häufiger als einmal im Abstand von 1 bis 2 Tagen erfolgen, bis eine stabile Einstellung mit zweimal täglichen Gaben erreicht wird.

Nach einer Dosiserhöhung von 10 mg auf 20 mg alle 12 Stunden sollten weitere Dosiserhöhungen in Schritten von jeweils etwa einem Drittel der Tagesdosis erfolgen. Das Ziel ist eine patientenspezifische Dosie-

rung, die – bei 2-mal täglicher Gabe – eine adäquate Schmerzlinderung mit tolerablen Nebenwirkungen und minimaler Bedarfsmedikation solange ermöglicht, wie die Therapie 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.

Grundsätzlich sollte die geringste analgetisch wirksame Dosis ausgewählt werden.

Bei der Behandlung von Nicht-Tumorschmerzen ist eine Dosis von 40 mg pro Tag im Allgemeinen ausreichend; höhere Dosierungen können erforderlich sein.

Patienten mit Tumorschmerzen werden Dosierungen von 80 mg bis 120 mg benötigen, die in Einzelfällen bis zu 400 mg gesteigert werden können.

Auch wenn höhere Dosen benötigt werden, sollen diese individuell angepasst und dabei eine ausreichende Wirksamkeit gegen die Verträglichkeit und das Risiko von Nebenwirkungen abgewogen werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Oxycodonhydrochlorid Retardtabletten sollten in der ermittelten Dosierung zweimal täglich nach einem festen Zeitplan eingenommen werden.

Die Retardtabletten sollen mit einer ausreichenden Menge Flüssigkeit eingenommen werden; dies kann zu einer Mahlzeit oder unabhängig davon erfolgen.

Die Tabletten können in zwei Hälften geteilt werden. Oxycodonhydrochlorid Retardtabletten dürfen beim Einnehmen aber nicht zerkaut werden.

Dauer der Behandlung

Oxycodonhydrochlorid darf nicht länger als nötig eingenommen werden. Ist aufgrund von Art und Schweregrad der Erkrankung eine längerfristige Behandlung notwendig, muss regelmäßig und eingehend überprüft werden, ob und in welchem Umfang die Behandlung fortzusetzen ist.

Absetzen der Behandlung

Falls ein Patient keine Therapie mit Oxycodon mehr benötigt, kann ein langsames Ausschleichen der Dosis ratsam sein, um das Auftreten von Entzugssymptomen zu vermeiden.

Kinder

Oxycodonhydrochlorid wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ohne klinische Anzeichen einer Leber- und/oder Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung 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

Risikopatienten, wie z. B. Patienten mit geringem Körpergewicht oder niedriger Metabolisierungsrate, sollten initial nur die halbe empfohlene Dosis (Erwachsene) erhalten insbesondere, wenn sie zuvor noch nicht mit Opioiden behandelt wurden. Daher kann die hier empfohlene niedrigste Dosierung (10 mg) als Anfangsdosierung ungeeignet sein.

Die Dosistitration sollte stets der individuellen klinischen Situation des Patienten angepasst werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Oxycodon 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 Asthma bronchiale.
- Paralytischer Ileus.
- Akutes Abdomen, verzögerte Magenentleerung.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vorsicht ist geboten bei Patienten

- die älter oder geschwächt sind,
- mit schwerer Einschränkung der Lungen-, Leber- oder Nierenfunktion,
- mit Myxödem, Hypothyreose,
- mit Morbus Addison (Nebenniereninsuffizienz),
- mit toxisch bedingter Psychose (z. B. Alkohol),
- die an Alkoholismus leiden oder sich im Delirium tremens befinden,
- mit bekannter Opioid-Abhängigkeit,
- mit Prostatahypertrophie,
- mit Pankreatitis,
- mit Gallenwegserkrankungen, Gallen- oder Harnleiterkoliken,
- mit obstruktiven und entzündlichen Darmkrankungen,
- bei denen Zustände mit erhöhtem Hirndruck vorliegen, etwa bei Kopfverletzungen
- mit Kreislaufregulationsstörungen,
- Hypotonie,
- Hypovolämie,
- mit Epilepsie oder Neigung zu Krampfanfällen,
- die MAO-Hemmer einnehmen.

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 hochgradiger Einschränkung der Leberfunktion müssen sorgfältig überwacht werden.

Beeinträchtigung der Lungen- und Herzfunktion

Das größte Risiko der Opiode ist die Atemdepression, wovon am häufigsten ältere oder geschwächte Patienten betroffen sind. Die atemdepressive Wirkung von Oxycodon kann die Kohlendioxid-Konzentrationen im Blut und dadurch auch im Liquor erhöhen.

Bei entsprechend disponierten Patienten können Opiode einen schweren Blutdruckabfall auslösen.

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.

Oxycodonhydrochlorid besitzt ein primäres Abhängigkeitspotenzial. Oxycodon besitzt ein ähnliches Missbrauchsprofil wie andere starke Opioidagonisten. Oxycodon kann von Personen mit latenter oder manifester Suchterkrankung bewusst missbraucht werden. Opioidanalgetika einschließlich Oxycodon können zu einer psychischen Abhängigkeit (Sucht) führen. Wird es allerdings bei Patienten mit chronischen Schmerzen weisungsgemäß eingesetzt, ist das Risiko, eine körperliche oder seelische Abhängigkeit zu entwickeln, deutlich vermindert bzw. muss differenziert beurteilt werden. Es liegen keine Daten zur tatsächlichen Inzidenz seelischer Abhängigkeit bei Patienten mit chronischen Schmerzen vor. Bei Patienten mit anamnestisch bekanntem Alkohol- oder Drogenmissbrauch muss das Arzneimittel mit besonderer Vorsicht verordnet werden.

Missbrauch

Bei missbräuchlicher parenteraler bzw. intravenöser Injektion kann es durch Tablettenbestandteile (insbesondere Talkum) zu lokalen Gewebnekrosen, Lungengranulomen oder anderen schweren unerwünschten, potenziell tödlichen Ereignissen kommen.

Um die Retardeigenschaften der Tabletten nicht zu beeinträchtigen, dürfen die Retard-

tabletten nicht zerkaut oder zermörsert werden. Die Verabreichung zerkauter oder zermörselter Tabletten führt zu einer beschleunigten Freisetzung und Resorption einer potenziell letalen Dosis von Oxycodon (siehe Abschnitt 4.9).

Alkohol

Bei gleichzeitiger Einnahme von Alkohol und Oxycodon können vermehrt Nebenwirkungen von Oxycodon auftreten. Daher sollte die gleichzeitige Einnahme vermieden werden.

Doping

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

Kinder

Oxycodon wurde bei Kindern unter 12 Jahren nicht untersucht. Sicherheit und Wirksamkeit wurden nicht nachgewiesen, so dass die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren nicht empfohlen werden kann.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Sucrose. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Oxycodonhydrochlorid Retardtabletten nicht einnehmen.

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 Opiode, Sedativa, Hypnotika, Antidepressiva, Phenothiazine, Neuroleptika, Anästhetika, Muskelrelaxantien, Antihistaminika, Antiemetika.

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).

Alkohol kann die pharmakodynamischen Effekte von Oxycodonhydrochlorid verstärken; die gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden.

Anticholinerg wirkende Arzneimittel (z. B. Neuroleptika, Antihistaminika, Antiemetika, Mittel gegen die Parkinson-Krankheit) können die anticholinergen Nebenwirkungen von Oxycodon verstärken (z. B. Obstipation, Mundtrockenheit oder Miktionsstörungen).

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 Teli-

thromycin), 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 betrugen 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 Isoenzym-Inhibitoren auf die Metabolisierung von Oxycodon ist nicht bekannt. Mögliche Wechselwirkungen sollten berücksichtigt werden.

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Oxycodonhydrochlorid und Antikoagulantien vom Kumin-Typ wurden klinisch relevante Abweichungen der International Normalized Ratio (INR) in beide Richtungen beobachtet.

Es wurden keine Studien dazu durchgeführt, welchen Einfluss Oxycodon auf die CYP-abhängige Metabolisierung anderer Arzneistoffe hat.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Oxycodon bei Schwangeren vor. Neugeborene von Frauen, die während der letzten 3 bis 4 Wochen vor der Entbindung Opioide erhalten haben, sollten im Hinblick auf eine Atemdepression überwacht werden. Bei Neugeborenen von Müttern, die eine Behandlung mit Oxycodon erhalten, können Entzugssymptome auftreten.

Stillzeit

Oxycodon kann in die Muttermilch übergehen und beim Neugeborenen eine Atemdepression herbeiführen. Oxycodon sollte daher nicht bei stillenden Frauen angewendet werden.

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

Oxycodon kann Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

Unter einer stabilen Therapieeinstellung ist ein generelles Fahrverbot allerdings nicht zwingend notwendig. Der behandelnde Arzt muss die Situation individuell beurteilen.

4.8 Nebenwirkungen

Oxycodon kann Atemdepression, Miosis, Bronchospasmen und Spasmen der glatten Muskulatur sowie eine Dämpfung des Hustenreflexes bewirken.

Die am **häufigsten** auftretenden Nebenwirkungen sind Übelkeit und Obstipation; dies betrifft etwa 25–30 % der Patienten.

Atemdepression ist, wie bei anderen Opioiden auch, die **schwerwiegendste** Nebenwirkung.

Unerwünschte Ereignisse, die zumindest als potenziell durch die Behandlung bedingt anzusehen sind, werden im Folgenden aufgelistet, geordnet nach Systemorganklassen und absoluter Häufigkeit. Folgende Häufigkeitsangaben werden 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	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 inadäquaten ADH-Sekretion

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Appetitlosigkeit bis hin zur Anorexie

Gelegentlich: Dehydratation

Selten: Vermehrter Appetit

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Verschiedene psychische Nebenwirkungen einschließlich Stimmungsänderungen (z. B. Angstzustände, Depression), Veränderungen des Aktivitätsgrades (vorwiegend Dämpfung, z. T. in Verbindung mit Lethargie; bisweilen Zunahme mit Nervosität und Schlaflosigkeit) sowie Veränderungen der kognitiven Funktionen (abnorme Denkinhalte, Verwirrtheit)

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

Nicht bekannt: Aggressivität

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Sedierung (einschließlich Somnolenz und Bewusstseinstrübung); Schwindel; Kopfschmerzen.

Häufig: Tremor

Gelegentlich: Sowohl erhöhter als auch verminderter Muskeltonus, unwillkürliche Muskelkontraktionen, Krampfanfälle, insbesondere bei Personen mit Epilepsie oder Neigung zu Krampfanfällen, Hypästhesie, Sprachstörungen, Synkope, Parästhesie, Koordinationsstörungen, Dysgeusie, Amnesie

Nicht bekannt: Hyperalgesie

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Störungen des Tränenflusses, 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, vermehrter Hustenreiz, Pharyngitis, Rhinitis, Stimmveränderungen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Obstipation, Übelkeit, Erbrechen.
Häufig: Mundtrockenheit, gastrointestinale Beschwerden wie Bauchschmerzen, Durchfall, Dyspepsie
Gelegentlich: orale Ulzera, Gingivitis, Stomatitis, Flatulenz, Aufstoßen, Dysphagie, Ileus
Selten: Zahnfleischbluten, Teerstuhl, Zahnverfärbungen und Zahnschäden
Nicht bekannt: Zahnkaries

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Anstieg der Leberenzyme
Nicht bekannt: Cholestase, Gallenkoliken

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig: Juckreiz
Häufig: Hautreaktionen einschließlich Hautausschlag, in seltenen Fällen gesteigerte Lichtempfindlichkeit, 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

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: Erektile Dysfunktion
Nicht bekannt: Amenorrhoe

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Schwächezustände
Gelegentlich: Schüttelfrost, Schmerzen (z. B. Schmerzen im Brustkorb), Ödeme, periphere Ödeme, Migräne, Arzneimittelenzugsyndrom, Arzneimitteltoleranz, Malaise, Durst
Selten: Gewichtsveränderungen (Zu- oder Abnahme), Cellulitis

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

Gelegentlich: Versehentliche Verletzungen

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuier-

liche 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**

Miosis, Atemdepression, Somnolenz, verminderter Skelettmuskeltonus und Blutdruckabfall. In schweren Fällen kann es zu Kreislaufkollaps, Stupor, Koma, Bradykardie und nicht-kardiogenem Lungenödem kommen; der Missbrauch stark wirksamer Opioide wie Oxycodon kann tödlich verlaufen.

Therapie

Das Freimachen und Freihalten der Atemwege sowie eine Überwachung bzw. gegebenenfalls Unterstützung der Atmung muss vorrangig beachtet werden.

Bei Überdosierung kann die intravenöse Gabe eines Opiat-Antagonisten (z. B. 0,4–2 mg Naloxon intravenös) angezeigt sein. Einzeldosen müssen wiederholt alle 2–3 Minuten gegeben werden, abhängig von der klinischen Situation. Eine Infusion von 2 mg Naloxon in 500 ml isotonischer Kochsalzlösung oder 5%-iger Glucoselösung (entsprechend 0,004 mg Naloxon/ml) ist ebenfalls möglich. Die Infusionsrate sollte sich an der zunächst verabreichten Bolusinjektion und dem Ansprechen des Patienten orientieren.

Eine Magenspülung kann in Erwägung gezogen werden.

Wurden große Mengen eingenommen, ist innerhalb der ersten Stunde danach der Einsatz von Aktivkohle (50 g bei Erwachsenen, 10–15 g bei Kindern) in Betracht zu ziehen; vorauszusetzen ist der Schutz der Atemwege. Bei Retardpräparaten kann die Anwendung von Aktivkohle auch noch zu einem späteren Zeitpunkt sinnvoll sein; allerdings gibt es hierfür keine Belege.

Um die Ausscheidung zu beschleunigen kann ein geeignetes Laxans (z. B. eine Lösung auf PEG-Basis) hilfreich sein.

Tritt begleitend ein Kreislaufschock ein, sind gegebenenfalls unterstützende Maßnahmen erforderlich (künstliche Beatmung, Sauerstoffzufuhr, Gabe von Vasopressoren und Infusionsbehandlung). Bei Herzstillstand oder Herzrhythmusstörungen kann Herzmassage oder Defibrillation angezeigt sein. Falls notwendig, muss eine Unterstützung der Atmung und Stabilisierung des Wasser- und Elektrolythaushaltes erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Natürliche Opiumalkaloide
ATC-Code: N02AA05

Oxycodon weist eine Affinität zu kappa-, my- und delta-Opioidrezeptoren in Gehirn und Rückenmark auf. Es wirkt an diesen Rezeptoren als Opioid-Agonist ohne antago-

nistische Wirkung. Die therapeutische Wirkung ist vorwiegend analgetisch und sedierend. Im Vergleich zu schnell freisetzendem Oxycodon, allein oder in Kombination, bewirken die Retardtabletten eine Schmerzlinderung über einen längeren Zeitraum, ohne dass es zu einer erhöhten Inzidenz von Nebenwirkungen kommt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**Resorption**

Die relative Bioverfügbarkeit von Oxycodonhydrochlorid Retardtabletten ist mit derjenigen von schnell freisetzendem Oxycodon vergleichbar, wobei nach Einnahme der Retardtabletten maximale Plasmakonzentrationen nach ca. 4,5–7 Stunden erreicht werden (gegenüber 1–1,5 Stunden unretardiert). Sowohl Plasmaspitzenkonzentrationen als auch Konzentrationsschwankungen des Oxycodons sind bei den Retardtabletten und den schnell freisetzenden Formulierungen vergleichbar, wenn gleiche Tagesdosen in 12- bzw. 6-stündigen Abständen gegeben werden.

Die maximale Plasmakonzentration und das Ausmaß der Resorption von Oxycodon werden durch eine fettreiche Mahlzeit vor der Einnahme der Tabletten nicht beeinflusst.

Die Tabletten dürfen nicht zermörsert oder gekaut werden, da dies zu einer schnelleren Freisetzung von Oxycodon aufgrund der Störung der Retardeigenschaften der Tabletten führt.

Verteilung

Die absolute Bioverfügbarkeit von oral appliziertem Oxycodon beträgt ca. zwei Drittel gegenüber parenteraler Gabe. Unter Steady-state-Bedingungen betragen das Verteilungsvolumen von Oxycodon 2,6 l/kg, die Plasmaeiweißbindung 38–45 %, die Eliminationshalbwertszeit 4 bis 6 Stunden und die Plasmaclearance 0,8 l/min. Die Eliminationshalbwertszeit von Oxycodon aus den Retardtabletten beträgt unter Steady-state-Bedingungen, die im Mittel nach einem Tag erreicht werden, 4–5 Stunden.

Biotransformation

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 Cimetidin in therapeutischen Dosen die Bildung von Noroxycodon wahrscheinlich nicht nennenswert beeinflusst. Chinidin vermindert beim Menschen die Bildung von Oxymorphon, wobei die pharmakodynamischen Eigenschaften von Oxycodon hiervon weitgehend unbeeinflusst bleiben. Der Beitrag der Metabolite zum pharmakodynamischen Gesamteffekt ist unbedeutend.

Elimination

Oxycodon und seine Metaboliten werden über den Urin und die Faeces ausgeschieden. Oxycodon passiert die Plazentaschranke und lässt sich in der Muttermilch nachweisen.

Linearität

Die Retardtabletten zu 20 mg, 40 mg und 80 mg sind im Hinblick auf die resorbierte Wirkstoffmenge dosisproportional bioäqui-

valent und zeigen eine vergleichbare Resorptionsrate.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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 bis 125 mg/kg KG induzierten keine Fehlbildungen. Allerdings wurde bei Kaninchen eine dosisabhängige Zunahme von fetalen Variationen beobachtet, wenn in die statistische Auswertung lediglich die Befunde der einzelnen Foeten einbezogen wurden (erhöhte Inzidenz von 27 präsakralen Wirbeln, zusätzliche Rippenpaare). Wenn diese Parameter unter Berücksichtigung der Wurfgröße statistisch ausgewertet wurden, war nur die Inzidenz von 27 präsakralen Wirbeln erhöht, und dies lediglich in der 125 mg/kg KG-Gruppe, einem Dosierungsbereich, der schwerwiegende pharmakotoxische Effekte bei den trächtigen Muttertieren verursachte. In einer Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung bei Ratten waren die Körpergewichte der F₁-Generation nach Gabe von 6 mg/kg KG, einer Dosierung bei welcher das Körpergewicht der Muttertiere und deren Nahrungsaufnahme vermindert war, geringer verglichen mit den Körpergewichten der Kontrollgruppe (NOAEL 2 mg/kg KG). Es gab weder Effekte auf die physischen oder sensorischen Entwicklungsparameter sowie auf die Reflexentwicklung noch gab es Anzeichen auf Verhaltensänderungen oder auf eine Beeinträchtigung der Reproduktion.

Langzeitstudien zur Kanzerogenität wurden nicht durchgeführt.

Oxycodon zeigte ein klastogenes Potenzial in *In-vitro*-Versuchen. Vergleichbare Effekte konnten allerdings unter *In-vivo*-Bedingungen sogar bei toxischen Dosen nicht beobachtet werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Oxycodon-HCl-ratiopharm® 10 mg Retardtabletten

Zucker-Stärke-Pellets (Sucrose, Maisstärke)
Hypromellose
Macrogol 6000
Talkum
Ethylcellulose
Hyprolose
Propylenglycol
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
Mikrokristalline Cellulose
Hochdisperses Siliciumdioxid
Cellulosepulver

Oxycodon-HCl-ratiopharm® 20/40/80 mg Retardtabletten

Zucker-Stärke-Pellets (Sucrose, Maisstärke)
Hypromellose
Macrogol 6000
Talkum
Ethylcellulose
Hyprolose
Propylenglycol
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Mikrokristalline Cellulose
Hochdisperses Siliciumdioxid

Filmüberzug

Oxycodon-HCl-ratiopharm® 10 mg Retardtabletten

Hypromellose
Talkum
Macrogol 6000
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-oxid (E 172)
Eisenoxide und -hydroxide (E 172)

Oxycodon-HCl-ratiopharm® 20 mg Retardtabletten

Hypromellose
Talkum
Macrogol 6000
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-oxid (E 172)

Oxycodon-HCl-ratiopharm® 40 mg Retardtabletten

Hypromellose
Talkum
Macrogol 6000
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-oxid (E 172)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)

Oxycodon-HCl-ratiopharm® 80 mg Retardtabletten

Hypromellose
Talkum
Macrogol 6000
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Oxycodon-HCl-ratiopharm®
20/40/80 mg Retardtabletten
3 Jahre

Oxycodon-HCl-ratiopharm® 10 mg Retardtabletten
2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Oxycodon-HCl-ratiopharm®
20/40/80 mg Retardtabletten
Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Oxycodon-HCl-ratiopharm® 10 mg Retardtabletten
Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Kindergesicherte Alu/PVC/PVDC-Blisterpackungen

20 Retardtabletten
50 Retardtabletten
100 Retardtabletten

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)

Oxycodon-HCl-ratiopharm® 10 mg Retardtabletten
67706.00.00

Oxycodon-HCl-ratiopharm® 20 mg Retardtabletten
65360.00.00

Oxycodon-HCl-ratiopharm® 40 mg Retardtabletten
65361.00.00

Oxycodon-HCl-ratiopharm® 80 mg Retardtabletten
65362.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung Zulassung:
Oxycodon-HCl-ratiopharm® 10 mg Retardtabletten
10. Juni 2008

Oxycodon-HCl-ratiopharm®
20/40/80 mg Retardtabletten
23. Januar 2007

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 17. April 2012

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Betäubungsmittel
Verschreibungspflichtig entsprechend der Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

Zusätzliche Angaben der Firma ratiopharm GmbH zur Bioverfügbarkeit von Oxycodon-HCl-ratiopharm® 20 mg Retardtabletten

Für **Oxycodon-HCl-ratiopharm® 20 mg Retardtabletten** wurden im Jahr 2005 zwei Bioverfügbarkeitsstudien an jeweils 36 Probanden im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt. Die Studien brachten folgende Ergebnisse:

1. Einmalgabe (single dose)

Pharmakokinetische Parameter von Oxycodon nach Einmalgabe von 1 Retardtablette **Oxycodon-HCl-ratiopharm® 20 mg Retardtabletten** bzw. Referenzpräparat:

	Oxycodon-HCl-ratiopharm® 20 mg Retardtabletten (MW)	Referenzpräparat (MW)
AUC _∞ [h × ng/ml]	148,35	144,04
CV [%]	33,6	33,2
C _{max} [ng/ml]	13,85	16,33
CV [%]	35,7	40,1
t _{max} (± SD) [h]	4,9 (± 0,61)	3,0 (± 1,37)

AUC_∞ Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

CV coefficient of variation

C_{max} maximale Plasmakonzentration

t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration

MW arithmetischer Mittelwert

SD Standardabweichung

Siehe Abb. 1

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von **Oxycodon-HCl-ratiopharm® 20 mg Retardtabletten** im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt 103 % (berechnet aus den geometrischen Mittelwerten).

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC und C_{max} dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.

2. Mehrfachgabe (multiple dose)

Pharmakokinetische Parameter von Oxycodon nach einer Mehrfachgabe von **Oxycodon-HCl-ratiopharm® 20 mg Retardtabletten** bzw. Referenzpräparat:

	Oxycodon-HCl-ratiopharm® 20 mg Retardtabletten (MW)	Referenzpräparat (MW)
AUC _{ss0-τ} [h × ng/ml]	222,53	213,27
CV [%]	28,5	32,6
C _{ssmax} [ng/ml]	27,25	27,88
CV [%]	30,3	31,2
t _{ssmax} (± SD) [h]	3,82 (± 0,97)	2,46 (± 1,2)

AUC_{ss0-τ} Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve im steady state, ge-

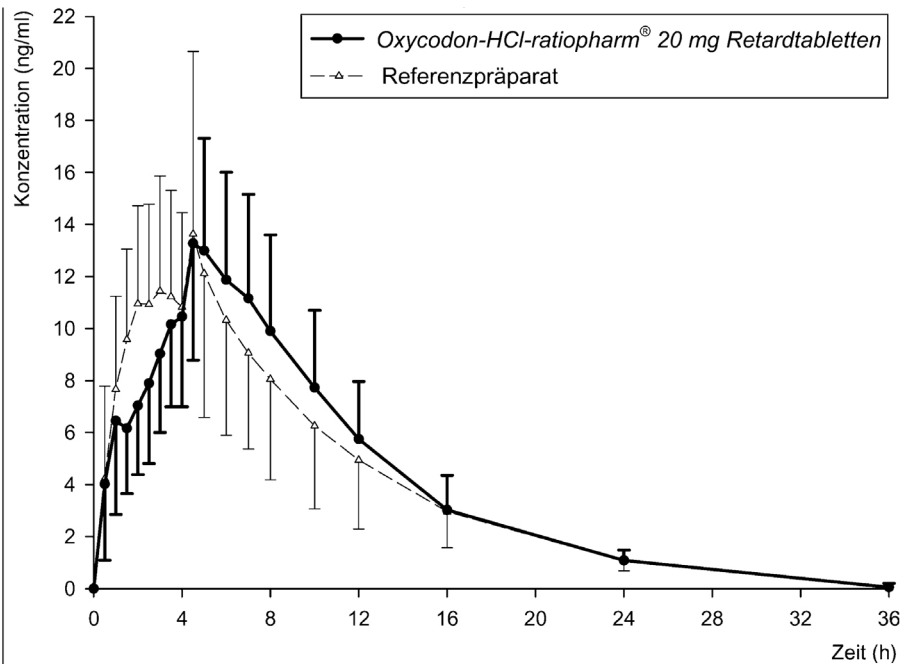


Abb. 1: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Oxycodon nach Einmalgabe von 1 Retardtablette **Oxycodon-HCl-ratiopharm® 20 mg Retardtabletten** bzw. Referenzpräparat.

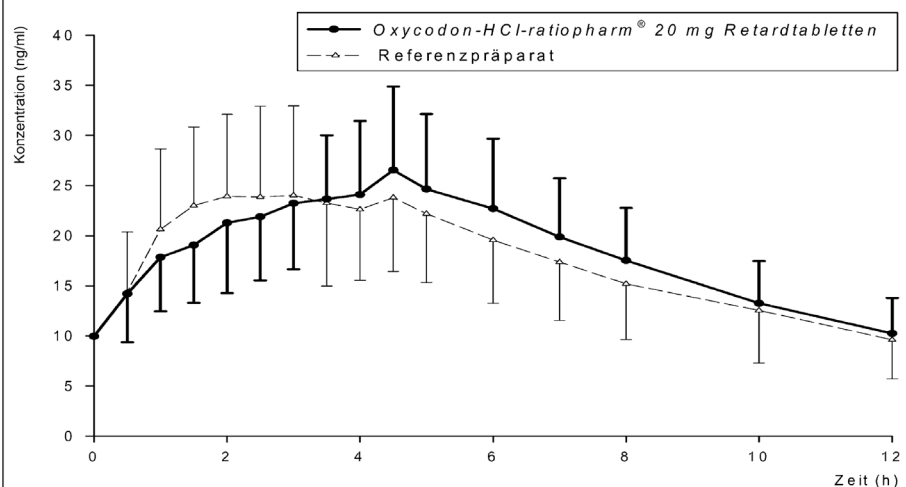


Abb. 2: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Oxycodon nach Mehrfachgabe von **Oxycodon-HCl-ratiopharm® 20 mg Retardtabletten** bzw. Referenzpräparat – Verlauf nach letzter Applikation.

messen vom Zeitpunkt Null bis zum Zeitpunkt τ
CV [%] coefficient of variation
C_{ssmax} maximale Plasmakonzentration im steady state
t_{ssmax} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration im steady state
SD Standardabweichung
MW arithmetischer Mittelwert

Siehe Abb. 2

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von **Oxycodon-HCl-ratiopharm® 20 mg Retardtabletten** im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt 105 %.

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC und C_{ssmax} dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.