



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Oxycodonhydrochlorid-neuraxpharm 5 mg Retardtabletten

Oxycodonhydrochlorid-neuraxpharm 10 mg Retardtabletten

Oxycodonhydrochlorid-neuraxpharm 20 mg Retardtabletten

Oxycodonhydrochlorid-neuraxpharm 40 mg Retardtabletten

Oxycodonhydrochlorid-neuraxpharm 80 mg Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Oxycodonhydrochlorid-neuraxpharm 5 mg Retardtabletten

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Retardtablette enthält 31,6 mg Lactose-Monohydrat.

Oxycodonhydrochlorid-neuraxpharm 10 mg Retardtabletten

Jede Retardtablette enthält 10 mg Oxycodonhydrochlorid, entsprechend 9 mg Oxycodon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Retardtablette enthält 63,2 mg Lactose-Monohydrat.

Oxycodonhydrochlorid-neuraxpharm 20 mg Retardtabletten

Jede Retardtablette enthält 20 mg Oxycodonhydrochlorid, entsprechend 18 mg Oxycodon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Retardtablette enthält 31,6 mg Lactose-Monohydrat.

Oxycodonhydrochlorid-neuraxpharm 40 mg Retardtabletten

Jede Retardtablette enthält 40 mg Oxycodonhydrochlorid, entsprechend 36 mg Oxycodon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Retardtablette enthält 31,6 mg Lactose-Monohydrat.

Oxycodonhydrochlorid-neuraxpharm 80 mg Retardtabletten

Jede Retardtablette enthält 80 mg Oxycodonhydrochlorid, entsprechend 72 mg Oxycodon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Retardtablette enthält 63,2 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

Oxycodonhydrochlorid-neuraxpharm 5 mg Retardtabletten

Blaue, runde, bikonvexe Tabletten mit einem Durchmesser von 7 mm und der Prägung „OX 5“ auf einer Seite.

Oxycodonhydrochlorid-neuraxpharm 10 mg Retardtabletten

Weiß, runde, bikonvexe Tabletten mit einem Durchmesser von 9 mm und der Prägung „OX 10“ auf einer Seite.

Oxycodonhydrochlorid-neuraxpharm 20 mg Retardtabletten

Pinkfarbene, runde, bikonvexe Tabletten mit einem Durchmesser von 7 mm und der Prägung „OX 20“ auf einer Seite.

Oxycodonhydrochlorid-neuraxpharm 40 mg Retardtabletten

Gelbe, runde, bikonvexe Tabletten mit einem Durchmesser von 7 mm und der Prägung „OX 40“ auf einer Seite.

Oxycodonhydrochlorid-neuraxpharm 80 mg Retardtabletten

Grüne, runde, bikonvexe Tabletten mit einem Durchmesser von 9 mm und der Prägung „OX 80“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

Oxycodonhydrochlorid-neuraxpharm wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung ist abhängig von der Schmerzintensität und dem individuellen Ansprechen des Patienten auf die Behandlung. Es gilt die folgende allgemeine Dosierungsempfehlung:

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

Dosiseinstellung und -anpassung:

Die Anfangsdosis für opioidnaive Patienten beträgt im Allgemeinen 10 mg Oxycodonhydrochlorid, verabreicht in Intervallen von 12 Stunden. Bei einigen Patienten ist zur Minimierung der Nebenwirkungen eine Anfangsdosis von 5 mg angebracht.

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

Für Dosierungen, die mit diesem Arzneimittel nicht praktikabel sind, stehen andere Stärken zur Verfügung.

Gut kontrollierte klinische Studien haben gezeigt, dass 10 - 13 mg Oxycodonhydrochlorid etwa 20 mg Morphinsulfat entsprechen, jeweils bezogen auf die retardierte Darreichungsform.

Aufgrund der individuellen Unterschiede in der Empfindlichkeit gegenüber verschiedenen Opioiden wird empfohlen, dass die Patienten die Behandlung mit Oxycodonhydrochlorid-neuraxpharm nach der Umstellung von einem anderen Opioid konservativ mit 50 - 75 % der berechneten Oxycodondosis beginnen.

Einige Patienten, die Oxycodonhydrochlorid-neuraxpharm nach einem festen Zeitschema einnehmen, benötigen schnell freisetzende Analgetika als Bedarfsmedikation zur Kontrolle von Durchbruchschmerzen. Oxycodonhydrochlorid-neuraxpharm Retardtabletten sind nicht zur Behandlung von akuten Schmerzen und/oder Durchbruchschmerzen angezeigt. Die Einzeldosis der Bedarfsmedikation sollte 1/6 der äquianalgetischen Tagesdosis der Oxycodonhydrochlorid-neuraxpharm Retardtabletten betragen. Wird eine Bedarfsmedikation öfter als zweimal pro Tag benötigt, bedeutet dies, dass die Dosis von Oxycodonhydrochlorid-neuraxpharm erhöht werden muss. Die Dosis sollte nicht häufiger als einmal alle 1 - 2 Tage angepasst werden, bis ein stabiles Verabreichungsregime von zwei Gaben pro Tag erreicht ist.

Nach einer Dosiserhöhung von 10 mg auf 20 mg, verabreicht alle 12 Stunden, sind Anpassungen in Schritten von etwa einem Drittel der Tagesdosis vorzunehmen. Das Ziel ist eine individuelle Dosierung für den Patienten, die bei zwei Gaben pro Tag eine adäquate Analgesie mit tolerierbaren Nebenwirkungen und minimaler Bedarfsmedikation so lange ermöglicht, wie die Schmerztherapie nötig ist.

Für die Mehrzahl der Patienten ist eine gleichmäßige Verteilung (die gleiche Dosis morgens und abends) nach einem festen Schema (alle 12 Stunden) angebracht. Für einige Patienten kann es von Vorteil sein, die Menge ungleich zu verteilen. Generell sollte die niedrigste wirksame Dosis gewählt werden. Für die Behandlung nicht-maligner Schmerzen reicht in der Regel eine Tagesdosis von 40 mg aus; es können jedoch auch höhere Dosen erforderlich sein. Patienten mit Tumorschmerzen benötigen unter Umständen Dosierungen von 80 bis 120 mg, die im Einzelfall auf bis zu 400 mg gesteigert werden können. Sind noch höhere Dosierungen erforderlich, sollte die Dosis individuell unter Abwägung der Wirksamkeit gegenüber der Verträglichkeit und dem Risiko unerwünschter Arzneimittelwirkungen festgelegt werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Oxycodonhydrochlorid-neuraxpharm sollte in der ermittelten Dosis zweimal täglich nach einem festen Zeitschema eingenommen werden.

Die Retardtabletten können entweder zu den Mahlzeiten oder unabhängig davon mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen werden. Oxycodonhydrochlorid-neuraxpharm Retardtabletten müssen im Ganzen eingenommen und dürfen nicht zerkaut werden.

Dauer der Behandlung

Oxycodonhydrochlorid-neuraxpharm sollte nicht länger als unbedingt notwendig eingenommen werden. Falls in Abhängigkeit von Art und Schwere der Erkrankung eine Langzeitbehandlung erforderlich ist, muss eine sorgfältige und regelmäßige Überwa-



chung des Patienten sicherstellen, ob und in welchem Umfang eine Weiterbehandlung erforderlich ist.

Beendigung der Behandlung

Muss ein Patient nicht länger mit Oxycodon behandelt werden, kann es ratsam sein, die Dosis allmählich zu reduzieren, um das Auftreten von Entzugserscheinungen zu vermeiden.

Kinder

Es wurden keine Studien mit Kindern unter 12 Jahren durchgeführt. Deshalb sollte Oxycodonhydrochlorid in dieser Patientengruppe nicht angewendet werden.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist eine Dosisanpassung in der Regel nicht erforderlich.

Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen

Bei der Festlegung der Anfangsdosis für diese Patienten sollte konservativ verfahren werden. Die empfohlene Anfangsdosis für Erwachsene sollte um die Hälfte reduziert werden (z. B. eine orale Gesamtdosis von 10 mg bei opioidnaiven Patienten), und bei jedem Patienten sollte die Doseinstellung entsprechend der jeweiligen klinischen Situation so erfolgen, dass die Schmerzen angemessen beherrscht werden.

Risikopatienten

Bei Risikopatienten, z. B. Patienten mit geringem Körpergewicht oder langsamer Metabolisierung von Arzneimitteln, sollte, wenn sie opioidnaiv sind, die Hälfte der normalerweise empfohlenen Dosis für Erwachsene verabreicht werden. Die Dosisanpassung ist entsprechend der jeweiligen klinischen Situation vorzunehmen.

Anleitung zum Öffnen der kindergesicherten Blisterpackung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Oxycodon oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten Bestandteile
- schwere Atemdepression mit Hypoxie und/oder Hyperkapnie
- schwere chronisch obstruktive Lungenerkrankung
- Cor pulmonale
- schweres Bronchialasthma
- erhöhte Kohlendioxidkonzentration im Blut
- paralytischer Ileus
- akutes Abdomen, verzögerte Magenentleerung

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kinder

Die Wirkung von Oxycodonhydrochlorid-neuraxpharm ist bei Kindern unter 12 Jahren nicht untersucht worden. Sicherheit und Wirksamkeit der Tabletten sind nicht

belegt, und die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren wird daher nicht empfohlen.

Ältere und geschwächte Patienten

Eine Atemdepression ist das größte Risiko einer zu hohen Opioiddosis. Vorsicht ist geboten bei älteren oder geschwächten Patienten, Patienten mit schweren Lungen-, Leber- oder Nierenfunktionsstörungen, Myxödem, Hypothyreose, Morbus Addison (Nebenniereninsuffizienz), toxisch bedingter Psychose (z. B. durch Alkohol), Prostatahypertrophie, Nebennierenrindeninsuffizienz, Alkoholismus, bekannter Opioidabhängigkeit, Delirium tremens, Pankreatitis, Gallenwegserkrankungen, entzündlichen Darmerkrankungen, Gallen- oder Harnleiterkoliken, Hypotonus, Hypovolämie, Zuständen mit erhöhtem Hirndruck wie Kopfverletzungen, Kreislaufregulationsstörungen, Epilepsie oder Neigung zu Krampfanfällen und bei Patienten, die MAO-Hemmer einnehmen.

Patienten mit Abdominalchirurgie

Wie alle Opioidpräparate ist auch bei Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Oxycodon nach einer Abdominaloperation Vorsicht geboten, da diese bekanntermaßen die Darmmotilität beeinträchtigen. Sie sollten postoperativ erst dann verabreicht werden, wenn sich der Arzt von der Wiederherstellung der normalen Darmfunktion überzeugt hat.

Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sollten engmaschig überwacht werden.

Atemdepression

Eine Atemdepression ist die größte Gefährdung durch Opioide und tritt am ehesten bei älteren oder geschwächten Patienten auf. Die atemdepressive Wirkung von Oxycodon kann zu einer Erhöhung der Kohlendioxidkonzentration im Blut und damit auch in der Zerebrospinalflüssigkeit führen. Bei dafür anfälligen Patienten können Opioide schwere Blutdruckabfälle hervorrufen.

Längerfristige Anwendung, Toleranz und Beendigung der Therapie

Bei langfristiger Anwendung kann es zur Entwicklung einer Toleranz gegenüber dem Arzneimittel und damit zum Bedarf höherer Dosen zum Erzielen des erwünschten analgetischen Effektes kommen. Die längerfristige Anwendung des Arzneimittels kann zu physischer Abhängigkeit führen, und bei abrupter Beendigung der Therapie können Entzugserscheinungen auftreten. Wenn der Patient nicht länger mit Oxycodon behandelt werden muss, kann es ratsam sein, die Dosis allmählich zu verringern, um das Auftreten von Entzugserscheinungen zu vermeiden. Entzugserscheinungen können Gähnen, Pupillenerweiterung, Tränenfluss, Nasenfluss, Tremor, vermehrte Schweißabsonderung, Angstzustände, Unruhe, Krämpfe und Schlaflosigkeit sein.

Hyperalgesie

Fälle von Hyperalgesie, die nicht auf eine weitere Erhöhung der Oxycodondosis ansprechen, sind sehr selten, insbesondere bei höheren Dosen. Hier kann eine Reduzierung der Oxycodondosis oder eine Umstellung auf ein anderes Opioid erforderlich sein.

Abhängigkeitspotenzial

Oxycodonhydrochlorid-neuraxpharm besitzt ein primäres Abhängigkeitspotenzial. Das Missbrauchsprofil von Oxycodon ähnelt dem anderer starker agonistischer Opioide. Patienten mit latenten oder manifesten Suchterkrankungen können unter Umständen die Verabreichung von Oxycodon verlangen und das Arzneimittel missbräuchlich verwenden. Es besteht ein Potenzial für die Entwicklung einer psychischen Abhängigkeit (Sucht) von Opioid-Analgetika einschließlich von Oxycodon. Bei bestimmungsgemäßer Anwendung bei Patienten mit chronischen Schmerzen ist das Risiko physischer und psychischer Abhängigkeit jedoch deutlich reduziert bzw. differenziert zu bewerten. Daten zur tatsächlichen Inzidenz von psychischer Abhängigkeit bei Patienten mit chronischen Schmerzen liegen jedoch nicht vor. Das Arzneimittel muss bei Patienten mit in der Vergangenheit liegendem Alkohol- und Drogenmissbrauch mit besonderer Sorgfalt verschrieben werden.

Präoperative Anwendung

Die präoperative Anwendung von Oxycodonhydrochlorid-neuraxpharm wie auch die Anwendung in den ersten 12 - 24 Stunden nach einer Operation wird nicht empfohlen.

Missbräuchliche parenterale Gabe

Im Fall einer missbräuchlichen parenteralen Gabe (Injektion in die Vene) können die Tablettenbestandteile zur Nekrose des lokalen Gewebes, zu einer Infektion, zu einem erhöhten Endokarditisrisiko und zu einer Verletzung der Herzklappe mit möglicherweise letalen Folgen, zu Lungengranulomen oder zu anderen schwerwiegenden, potenziell letalen Ereignissen führen.

Die Retardtabletten dürfen nicht zerkaut oder zerkleinert werden.

Um die Retardeigenschaften der Tabletten nicht zu beeinträchtigen, dürfen die Retardtabletten nicht zerbrochen, zerkaut oder zerkleinert werden, da dies zu einer schnellen Freisetzung und Resorption einer potenziell letalen Dosis von Oxycodon führt (siehe Abschnitt 4.9).

Alkohol

Bei gleichzeitiger Einnahme von Alkohol und Oxycodonhydrochlorid-neuraxpharm können vermehrt Nebenwirkungen von Oxycodonhydrochlorid-neuraxpharm auftreten. Die gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden.

Die Anwendung von Oxycodonhydrochlorid-neuraxpharm kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von Oxycodonhydrochlorid-



neuraxpharm als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

Oxycodonhydrochlorid-neuraxpharm enthält Lactose.

Das Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Oxycodonhydrochlorid-neuraxpharm nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die Auswirkungen auf das zentrale Nervensystem haben wie andere Opioide, Sedativa, Hypnotika, Antidepressiva, Neuroleptika, Anästhetika, Muskelrelaxanzien, Antihistaminika und Antiemetika, kann die zentral dämpfende Wirkung verstärken. Die Wechselwirkung zwischen MAO-Hemmern und Opioid-Analgetika ist bekannt. MAO-Hemmer bewirken eine ZNS-Erregung oder -Depression mit hypertensiver oder hypotensiver Krise (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten, die mit MAO-Hemmern behandelt werden oder in den letzten zwei Wochen behandelt wurden, sollte Oxycodon nur mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Alkohol kann die pharmakodynamischen Effekte von Oxycodonhydrochlorid-neuraxpharm verstärken. Die gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden.

Arzneimittel mit anticholinergischer Wirkung (z. B. Neuroleptika, Antihistaminika, Antiemetika, Arzneimittel gegen Parkinson) können die anticholinergen Nebenwirkungen von Oxycodon (z. B. Verstopfung, Mundtrockenheit oder Beschwerden beim Wasserlassen) verstärken.

Cimetidin kann den Stoffwechsel von Oxycodon hemmen.

Oxycodon wird hauptsächlich durch CYP3A4 mit Unterstützung durch CYP2D6 abgebaut. Die Aktivitäten dieser Stoffwechselpfade können durch die gleichzeitige Verabreichung verschiedener Arzneimittel oder Ernährungsbestandteile gehemmt oder gefördert werden.

CYP3A4-Hemmer wie Makrolid-Antibiotika (z. B. Clarithromycin, Erythromycin und Telithromycin), Azol-Antimykotika (z. B. Ketoconazol, Voriconazol, Itraconazol und Posaconazol), Protease-Hemmer (z. B. Boceprevir, Ritonavir, Indinavir, Nelfinavir und Saquinavir), Cimetidin und Grapefruitsaft können die Oxycodon-Clearance verringern, wodurch die Plasmakonzentration von Oxycodon steigen kann. In diesem Fall kann eine entsprechende Anpassung der Oxycodondosis erforderlich sein.

Nachfolgend einige konkrete Beispiele:

- Itraconazol, ein wirksamer CYP3A4-Hemmer, verabreicht als eine orale Dosis von 200 mg über fünf Tage, erhöhte den AUC-Wert des oral verabreichten Oxycodons. Der Wert stieg im Durchschnitt etwa um das 2,4-fache (Bereich: 1,5 - 3,4).

- Voriconazol, ein CYP3A4-Hemmer, verabreicht in einer Dosis von 200 mg zweimal täglich über vier Tage (die ersten beiden Dosen jeweils 400 mg), erhöhte den AUC-Wert des oral verabreichten Oxycodons. Der Wert stieg im Durchschnitt etwa um das 3,6-fache (Bereich: 2,7 - 5,6).

- Telithromycin, ein CYP3A4-Hemmer, verabreicht als eine orale Dosis von 800 mg über vier Tage, erhöhte den AUC-Wert des oral verabreichten Oxycodons. Der Wert stieg im Durchschnitt etwa um das 1,8-fache (Bereich: 1,3 - 2,3).

- Grapefruitsaft, ein CYP3A4-Hemmer, verabreicht in einer Dosis von 200 ml dreimal täglich über fünf Tage, erhöhte den AUC-Wert des oral verabreichten Oxycodons. Der Wert stieg im Durchschnitt etwa um das 1,7-fache (Bereich: 1,1 - 2,1).

CYP3A4-Induktoren wie Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin und Johanniskraut können den Abbau von Oxycodon auslösen und zu einer höheren Oxycodon-Clearance führen, wodurch die Plasmakonzentration von Oxycodon sinkt. In diesem Fall ist möglicherweise eine Anpassung der Oxycodondosis erforderlich.

Nachfolgend einige konkrete Beispiele:

- Johanniskraut, ein CYP3A4-Induktor, verabreicht in einer Dosis von 300 mg dreimal täglich über einen Zeitraum von fünfzehn Tagen, reduzierte den AUC-Wert des oral verabreichten Oxycodons. Der Wert sank im Durchschnitt um etwa 50 % (Bereich: 37 - 57 %).

- Rifampicin, ein CYP3A4-Induktor, verabreicht in einer Dosis von 600 mg einmal pro Tag über sieben Tage, reduzierte den AUC-Wert des oral verabreichten Oxycodons. Der AUC-Wert sank im Durchschnitt um 86 %.

Arzneimittel, die die CYP2D6-Aktivität hemmen wie Paroxetin, Fluoxetin und Chinidin, können die Oxycodon-Clearance senken, was zu einer Erhöhung der Plasmakonzentration von Oxycodon führen kann.

Die Wirkung anderer relevanter Isoenzymhemmer auf den Metabolismus von Oxycodon ist nicht bekannt. Mögliche Wechselwirkungen sollten bedacht werden.

In Einzelfällen wurde eine klinisch relevante Abweichung des International Normalized Ratio (INR) in beide Richtungen bei gleichzeitiger Einnahme von Antikoagulantien vom Cumarin-Typ und Oxycodonhydrochlorid beobachtet.

Es liegen keine Studien zum Einfluss von Oxycodon auf den CYP-vermittelten Stoffwechsel anderer Substanzen vor.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Die Anwendung dieses Arzneimittels während der Schwangerschaft oder Stillzeit sollte möglichst vermieden werden.

Schwangerschaft

Daten über die Anwendung von Oxycodon bei Schwangeren stehen nur begrenzt zur Verfügung. Babys von Müttern, die in den letzten 3 bis 4 Wochen vor der Geburt Opioide eingenommen haben, sollten wegen

einer Atemdepression unter Beobachtung stehen. Die Anwendung von Oxycodon durch die Mutter während der Schwangerschaft kann zu Entzugerscheinungen beim Neugeborenen führen.

Stillzeit

Oxycodon kann in die Muttermilch übergehen und beim Neugeborenen eine Atemdepression hervorrufen. Deshalb sollte während der Behandlung mit Oxycodon nicht gestillt werden.

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

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

Bei einer stabilen Therapie ist ein generelles Fahrverbot nicht zwingend. Die Beurteilung der jeweils individuellen Situation obliegt dem behandelnden Arzt.

4.8 Nebenwirkungen

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

Im Folgenden sind die unerwünschten Reaktionen, deren Zusammenhang mit der Behandlung als zumindest möglich eingestuft wird, nach Systemorganklassen sowie absoluter Häufigkeit aufgelistet:

Siehe Tabelle auf den nächsten Seiten.

Es kann zu einer Toleranzentwicklung und Abhängigkeit kommen.

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, Schläfrigkeit, verminderte Spannung der Skelettmuskulatur sowie Abfall des Blutdrucks. In schweren Fällen kann es zu Kreislaufkollaps, Stupor, Koma, Bradykardie, nicht-kardiogenem Lungenödem, Hypotonus mit tödlichem Ausgang kommen. Bei missbräuchlicher Anwendung hoher Dosen starker Opioide wie Oxycodon ist ein letaler Ausgang möglich.



Tabelle Nebenwirkungen

Systemorganklasse	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)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>				Lymphadenopathie	
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>			Überempfindlichkeit		Anaphylaktische Reaktionen
<i>Endokrine Erkrankun- gen</i>			Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion		
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>		Appetitabnahme	Dehydratation		
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>		Angstzustände; Ver- wirrheitszustände; Depression; Schlaf- losigkeit; Nervosität; Denkstörungen; Amnesie; in Einzelfäl- len Sprachstörungen	Unruhe; Affektlabilität; Euphorie; Halluzinatio- nen; verminderte Libido; Arzneimittelabhängigkeit (siehe Abschnitt 4.4); Deper- sonalisierung; Geschmacks- störungen; Sehstörungen; Hyperakusis		Aggression
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Somnolenz; Schwindel- gefühl; Kopf- schmerzen	Astenie; Tremor	Amnesie; Krämpfe; Hyper- tonie; sowohl erhöhter als auch verminderter Muskeltonus; unwillkürli- che Muskelkontraktionen; Hypästhesie; Koordinations- störungen; Unwohlsein; Sprachstörungen; Ohn- machtsanfälle; Parästhesie; Geschmacksstörungen		Hyperalgesie
<i>Augenerkrankungen</i>			Sehstörungen; Tränensekre- tionsstörungen; Miosis		
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Laby- rinths</i>			Schwindel		
<i>Herzerkrankungen</i>			Supraventrikuläre Tachy- kardie; Palpitationen (im Zusammenhang mit Entzugserscheinungen)		
<i>Gefäßerkrankungen</i>			Vasodilatation	Hypotonus; ortho- statischer Hypo- tonus	
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>		Atemnot; Broncho- spasmus	Vermehrter Hustenreiz; Pharyngitis; Rhinitis; Veränderung der Stimme; Atemdepression		
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Verstopfung; Übelkeit; Erbre- chen	Mundtrockenheit, selten auch mit Durst- gefühl; Magen-Darm- Beschwerden wie Abdominalschmerz; Durchfall; Dyspepsie; Appetitverlust	Mundgeschwüre; Gingivitis; Stomatitis; Flatulenz; Dys- phagie; Aufstoßen; Ileus	Zahnfleischbluten; gesteigerter Appetit; Teerstuhl; Zahnverfärbungen	Zahnkaries
<i>Leber- und Gallen- erkrankungen</i>			Erhöhte Leberenzyme		Cholestase; Gallen- kolik
<i>Erkrankungen der Haut und des Unter- hautzellgewebes</i>	Pruritus	Hauterscheinungen einschließlich Aus- schlag; selten erhöhte Photosensibilität; in Einzelfällen Urtikaria oder exfoliative Derma- titis; Hyperhidrosis	Trockene Haut	Herpes simplex; Urtikaria	
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>		Beschwerden beim Wasserlassen (ver- mehrter Harndrang)	Harnverhalten	Hämaturie	



Fortsetzung Tabelle Nebenwirkungen

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			verminderte Libido; Erektionsstörungen		Amenorrhoe
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Schwitzen; asthenische Zustände	Verletzungen durch Unfälle; Schmerzen (z.B. Schmerzen im Brustkorb); Ödeme; Migräne; physische Abhängigkeit mit Entzugserscheinungen; Toleranzentwicklung; Schüttelfrost; Unwohlsein; periphere Ödeme; Durstgefühl	Gewichtsveränderungen (Zunahme oder Abnahme); Zellulitis	

Therapie von Intoxikationen

Zunächst müssen die Atemwege freigehalten und eine unterstützende oder kontrollierte Beatmung sichergestellt werden.

Bei einer Überdosierung ist gegebenenfalls eine intravenöse Gabe eines Opiatantagonisten (z. B. 0,4 - 2 mg Naloxon intravenös) angezeigt. Diese Einzeldosis muss je nach klinischer Erfordernis in zwei- bis dreiminütigen Abständen wiederholt werden. Auch die Gabe von 2 mg Naloxon in 500 ml isotonischer Kochsalz- oder 5 %-iger Glucoselösung (entspricht 0,004 mg Naloxon/ml) durch intravenöse Infusion ist möglich. Dabei ist die Infusionsgeschwindigkeit auf die zuvor verabreichten Bolusinjektionen und die Reaktion des Patienten abzustimmen.

Eine Magenspülung kann in Erwägung gezogen werden. Aktivkohle (50 g bei Erwachsenen, 10 - 15 g bei Kindern) kann verabreicht werden, wenn eine erhebliche Menge innerhalb einer Stunde vorher eingenommen wurde, vorausgesetzt, die Atemwege können geschützt werden. Die Annahme, dass bei der Überdosierung von verzögert freisetzungsfähigen Präparaten eine spätere Gabe von Aktivkohle von Vorteil ist, scheint plausibel zu sein; es gibt hierfür jedoch keine Belege.

Die Gabe eines geeigneten Laxans (z. B. eine PEG-Lösung) kann die Passage beschleunigen.

Unterstützende Maßnahmen (künstliche Beatmung, Sauerstoffzufuhr, Gabe von Vasopressoren und eine Infusionstherapie) sollten, falls erforderlich, bei der Behandlung eines gleichzeitig auftretenden Kreislaufschocks durchgeführt werden. Bei Herzstillstand oder Arrhythmien kann eine Herzdruckmassage oder Defibrillation erforderlich sein. Gegebenenfalls assistierte Beatmung und Aufrechterhaltung des Wasser- und Elektrolythaushalts.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:

Natürliche Opium-Alkaloide

ATC-Code: N02AA05

Oxycodon hat eine Affinität zu Kappa-, My- und Delta-Opioidrezeptoren im Gehirn und Rückenmark. Oxycodon wirkt an diesen Rezeptoren als Opioidagonist ohne antagonistischen Effekt. Die therapeuti-

sche 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.

Endokrines System

Opiode können die Hypothalamus-Hypophysen-Adrenal- oder -Gonaden-Achsen beeinflussen. Zu den erkennbaren Veränderungen gehören ein erhöhter Prolaktinspiegel im Serum sowie die Abnahme der Kortisol- und Testosteronkonzentration im Plasma. Diese hormonellen Veränderungen können klinische Symptome hervorrufen.

Sonstige pharmakologische Effekte

Bei In-vitro- und Tierversuchen wurden verschiedene Wirkungen der natürlichen Opiode wie Morphin auf Komponenten des Immunsystems festgestellt; die klinische Signifikanz dieser Erkenntnisse ist jedoch nicht bekannt. Ob Oxycodon, ein semisynthetisches Opioid, immunologische Effekte ähnlich denen von Morphin hat, ist nicht bekannt.

Klinische Studien

Die Wirksamkeit von Oxycodon Retardtabletten bei Patienten mit Tumorschmerzen, postoperativen Schmerzen und starken nichtmalignen Schmerzen wie diabetische Neuropathie, Post-Zoster-Neuralgie, Krebsschmerzen und Osteoarthritis ist nachgewiesen. Im letztgenannten Fall erstreckte sich die Behandlung über bis zu 18 Monate und erwies sich bei vielen Patienten als erfolgreich, bei denen die alleinige Behandlung mit NSAID nur eine unzureichende Schmerzlinderung ergab. Die Wirksamkeit von Oxycodon Retardtabletten bei neuropathischen Schmerzen wurde in drei Placebo-kontrollierten Studien nachgewiesen.

Bei Patienten mit chronischen nichtmalignen Schmerzen konnte ein schmerzfreier Zustand bei stabiler Dosis für einen Zeitraum von bis zu drei Jahren aufrechterhalten werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die relative Bioverfügbarkeit von Oxycodonhydrochlorid Retardtabletten ist vergleichbar mit schnell freisetzendem Oxycodon, wobei nach der Einnahme der Retardtabletten maximale Plasmakonzentrationen nach

ca. 3 Stunden erreicht werden (gegenüber 1 bis 1,5 Stunden unretardiert). Spitzenplasmakonzentrationen und Schwankungen der Konzentration von Oxycodon für die Retardtablette und eine schnell freisetzungsfähige Formulierung sind bei 12- bzw. 6-stündiger Gabe bei gleicher Tagesdosis vergleichbar. Eine fettreiche Mahlzeit vor der Einnahme der Tabletten hat keinen Effekt auf die maximale Konzentration oder die Resorption von Oxycodon.

Die Tabletten dürfen nicht zerbrochen, zerteilt oder zerkaut werden, da es durch den Wegfall der Retardeigenschaften zu einer schnellen Freisetzung von Oxycodon und Aufnahme einer potenziell fatalen Oxycodondosis kommen kann.

Verteilung

Die absolute Bioverfügbarkeit von Oxycodon beträgt etwa zwei Drittel der parenteralen Gabe. Oxycodon hat im Steady-state ein Verteilungsvolumen von 2,6 l/kg, eine Plasmaproteinbindung von 38 - 45 %, eine Eliminationshalbwertszeit von 4 bis 6 Stunden und eine Plasma-Clearance von 0,8 l/min.

Metabolismus

Oxycodon wird im Darm und in der Leber zu Noroxycodon und Oxymorphon sowie zu mehreren Glucuronidkonjugaten verstoffwechselt. CYP3A4 und CYP2D6 sind wahrscheinlich an der Bildung von Noroxycodon bzw. Oxymorphon beteiligt. Oxymorphon wirkt schmerzstillend, ist jedoch im Plasma nur in geringer Konzentration vorhanden, und sein Beitrag zum pharmakologischen Effekt gilt als unbedeutend.

Elimination

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

Linearität / Nicht-Linearität

Die Retardtabletten sind dosisproportional bioäquivalent in Bezug auf die resorbierte Wirkstoffmenge und miteinander vergleichbar in Bezug auf die Resorptionsgeschwindigkeit.

Ältere Patienten

Die Plasmakonzentration von Oxycodon ist bei älteren Patienten um 15 % höher als bei jüngeren Patienten.



Geschlecht

Die Plasmakonzentration weiblicher Patienten liegt, bezogen auf das Körpergewicht, im Durchschnitt um bis zu 25 % über der von männlichen Patienten; der Grund hierfür ist nicht bekannt.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Patienten mit leichter, mäßiger und schwerer Nierenfunktionsschädigung wiesen im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion 1,1-, 1,4- bzw. 1,7-fach erhöhte Plasmakonzentrationen auf. Der AUC-Wert stieg im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion im Durchschnitt um das 1,5-, 1,7- bzw. 2,3-fache. Die Eliminationshalbwertszeit von Oxycodon erhöhte sich im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion um das 1,5-, 1,2- bzw. 1,4-fache.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Patienten mit leichten, mäßigen und schweren Leberfunktionsstörungen wiesen im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion 1,2-, 2,0- bzw. 1,9-fach erhöhte Plasmakonzentrationen auf. Der AUC-Wert stieg im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion im Durchschnitt um das 1,4-, 3,2- bzw. 3,2-fache. Die Eliminationshalbwertszeit von Oxycodon erhöhte sich im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion um das 1,1-, 1,8- bzw. 1,8-fache.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Teratogenität

Oxycodon hatte keine Auswirkungen auf die Fertilität und die frühe embryonale Entwicklung bei männlichen und weiblichen Ratten in Dosierungen bis zu 8 mg/kg Körpergewicht, und es führte bei Ratten in Dosierungen bis zu 8 mg/kg und bei Kaninchen in Dosierungen von 125 mg/kg Körpergewicht nicht zu Missbildungen. Allerdings zeigte sich bei Kaninchen bei Berücksichtigung einzelner Föten bei der statistischen Evaluation eine dosisabhängige Zunahme von Entwicklungsstörungen (gesteigerte 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 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 bei Ratten waren die F₁-Körpergewichte bei einer Tagesdosis von 6 mg/kg niedriger als die Körpergewichte der Kontrollgruppe bei Dosierungen, die das mütterliche Körpergewicht und die Nahrungsaufnahme (NOAEL 2 mg/kg Körpergewicht) verringerten. Es gab weder Auswirkungen auf physische, reflektorische und sensorische Entwicklungsparameter noch auf Verhaltens- und Reproduktionsindizes.

In einer Studie der peri- und postnatalen Entwicklung bei Ratten waren das mütterliche Körpergewicht und die Nahrungsaufnahmeparameter bei Tagesdosen

≥ 2 mg/kg im Vergleich zur Kontrollgruppe reduziert. Das Körpergewicht war bei der F₁-Generation der weiblichen Ratten bei der Dosierungsgruppe 6 mg/kg/d niedriger. Es gab bei den F₁-Nachkommen weder Auswirkungen auf physische, reflektorische oder sensorische Entwicklungsparameter noch auf Verhaltens- und Reproduktionsindizes (der NOAEL für die F₁-Nachkommen betrug 2 mg/kg/d entsprechend den Körpergewichtseffekten bei einer Tagesdosis von 6 mg/kg). Die Studie ergab bei keiner Dosis Auswirkungen auf die F₂-Generation.

Kanzerogenität

Langzeitstudien zur Kanzerogenität wurden nicht durchgeführt.

Mutagenität

Die Ergebnisse von *In-vitro*- und *In-vivo*-Untersuchungen zeigen, dass das genotoxische Risiko für den Menschen bei therapeutischen systemischen Oxycodonkonzentrationen minimal ist oder gänzlich ausgeschlossen werden kann.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat
Hypromellose
Povidon (K 30)
Stearinsäure (Ph. Eur.)
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
Hochdisperses Siliciumdioxid

Filmüberzug

Oxycodonhydrochlorid-neuraxpharm
5 mg Retardtabletten
Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E 171)
Macrogol 3350
Talkum
Indigocarmin-Aluminiumsalz (E 132)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)

Oxycodonhydrochlorid-neuraxpharm 10 mg Retardtabletten

Titandioxid (E 171)
Hypromellose
Macrogol 400
Polysorbat 80

Oxycodonhydrochlorid-neuraxpharm 20 mg Retardtabletten

Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E 171)
Macrogol 3350
Talkum
Eisen(III)-oxid (E 172)

Oxycodonhydrochlorid-neuraxpharm 40 mg Retardtabletten

Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E 171)
Macrogol 3350
Talkum
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)

Oxycodonhydrochlorid-neuraxpharm 80 mg Retardtabletten

Poly(vinylalkohol)
Macrogol 3350
Talkum
Titandioxid (E 171)
Indigocarmin-Aluminiumsalz (E 132)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern!

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Kindergesicherte Blisterpackungen (PVC/PVdC/Al/PET/Papier)
Packungsgrößen: 20, 50 und 100 Retardtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

Hinweise zum Gebrauch kindergesicherter Blisterpackungen:

1. Drücken Sie die Tabletten 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.

7. INHABER DER ZULASSUNG

neuraxpharm
Arzneimittel GmbH
Elisabeth-Selbert-Straße 23
40764 Langenfeld
Tel. 02173 / 1060 - 0
Fax 02173 / 1060 - 333

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Oxycodonhydrochlorid-neuraxpharm
5 mg Retardtabletten:
89015.00.00
Oxycodonhydrochlorid-neuraxpharm
10 mg Retardtabletten:
89016.00.00
Oxycodonhydrochlorid-neuraxpharm
20 mg Retardtabletten:
89018.00.00
Oxycodonhydrochlorid-neuraxpharm
40 mg Retardtabletten:
89020.00.00
Oxycodonhydrochlorid-neuraxpharm
80 mg Retardtabletten:
89022.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

12.05.2014



10. STAND DER INFORMATION

05/2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel