Oxycodon-HCl AbZ 20 mg / 40 mg Retardtabletten

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Oxycodon-HCl AbZ 20 mg Retardtabletten
Oxycodon-HCl AbZ 40 mg Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Oxycodon-HCl AbZ 20 mg Retardtabletten
Jede Retardtablette enthält 20 mg Oxycodonhydrochlorid entsprechend 17,9 mg Oxycodon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Retardtablette enthält maximal 6 mg Saccharose.

Oxycodon-HCl AbZ 40 mg Retardtabletten
Jede Retardtablette enthält 40 mg Oxycodonhydrochlorid entsprechend 35,9 mg Oxycodon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Retardtablette enthält maximal 12 mg Saccharose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

Oxycodon-HCl AbZ 20 mg Retardtabletten
Pinkfarbene, bikonvexe, oblonge Retardtabletten mit einer Bruchkerbe auf beiden Seiten.

Oxycodon-HCl AbZ 40 mg Retardtabletten
Orangefarbene, bikonvexe, oblonge Retardtabletten mit einer Bruchkerbe auf beiden Seiten.

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.

Oxycodon-HCl AbZ Retardtabletten werden bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung soll an die Schmerzintensität und an die individuelle Empfindlichkeit des Patienten angepasst werden.

Soweit nicht anders verschrieben, gelten die folgenden Dosierungsempfehlungen:

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren
Dosiseinstellung
Im Allgemeinen beträgt die Anfangsdosis bei Opioid-naiven Patienten oder bei Patienten mit starken Schmerzen, die nicht durch schwächere Opioide kontrolliert werden können, 10 mg Oxycodonhydrochlorid pro Dosis in 12-stündlichen Abständen.

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

Für die Anpassung der Dosierung stehen Oxycodonhydrochlorid Retardtabletten in verschiedenen Wirkstärken zur Verfügung.

Umstellung von Morphium auf Oxycodon
Die Variabilität zwischen den Patienten erfordert, dass jeder Patient sorgfältig auf die für ihn geeignete Dosis eingestellt wird. Zu Beginn der Umstellung kann eine Dosis empfehlenswert sein, die niedriger als das Dosis-Äquivalent ist. Patienten, die vor der Oxycodontherapie orales Morphin erhalten haben, sollten ihre tägliche Dosis auf der Grundlage des folgenden Verhältnisses erhalten: 10 mg orales Oxycodon entspricht 20 mg oralem Morphium.

Dosisanpassung
Manche Patienten, die *Oxycodon-HCl AbZ Retardtabletten* entsprechend einem fixen Dosisregime einnehmen, benötigen zusätzlich ein schnell freisetzendes Analgetikum als Bedarfsmedikation zur Beherrschung von Durchbruchschmerzen. *Oxycodon-HCl AbZ Retardtabletten* sind für die Behandlung dieser Durchbruchschmerzen nicht indiziert. Eine Einzeldosis der Bedarfsmedikation sollte 1/4 der Tagesdosis von *Oxycodon-HCl AbZ Retardtabletten* entsprechen und kann alle 6 Stunden verabreicht werden. Wird die Bedarfsmedikation häufiger als zweimal am Tag angewendet, ist dies ein Anzeichen dafür, dass die Dosis von *Oxycodon-HCl AbZ 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, bis der gewünschte Effekt erreicht ist. Das Ziel ist eine patientengerechte Dosierung, die bei zweimal täglicher Gabe eine adäquate Schmerzlinderung bei tolerablen Nebenwirkungen und minimaler Bedarfsmedikation ermöglicht, solange die Schmerztherapie benötigt wird.

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 – in Abhängigkeit von der individuellen Schmerzsituation - , die Mengen ungleich zu verteilen.

Im Allgemeinen sollte die geringste analgetisch wirksame Dosis ausgewählt werden. Bei der Behandlung von Nicht-Tumorschmerzen sind 40 mg im Allgemeinen eine ausreichende Tagesdosis; höhere Dosierungen können erforderlich sein. Patienten mit Tumorschmerzen benötigen im Allgemeinen Dosierungen von 80 mg bis 120 mg am Tag, die in Einzelfällen bis zu 400 mg am Tag gesteigert werden können.

Behandlungsziele und Beendigung der Behandlung
Vor Beginn der Behandlung mit *Oxycodon-HCl AbZ Retardtabletten* sollte eine Behandlungsstrategie, wie z.B. die Behandlungsdauer und die Behandlungsziele sowie ein Plan für das Behandlungsende gemeinsam mit dem Patienten und in Übereinstimmung mit den Leitlinien zum Schmerzmanagement vereinbart werden. Während der Behandlung sollte ein häufiger Kontakt zwischen Arzt und Patient stattfinden, um die Notwendigkeit einer fortgesetzten Behandlung zu beurteilen, die Beendigung der Behandlung in Erwägung zu ziehen und die Dosis bei Bedarf anzupassen. Wenn ein Patient die Behandlung mit Oxycodon nicht mehr benötigt, kann es ratsam sein, die Dosis allmählich zu reduzieren, um das Auftreten von 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 Behandlung
Oxycodon-HCl AbZ Retardtabletten dürfen nicht länger als nötig eingenommen werden.

Ältere Patienten
Bei älteren Patienten ohne klinische Anzeichen einer Einschränkung der Leber- und/oder Nierenfunktion ist in der Regel 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. Daher kann es sein, dass die niedrigste in dieser Fachinformation empfohlene Einzeldosis, d. h.10 mg, nicht als Anfangsdosis geeignet ist.

Andere Risikopatienten
Bei Patienten mit geringem Körpergewicht oder mit verlangsamtem Arzneimittelstoffwechsel, sollten initial die Hälfte der für Erwachsene empfohlenen Dosis erhalten.

Aus diesem Grund kann auch die niedrigste, in dieser Fachinformation angegebene Dosis von 10 mg für diese Patienten als Einleitungsdosis ungeeignet sein.

Kinder unter 12 Jahren
Oxycodon-HCl AbZ Retardtabletten werden nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren aufgrund nicht ausreichender Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit.

Art der Anwendung
Zum Einnehmen.

Oxycodon-HCl AbZ Retardtabletten sollten in der ermittelten Dosierung zweimal täglich nach einem festen Zeitplan alle 12 Stunden eingenommen werden.

Die Retardtabletten können zu oder unabhängig von einer Mahlzeit mit einer ausreichenden Menge Flüssigkeit eingenommen werden. *Oxycodon-HCl AbZ Retardtabletten* dürfen nicht zerkaut oder zerrieben werden, sondern müssen im Ganzen heruntergeschluckt werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- schwere chronisch-obstruktive Lungenerkrankung
- Cor pulmonale
- schweres Bronchialasthma
- Schwere Atemdepression mit Hypoxie und/oder Hyperkapnie
- paralytischer Ileus
- akutes Abdomen, verzögerte Magenentleerung

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Es ist Vorsicht geboten bei der Verabreichung von Oxycodon bei Patienten

- mit einer schweren Beeinträchtigung der Lungenfunktion,
- mit Schlafapnoe-Syndrom,
- mit gleichzeitiger Anwendung von anderen zentraldämpfend wirkenden Arzneimitteln (siehe unten und Abschnitt 4.5),
- unter Therapie mit Monoaminoxidase-Hemmern (MAO Hemmer, siehe unten und Abschnitt 4.5),
- mit Opioid-Toleranz, physischer Abhängigkeit oder Entzugserscheinungen (siehe unten),
- mit psychischer Abhängigkeit (Arzneimittelsucht) (siehe unten),
- Missbrauchsprofil und Vorgeschichte von Drogen- und/oder Alkoholmissbrauch (siehe unten)
- die älter und geschwächt sind,
- mit Kopfverletzungen, Hirnverletzungen (intrakranielle Läsionen) oder erhöhtem Hirndruck, Bewusstseinsstörungen unklaren Ursprungs,
- mit Hypotonie,
- mit Hypovolämie,
- mit Epilepsie oder Prädisposition zu Krampfanfällen,
- mit Pankreatitis,
- mit obstruktiven und entzündlichen Darmerkrankungen,
- mit einer Beeinträchtigung der Leber- oder Nierenfunktion,
- mit Myxödem,
- mit Hypothyreose,
- mit Addison'scher Krankheit (Nebenniereninsuffizienz),
- mit Prostatahypertrophie,
- mit Alkoholismus
- mit Intoxikations-Psychose,
- mit Delirium tremens,
- mit Obstipation,
- mit Erkrankung der Gallenwege, Gallen- oder Harnleiterkoliken.

Bei Auftreten von oder Verdacht auf paralytischen Ileus sollten Oxycodonhydrochlorid Retardtabletten unverzüglich abgesetzt werden.

Atemdepression
Eine Atemdepression ist die bedeutsamste Gefährdung einer Opioid-Überdosierung.

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

MAO-Hemmer

Oxycodon-HCl AbZ Retardtabletten müssen mit Vorsicht bei Patienten verabreicht werden, die MAO-Hemmer einnehmen oder die innerhalb der letzten zwei Wochen MAO-Hemmer erhalten haben.

Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

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

Die wiederholte Anwendung von *Oxycodon-HCl AbZ Retardtabletten* kann zu einer Opioidgebrauchsstörung führen. Eine höhere Dosis und längere Dauer der Opioidbehandlung kann das Risiko erhöhen, eine Opioidgebrauchsstörung zu entwickeln. Missbrauch oder absichtliche Falschanwendung von *Oxycodon-HCl AbZ Retardtabletten* kann Überdosierung und/oder Tod zur Folge haben. Das Risiko für die Entwicklung einer Opioidgebrauchsstörung ist erhöht bei Patienten mit Substanzgebrauchsstörungen (einschließlich Alkoholgebrauchsstörung) in der persönlichen oder familiären (Eltern oder Geschwister) Vorgeschichte, bei Rauchern oder bei Patienten mit anderen psychischen Erkrankungen (z. B. Major Depression, Angststörungen und Persönlichkeitsstörungen) in der Anamnese.

Vor Beginn der Behandlung mit *Oxycodon-HCl AbZ Retardtabletten* und während der Behandlung sollten die Behandlungsziele und ein Plan für die Beendigung der Behandlung mit dem Patienten vereinbart werden (siehe Abschnitt 4.2). Vor und während der Behandlung sollte der Patient auch über die Risiken und Anzeichen einer Opioidgebrauchsstörung aufgeklärt werden. Den Patienten sollte geraten werden, sich bei Auftreten dieser Anzeichen mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen.

Die Patienten müssen auf Anzeichen eines Suchtverhaltens (drug-seeking behaviour) überwacht werden (z. B. zu frühes Nachfragen nach Folgerezepten). Hierzu gehört auch die Überprüfung der gleichzeitigen Anwendung von Opioiden und psychoaktiven Arzneimitteln (wie Benzodiazepinen). Bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Opioidgebrauchsstörung sollte die Konsultation eines Suchtspezialisten in Betracht gezogen werden.

Toleranzentwicklung, physische Abhängigkeit und Entzugserscheinungen

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, Schlaflosigkeit oder Myalgie umfassen.

Schmerzen, die nicht mit Krebs in Verbindung stehen

Opioide sind weder Mittel der ersten Wahl bei chronischen, nicht mit Krebs in Verbindung stehenden Schmerzen, noch werden sie als einzige Behandlung empfohlen. Opioide sollten als Teil eines umfassenden Behandlungsprogramms eingesetzt werden, das andere Medikamente und Behandlungsmodalitäten einschließt. Patienten mit chronischen, nicht mit Krebs in Verbindung stehenden Schmerzen sollten auf Abhängigkeitsentwicklung und Missbrauch überwacht werden.

Alkohol

Bei gleichzeitiger Einnahme von Alkohol und *Oxycodon-HCl AbZ Retardtabletten* können vermehrt Nebenwirkungen von *Oxycodon-HCl AbZ Retardtabletten* auftreten. Die gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden.

Hyperalgesie

Es 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.

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

In Abhängigkeit von Art und Umfang des chirurgischen Eingriffs, dem gewählten Anästhesieverfahren, der sonstigen Begleitmedikation sowie vom individuellen Zustand des Patienten ist der Zeitpunkt des postoperativen Einsatzes von *Oxycodon-HCl AbZ Retardtabletten* nach sorgfältiger Abwägung von Nutzen und Risiko im Einzelfall festzulegen.

Besondere Vorsicht ist bei Patienten nach Darmoperationen geboten. Opioide sollten in der postoperativen Phase erst verabreicht werden, wenn die Darmfunktion vollständig wiederhergestellt ist.

Leber- und Gallenerkrankungen
Oxycodon kann Funktionsstörungen und Spasmen des Sphinkter Oddi verursachen, wodurch das Risiko für biliäre Störungen und Pankreatitis steigt. Daher muss Oxycodon bei Patienten mit Pankreatitis und Erkrankungen der Gallenwege mit Vorsicht angewendet werden.

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

Missbrauch
Eine missbräuchliche parenterale/intravenöse Injektion von Tablettenbestandteilen (insbesondere Talkum) kann zu lokalen Gewebsnekrosen, Lungengranulomen oder anderen schweren, potenziell tödlichen unerwünschten Ereignissen führen.

Potenziell letale Oxycodondosis
Um die Retardeigenschaften der Tabletten nicht zu beeinträchtigen, dürfen die Retardtabletten nicht zerkaut oder zerrieben werden. Die Verabreichung zerkauter oder zerriebener Tabletten führt zu einer beschleunigten Freisetzung und Resorption einer potenziell letalen Dosis von Oxycodon (siehe Abschnitt 4.9).

Doping
Die Anwendung von *Oxycodon-HCl AbZ Retardtabletten* kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von *Oxycodon-HCl AbZ Retardtabletten* als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

Kinder und Jugendliche
Oxycodon-HCl AbZ Retardtabletten werden für die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren, aufgrund nicht ausreichender Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit, nicht empfohlen.

Sonstige Bestandteile
Saccharose
Dieses Arzneimittel enthält Saccharose. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose- -Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten *Oxycodon-HCl AbZ Retardtabletten* nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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). Zu den Arzneimitteln, die das Zentralnervensystem (ZNS) dämpfen, zählen unter anderem Opioide, Gabapentinoide wie z. B. Pregabalin, Anxiolytika, Hypnotika und Sedativa (einschließlich Benzodiazepinen), Antipsychotika, Antidepressiva, Phenothiazine, Neuroleptika, Anästhetika, Muskelrelaxanzien, Antihistaminika und Antiemetika.

Alkohol kann die pharmakodynamischen Effekte von *Oxycodon-HCl AbZ Retardtabletten* verstärken. Die gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden.

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

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

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).

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

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. Die folgenden Absätze erläutern diese Wechselwirkungen ausführlicher.

CYP3A4-Inhibitoren wie Makrolidantibiotika (z. B. Clarithromycin, Erythromycin und Telithromycin), Azol-Antimykotika (z. B. Ketoconazol, Voriconazol, Itraconazol oder Posaconazol), Proteaseinhibitoren (z. B. Boceprevir, Ritonavir, Indinavir, Nelfinavir oder 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 der CYP3A4-Enzymhemmung 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 der Enzyminduktion werden im Folgenden genannt:

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

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

Der Einfluss anderer relevanter Isoenzyminhibitoren auf die Metabolisierung von Oxycodon ist nicht bekannt. Mögliche Wechselwirkungen sollten berücksichtigt werden.

Es wurden keine Studien zum Einfluss von Oxycodon auf den Stoffwechsel von Arzneimitteln durchgeführt, die über das CYP-System metabolisiert werden.

Kinder und Jugendliche
Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Die Anwendung dieses Arzneimittels sollte bei schwangeren und laktierenden Patientinnen so weit wie möglich vermieden werden.

Schwangerschaft
Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von Oxycodon bei Schwangeren vor. Neugeborene von Müttern, die in den letzten 3 bis 4 Wochen vor dem Geburtsvorgang Opioide verabreicht bekommen haben, sollten bezüglich Atemdepression überwacht werden.
Entzugssymptome können bei Neugeborenen von Müttern beobachtet werden, die sich einer Behandlung mit Oxycodon unterziehen.

Stillzeit
Oxycodon kann mit der Muttermilch ausgeschieden werden und kann im Neugeborenen eine Atemdepression hervorrufen. Oxycodon sollte deshalb nicht bei stillenden Müttern angewendet werden.

Fertilität
Zum Einfluss von Oxycodon auf die Fertilität beim Menschen liegen keine ausreichenden Daten vor. Studien an Ratten haben keine Auswirkungen auf die Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

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

Oxycodon kann die Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, beeinträchtigen. Dies ist insbesondere zu Beginn einer Therapie mit *Oxycodon-HCl AbZ Retardtabletten*, nach Dosiserhöhung oder Präparatewechsel sowie beim Zusammenwirken von *Oxycodon-HCl AbZ Retardtabletten* mit anderen ZNS-dämpfenden Substanzen zu erwarten.

Unter einer stabilen Therapieeinstellung ist ein generelles Fahrverbot nicht zwingend notwendig. Der behandelnde Arzt sollte im Einzelfall entscheiden, ob der Patient aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen kann.

4.8 Nebenwirkungen

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

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

Eine Atemdepression ist die bedeutsamste Gefährdung einer Opioid-Überdosierung und tritt am ehesten bei älteren oder geschwächten Patienten auf.
Bei dafür anfälligen Patienten können Opioide schwere Blutdruckabfälle hervorrufen.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten 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
Endokrine Erkrankungen	
Gelegentlich:	Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion
Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich:	Überempfindlichkeit
Nicht bekannt:	Anaphylaktische Reaktionen, anaphylaktoide Reaktionen

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Häufig:	Appetitabnahme bis zu Appetitverlust
Gelegentlich:	Dehydratation
Selten:	Gesteigerter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig:	Angstzustände, Verwirrtheitszustände, Depressionen, verminderte Aktivität, Unruhe, psychomotorische Hyperaktivität, Nervosität, Schlaflosigkeit, Denkstörungen
Gelegentlich:	Agitiertheit, Affektlabilität, euphorische Stimmung, Wahrnehmungsstörungen (z. B. Halluzinationen, Derealisation), verminderte Libido, Arzneimittelabhängigkeit (siehe Abschnitt 4.4)
Nicht bekannt:	Aggressionen
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig:	Somnolenz, Sedierung, Schwindel, Kopfschmerzen
Häufig:	Tremor, Lethargie
Gelegentlich:	Amnesie, epileptische Krampfanfälle (insbesondere bei Personen mit Epilepsie oder Neigung zu Krampfanfällen), Konzentrationsstörungen, Migräne, erhöhter Muskeltonus, unwillkürliche Muskelkontraktionen, Hypästhesie, Koordinationsstörungen, Sprachstörungen, Synkope, Parästhesie, Dysgeusie
Nicht bekannt:	Hyperalgesie
Augenerkrankungen	
Gelegentlich:	Störungen des Tränenflusses, Miosis, Sehstörungen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Gelegentlich:	Hyperakusis, Hörstörungen, Vertigo
Herzerkrankungen	
Gelegentlich:	Tachykardie, Palpitationen (in Verbindung mit einem Entzugssyndrom)
Gefäßerkrankungen	
Gelegentlich:	Vasodilatation
Selten:	Hypotonie, orthostatische Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufig:	Dyspnoe, Bronchospasmus
Gelegentlich:	Atemdepression, Veränderung der Stimme, Husten, Pharyngitis, Rhinitis
Nicht bekannt:	Zentrales Schlafapnoe-Syndrom
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig:	Obstipation, Übelkeit, Erbrechen
Häufig:	Bauchschmerzen, Durchfall, Mundtrockenheit, Schluckauf, Dyspepsie
Gelegentlich:	orale Ulzera, Gingivitis, Stomatitis, Dysphagie, Flatulenz, Aufstoßen, Ileus
Selten:	Zahnfleischbluten, Teerstuhl, Zahnerkrankungen
Nicht bekannt:	Zahnkaries
Leber- und Gallenerkrankungen	
Gelegentlich:	Anstieg der Leberenzyme
Nicht bekannt:	Cholestase, Gallenkoliken, Funktionsstörung des Sphinkter Oddi
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Sehr häufig:	Juckreiz
Häufig:	Hautreaktionen/ Hautausschlag, Hyperhidrose

Gelegentlich:	Trockene Haut
Selten:	Urtikaria, erhöhte Photosensibilität
Sehr selten:	exfoliative Dermatitis
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig:	Dysurie, Harndrang
Gelegentlich:	Harnverhalt
Selten:	Hämaturie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Gelegentlich:	Erektile Dysfunktion, Hypogonadismus
Nicht bekannt:	Amenorrhoe
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig:	Schwächezustände, Ermüdung
Gelegentlich:	Schüttelfrost, Arzneimittelentzugssyndrom, Schmerzen (z.B. Schmerzen im Brustkorb), Malaise, Ödeme, periphere Ödeme, Arzneimitteltoleranz, Durst
Selten:	Gewichtsveränderungen (Zu- oder Abnahme), Cellulitis
Nicht bekannt:	Arzneimittelentzugssyndrom bei Neugeborenen
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	
Gelegentlich:	Versehentliche Verletzungen

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Arzneimittelabhängigkeit
Die wiederholte Anwendung von *Oxycodon-HCl AbZ Retardtabletten* kann, selbst in therapeutischen Dosen, zu einer Arzneimittelabhängigkeit führen. Das Risiko für eine Arzneimittelabhängigkeit kann je nach individuellen Risikofaktoren des Patienten, Dosierung und Dauer der Opioidbehandlung variieren (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche
Häufigkeit, Art und Schweregrad von Nebenwirkungen bei Patienten unter 12 Jahren werden voraussichtlich nicht von denen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren abweichen. Für Neugeborene von Müttern, die Oxycodon erhalten, siehe Abschnitt 4.6.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung:
Eine akute Überdosierung von Oxycodon kann zu Miosis, Atemdepression, Somnolenz bis zum Stupor oder Koma, verminderter Spannung der Skelettmuskulatur, Bradykardie, Blutdruckabfall, Lungenödem, Kreislaufversagen und zum Tod führen. Toxische Leukenzephalopathie wurde bei Überdosierung von Oxycodon beobachtet.

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

Im Fall einer Überdosierung kann die intravenöse Gabe eines Opioid-Antagonisten (z.B. 0,4-2 mg Naloxon intravenös) angezeigt sein. Abhängig von der klinischen Situation müssen Einzeldosen im Abstand von 2 bis 3 Minuten wiederholt werden. Eine intravenöse Infusion von 2 mg Naloxon in 500 ml isotonischer Kochsalzlösung oder 5%-iger Glucoselösung (entsprechend 0,004 mg Naloxon/ml) ist möglich. Die Infusionsgeschwindigkeit sollte auf die zuvor verabreichten Bolusinjektionen und das Ansprechen des Patienten abgestimmt werden.

Eine Magenspülung kann erwogen werden. Auch die Gabe von Aktivkohle (50 g bei Erwachsenen, 10-15 g bei Kindern) ist in Betracht zu ziehen, wenn innerhalb von einer Stunde eine große Menge eingenommen wurde; Voraussetzung hierfür ist eine adäquate Sicherung der Atemwege. Es gibt gute Gründe für die Annahme, dass bei Ingestion von Retardpräparaten auch eine verzögerte Applikation von Aktivkohle von Nutzen sein kann; einen Beweis für diese Annahme gibt es allerdings nicht.

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

Unterstützende Maßnahmen (künstliche Beatmung, Sauerstoffzufuhr, Gabe von Vasopressoren und Infusionsbehandlung) sollten bei Bedarf im Rahmen der Behandlung eines begleitenden Kreislaufschocks angewendet werden. Bei einem Herzstillstand oder Herzrhythmusstörungen können eine Herzdruckmassage oder eine Defibrillation angezeigt sein. Bei Bedarf assistierte Beatmung und Stabilisierung des Wasser- und Elektrolythaushaltes.

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, Rückenmark und peripheren Organen auf. Es wirkt an diesen Rezeptoren als Opioid-Agonist ohne antagonistische 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.

Endokrines System
Siehe Abschnitt 4.4

Gastrointestinalsystem
Opioide können zu Krämpfen des Sphinkter Oddi führen.

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

Die parenterale Dosis von Oxycodon für Säuglinge und Kinder, die in klinischen Studien verabreicht wurde, lag im Bereich von 0,025 mg/kg bis 0,1 mg/kg; 0,1 mg/kg ist die am häufigsten verwendete Dosierung gefolgt von 0,05 mg/kg. Die i. v. Dosis Oxycodon lag im Bereich von 0,025 mg/kg bis 0,1 mg/kg; 0,1 mg/kg ist die am häufigsten verwendete Dosierung gefolgt von 0,05 mg/kg. Die i. m. Dosis von Oxycodon lag im Bereich von 0,02 mg/kg bis 0,1 mg/kg. Die Dosis von oral verabreichtem Oxycodon lag im Bereich von 0,1 mg/kg (Initialdosis) bis 1,24 mg/kg/Tag. Die bukkal verabreichte Dosis von Oxycodon betrug 0,1 mg/kg.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Bei den Retardtabletten erfolgt die Resorption biphasisch mit einer initialen Halbwertszeit von 0,6 h für einen kleineren Teil der Wirkstoffmenge, gefolgt von einer langsameren zweiten Phase mit 6,9 Stunden Halbwertszeit für den größeren Teil.

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

Die relative Bioverfügbarkeit von retardiertem Oxycodon ist mit derjenigen von schnell freisetzendem Oxycodon vergleichbar, wobei nach Einnahme der Retardtabletten maximale Plasmakonzentrationen nach ca. 3 Stunden gegenüber 1 bis 1,5 Stunden auftreten. Plasmaspitzenkonzentrationen und Fluktuationen der Oxycodon-Konzentration sind bei den Retardtabletten und den schnell freisetzenden Formulierungen vergleichbar, wenn gleiche Tagesdosen in 12- bzw. 6-stündigen Abständen gegeben werden. Die absolute Bioverfügbarkeit von Oxycodon beträgt etwa zwei Drittel relativ zur parenteralen Gabe. Nach der Einnahme einer fettreichen Mahlzeit können die Plasmaspitzenkonzentrationen im Vergleich zur Dosierung im Nüchternzustand erhöht sein.

Verteilung
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.

Metabolisierung
Oxycodon wird im Darm und in der Leber über das Cytochrom-P450-System zu Noroxycodon, Oxymorphon und Noroxymorphon verstoffwechselt, die anschließend glukuronidiert werden. Es wird angenommen, dass keiner dieser Metaboliten wesentlich zur schmerzstillenden Wirkung von Oxycodon beiträgt. *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. Frauen haben unter Berücksichtigung des jeweiligen Körpergewichtes im Durchschnitt eine um 25 % höhere Plasmakonzentration als Männer.

Linearität/Nicht-Linearität
Die Retardtabletten zu 20 mg und 40 mg sind im Hinblick auf die resorbierte Wirkstoffmenge dosisproportional bioäquivalent und zeigen eine vergleichbare Resorptionsrate.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Reproduktions- und Entwicklungstoxikologie
Oxycodon hatte bei männlichen und weiblichen Ratten in Dosierungen von bis zu 8 mg/kg/Tag keinen Effekt auf die Fertilität oder die frühe embryonale Entwicklung. Ebenso induzierte Oxycodon in Dosierungen von bis zu 8 mg/kg/Tag bei Ratten und von bis zu 125 mg/kg/Tag bei Kaninchen keine Fehlbildungen. Dosisbedingte Erhöhungen der Entwicklungsvariationen (erhöhte Inzidenz von zusätzlichen (27) präsakralen Wirbeln und zusätzlichen Rippenpaaren) wurden bei Kaninchen beobachtet, wenn die Daten für einzelne Föten analysiert wurden. Wenn jedoch dieselben Daten wurfbezogen anstatt zu einzelnen Föten analysiert wurden, gab es keinen dosisbedingten Anstieg der Entwicklungsvariationen, obwohl die Häufigkeit zusätzlicher präsakraler Wirbel in der 125 mg/kg/Tag-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant höher blieb. Da dieser Dosierungsbereich mit schweren pharmakotoxischen Effekten bei schwangeren Tieren verbunden war, können die fetalen Befunde eine sekundäre Folge einer schweren mütterlichen Toxizität gewesen sein. In einer prä- und postnatalen Entwicklungsstudie bei Ratten wurden das mütterliche Körpergewicht und die Parameter der Nahrungsaufnahme für Dosierungen höher als 2 mg/kg/Tag im Vergleich zur Kontrollgruppe reduziert. Die Körpergewichte waren in der F1-Generation von mütterlichen Ratten der 6 mg/kg/Tag-Dosisgruppe niedriger. Es gab keine Auswirkungen auf physische, reflexologische oder sensorische Entwicklungsparameter oder auf Verhaltens- und Reproduktionskennzahlen bei den F1-Jungtieren (der NOEL der F1-Jungtiere betrug 2 mg/kg/Tag basierend auf Körpergewichtseffekten, die bei 6 mg/kg/Tag beobachtet wurden). Es gab bei keiner Studien-Dosis Auswirkungen auf die F2- Generation.

Genotoxizität
Die Ergebnisse von *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien deuten darauf hin, dass das genotoxische Risiko von Oxycodon für den Menschen minimal ist oder bei den systemischen Oxycodon-Konzentrationen, die therapeutisch erreicht werden, nicht vorhanden ist. Oxycodon war in einem bakteriellen Mutagenitätstest oder in einem In-vivo Micronucleus-Test in der Maus nicht genotoxisch. Oxycodon produzierte eine positive Reaktion im In-vitro Maus-Lymphomtest bei metabolischer Rattenleber-S9- Aktivierung bei Dosierungen von mehr als 25 µg/ml. Zwei In-vitro Chromosomenaberrationstests mit menschlichen Lymphozyten wurden durchgeführt. Im ersten Test war Oxycodon ohne Stoffwechselaktivierung negativ, aber mit S9-Stoffwechselaktivierung zum 24-Stunden-Zeitpunkt positiv, aber nicht 48 Stunden nach Exposition. Im zweiten Assay zeigte Oxycodon bei keiner Konzentration und zu keinem Zeitpunkt Klastogenizität, weder mit noch ohne metabolische Aktivierung.

Kanzerogenität
Die Kanzerogenität wurde in einer 2-jährigen Studie mit oraler Sondenapplikation an Sprague- Dawley-Ratten untersucht. Oxycodon erhöhte die Tumorinzidenz bei männlichen und weiblichen Ratten in Dosen bis zu 6 mg/kg/Tag nicht. Die Dosen wurden durch Opioid-bedingte pharmakologische Wirkungen von Oxycodon begrenzt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:
Zucker-Stärke-Pellets (Saccharose, Maisstärke)
Hypromellose
Macrogol 6000
Talkum
Ethylcellulose
Hyprolose
Propylenglycol
Magnesiumstearat
Mikrokristalline Cellulose
Hochdisperses Siliciumdioxid

Tablettenüberzug:
Oxycodon-HCl AbZ 20 mg Retardtabletten
Hypromellose
Talkum
Macrogol 6000
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-oxid (E 172)

Oxycodon-HCl AbZ 40 mg Retardtabletten
Hypromellose
Talkum
Macrogol 6000
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E 172)
Eisen(III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

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

Ab**Z**-Pharma GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Oxycodon-HCl AbZ 20 mg Retardtabletten
66596.00.00

Oxycodon-HCl AbZ 40 mg Retardtabletten
66597.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassung: 11. Februar 2008
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 28. März 2013

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel

ZUSÄTZLICHE ANGABEN ZUR BIOVERFÜGBARKEIT

Für *Oxycodon-HCl AbZ 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 AbZ 20 mg Retardtabletten* bzw. Referenzpräparat:

	Oxycodon-HCl AbZ 20 mg Retardtabletten (MW)	Referenzpräparat (MW)
AUC_∞ [h x ng/ml]	148,35	144,04
CV [%]	33,6	33,2
Cmax [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
Cmax maximale Plasmakonzentration
t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration
MW arithmetischer Mittelwert
SD Standardabweichung

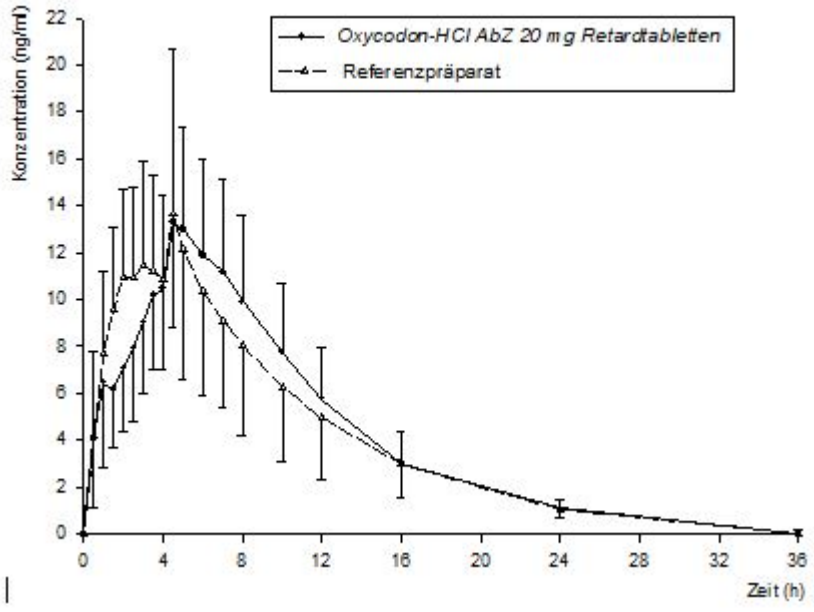

Abb. 1: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Oxycodon nach Einmalgabe von 1 Retardtablette *Oxycodon-HCl AbZ 20 mg Retardtabletten* bzw. Referenzpräparat.

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid
Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von *Oxycodon-HCl AbZ 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 AbZ 20 mg Retardtabletten* bzw. Referenzpräparat:

	Oxycodon-HCl AbZ 20 mg Retardtabletten (MW)	Referenzpräparat (MV)
$AUC_{ss0-\tau}$ [h x ng/ml]	222,53	213,27
CV [%]	28,5	32,6
$C_{ss}max$ [ng/ml]	27,25	27,88
CV [%]	30,3	31,2
t_{ssmax} (± SD) [h]	3,82 (± 0,97)	2,46 (± 1,2)

$AUC_{ss0-\tau}$ Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve im steady state, gemessen vom Zeitpunkt Null bis zum Zeitpunkt τ

CV (%) coefficient of variation

$C_{ss}max$ maximale Plasmakonzentration im steady state

t_{ssmax} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration im steady state

SD Standardabweichung

MW arithmetischer Mittelwert

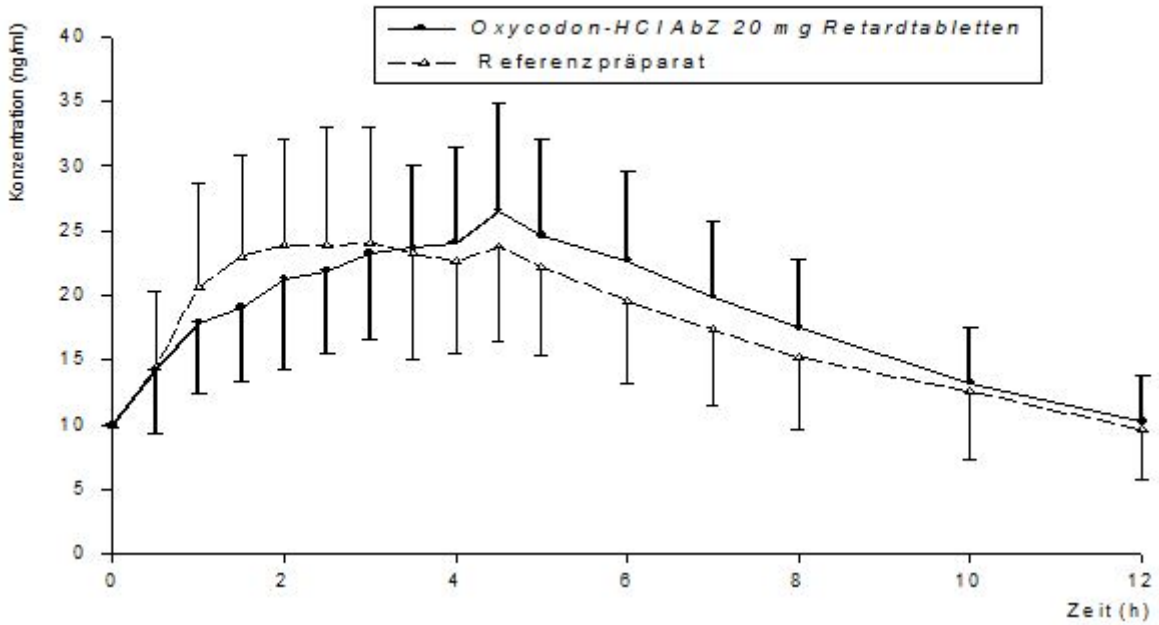

Abb. 2: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Oxycodon nach Mehrfachgabe von *Oxycodon-HCl AbZ 20 mg Retardtabletten* bzw. Referenzpräparat – Verlauf nach letzter Applikation.

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

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

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