

Oxycodon-HCl-ratiopharm[®] 30 mg/60 mg Retardtabletten

ratiopharm

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Oxycodon-HCl-ratiopharm[®] 30 mg Retardtabletten

Oxycodon-HCl-ratiopharm[®] 60 mg Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Oxycodon-HCl-ratiopharm[®] 30 mg Retardtabletten

Jede Retardtablette enthält 30 mg Oxycodonhydrochlorid entsprechend 26,9 mg Oxycodon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Retardtablette enthält maximal 18 mg Saccharose.

Oxycodon-HCl-ratiopharm[®] 60 mg Retardtabletten

Jede Retardtablette enthält 60 mg Oxycodonhydrochlorid entsprechend 53,8 mg Oxycodon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Retardtablette enthält maximal 36 mg Saccharose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

Oxycodon-HCl-ratiopharm[®] 30 mg Retardtabletten

Gelbe, bikonvexe, längliche Tabletten mit einem Durchmesser von 5,3 mm und einer Bruchkerbe auf beiden Seiten.

Die Retardtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Oxycodon-HCl-ratiopharm[®] 60 mg Retardtabletten

Dunkelgelbe, bikonvexe, längliche Tabletten mit einem Durchmesser von 6,8 mm und einer Bruchkerbe auf beiden Seiten.

Die Retardtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

Oxycodon-HCl-ratiopharm[®] 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 der individuellen Empfindlichkeit des Patienten.

Es gelten folgende allgemeine Dosierungsempfehlungen:

Erwachsene und Jugendliche (≥ 12 Jahre)

Anfangsdosis

Die Anfangsdosis für opioidnaive Patienten oder Patienten mit starken Schmerzen, die nicht durch schwächere Opioide kontrolliert werden können, beträgt im Allgemeinen 10 mg Oxycodonhydrochlorid in Abständen von 12 Stunden. Bei einigen Patienten kann eine Anfangsdosis von 5 mg Oxycodonhydrochlorid ausreichend sein, um die Häufigkeit des Auftretens von Nebenwirkungen zu minimieren.

Oxycodon-HCl-ratiopharm[®] 30 mg/60 mg Retardtabletten

ratiopharm

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

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

Wegen der individuell unterschiedlichen Empfindlichkeit gegenüber verschiedenen Opioiden wird empfohlen, dass die Patienten die Behandlung mit Oxycodon-HCl-ratiopharm[®] Retardtabletten nach Umstellung von einem anderen Opioid konservativ mit 50-75 % der berechneten Oxycodon-Dosis beginnen.

Umstellung von Morphin 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 Morphin.

Dosisanpassung

Einige Patienten, die Oxycodon-HCl-ratiopharm[®] Retardtabletten nach einem festen Zeitschema einnehmen, benötigen schnell freisetzende Analgetika als Bedarfsmedikation zur Beherrschung von Durchbruchschmerzen. Oxycodon-HCl-ratiopharm[®] Retardtabletten sind nicht vorgesehen zur Behandlung von akuten Schmerzen und/oder Durchbruchschmerzen. Die Einzeldosis der Bedarfsmedikation soll 1/4 der Tagesdosis von Oxycodon-HCl-ratiopharm[®] Retardtabletten betragen und kann alle 6 Stunden verabreicht werden. Wird eine Bedarfsmedikation öfter als zweimal pro Tag benötigt, ist dies ein Anzeichen dafür, dass eine Dosiserhöhung von Oxycodon-HCl-ratiopharm[®] Retardtabletten erforderlich ist. Die Dosisanpassung sollte nicht häufiger als alle 1-2 Tage bis zum Erreichen einer stabilen, 2 x täglichen Gabe erfolgen.

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

Einheitliche Gaben (gleiche Dosis morgens und abends) nach einem festen Zeitschema (alle 12 Stunden) sind für die Mehrzahl der Patienten angemessen. Für einige Patienten kann es von Vorteil sein, die Mengen ungleich zu verteilen.

Im Allgemeinen sollte die geringste schmerzstillend wirksame Dosis ausgewählt werden. Bei der Behandlung von nicht-malignen Schmerzen sind 40 mg im Allgemeinen eine ausreichende Tagesdosis; höhere Dosierungen können erforderlich sein.

Patienten mit Tumorschmerzen benötigen unter Umständen Dosierungen von 80 bis 120 mg, die in Einzelfällen bis zu 400 mg gesteigert werden können. Sollte eine noch höhere Dosis notwendig sein, muss diese individuell festgelegt werden. Hierbei muss die Wirksamkeit gegenüber der Verträglichkeit und dem Risiko von unerwünschten Arzneimittelwirkungen abgewogen werden.

Behandlungsziele und Beendigung der Behandlung

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

Ältere Patienten

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

Eingeschränkte 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.

Oxycodon-HCl-ratiopharm[®] 30 mg/60 mg Retardtabletten

ratiopharm

Andere Risikopatienten

Bei Risikopatienten, z. B. Patienten mit geringem Körpergewicht oder langsamer Metabolisierung von Arzneimitteln, sollte initial - wenn sie Opioid-naiv sind - die Hälfte der normalerweise empfohlenen Dosis für Erwachsene gegeben werden.

Die empfohlene niedrigste Dosierung von 10 mg ist deshalb unter Umständen als Anfangsdosis nicht geeignet.

Eine Doseinstellung sollte entsprechend der jeweiligen klinischen Situation erfolgen.

Kinder und Jugendliche

Oxycodon-HCl-ratiopharm[®] wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren aufgrund nicht ausreichender Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Oxycodon-HCl-ratiopharm[®] Retardtabletten sollten in der ermittelten Dosierung zweimal täglich nach einem festen Zeitschema eingenommen werden. Die *Retardtabletten* können entweder zu den Mahlzeiten oder unabhängig davon mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen werden. Die Tabletten können in zwei Hälften geteilt werden. *Oxycodon-HCl-ratiopharm[®] Retardtabletten* müssen geschluckt und dürfen nicht zerkaut oder zerkleinert werden.

Oxycodon-HCl-ratiopharm[®] soll nicht zusammen mit alkoholhaltigen Getränken eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Oxycodonhydrochlorid oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Schwere Atemdepression mit Hypoxie und/oder Hyperkapnie
- Schwere chronisch obstruktive Lungenerkrankung
- Cor pulmonale
- Schweres Bronchialasthma
- Paralytischer Ileus
- Akutes Abdomen, verzögerte Magenentleerung

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Es ist Vorsicht geboten bei der Verabreichung von Oxycodon an 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 und/oder psychischer Abhängigkeit (Opioidgebrauchsstörung, 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 Leberfunktion,
- mit einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion,
- mit Myxödem,
- mit Hypothyreose,
- mit Morbus Addison (Nebenniereninsuffizienz),
- mit Prostatahypertrophie,
- mit Alkoholismus,
- mit toxisch bedingter Psychose,
- mit Delirium tremens,
- mit Obstipation,
- mit Gallenwegserkrankungen.

Oxycodon-HCl-ratiopharm[®] 30 mg/60 mg Retardtabletten

ratiopharm

Bei Auftreten von oder Verdacht auf paralytischen Ileus ist Oxycodon unverzüglich abzusetzen.

Atemdepression

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

Schlafbedingte Atmungsstörungen

Opiode können zu schlafbedingten Atmungsstörungen einschließlich zentraler Schlafapnoe (ZSA) und schlafbedingter Hypoxämie führen. Die Anwendung von Opioiden erhöht das ZSA-Risiko dosisabhängig. Bei Patienten mit ZSA sollte eine Senkung der Opioid-Gesamtdosis in Erwägung gezogen werden.

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

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden einschließlich Oxycodonhydrochlorid und sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verschreibung mit diesen sedierenden Arzneimitteln nur bei den Patienten angebracht, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn dennoch eine gleichzeitige Verschreibung von Oxycodon-HCl-ratiopharm[®] 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 muss mit Vorsicht bei Patienten verabreicht werden, die MAO-Hemmer einnehmen oder die innerhalb der letzten zwei Wochen MAO-Hemmer erhalten haben (siehe Abschnitt 4.5).

Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

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

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

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

Toleranz, physische Abhängigkeit und Entzugsserscheinungen

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.

Chronische nicht-maligne Schmerzen

Opiode sind weder Mittel der ersten Wahl bei chronischen, nicht mit Krebs in Verbindung stehenden Schmerzen, noch werden sie als einzige Behandlung empfohlen. Opiode 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. In Übereinstimmung mit den Schmerzrichtlinien ist regelmäßig zu überprüfen, ob die Behandlungsziele erreicht werden. Die Dosierung ist gegebenenfalls anzupassen sowie über die Fortsetzung bzw. Beendigung der Therapie zu entscheiden.

Oxycodon-HCl-ratiopharm[®] 30 mg/60 mg Retardtabletten

ratiopharm

Alkohol

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

Missbrauch

Im Fall einer missbräuchlichen parenteralen Gabe (Injektion in eine Vene) können die Tablettenbestandteile zur Nekrose lokalen Gewebes und zu Lungengranulomen oder zu anderen schwerwiegenden, potentiell letalen unerwünschten Ereignissen führen.

Potenziell letale Oxycodondosis

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

Hyperalgesie

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.

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-ratiopharm[®] nach sorgfältiger Abwägung von Nutzen und Risiko im Einzelfall festzulegen.

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

Endokrines System

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

Leber- und Gallenerkrankungen

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

Doping

Wettkampfteilnehmer sollten sich darüber im Klaren sein, dass die Einnahme dieses Arzneimittels zu positiven Ergebnissen bei Dopingkontrollen führen kann. Die Anwendung von Oxycodon-HCl-ratiopharm[®] als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

Kinder und Jugendliche

Oxycodon-HCl-ratiopharm[®] wird für die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren aufgrund nicht ausreichender Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit nicht empfohlen.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Saccharose. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Sucrase-Isomaltase-Mangel sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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 andere Opiode, Gabapentinoide wie Pregabalin, Anxiolytika, Hypnotika und Sedativa (einschließlich Benzodiazepine), Antipsychotika, Antidepressiva, Phenotiazine und Alkohol.

Alkohol kann die pharmakodynamischen Wirkungen von Oxycodon verstärken; eine gemeinsame Anwendung sollte daher vermieden werden.

Oxycodon-HCl-ratiopharm[®] 30 mg/60 mg Retardtabletten

ratiopharm

Es ist bekannt, dass Monoaminoxidase (MAO)-Hemmer mit Narkoanalgetika interagieren. MAO-Hemmer induzieren eine zentralnervöse Erregung oder Dämpfung mit hyper- oder hypotensiver Entgleisung (siehe Abschnitt 4.4). Oxycodon sollte bei Patienten, die MAO-Hemmer erhalten oder während der vergangenen zwei Wochen erhalten haben, vorsichtig angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

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

Arzneimittel mit anticholinerger Wirkung (z. B. Psychopharmaka, trizyklische Antidepressiva, Antihistaminika, Antiemetika, Muskelrelaxantien, Arzneimittel bei Morbus Parkinson) können anticholinerge Nebenwirkungen von Oxycodon verstärken wie z. B. Verstopfung, Mundtrockenheit oder Störungen beim Wasserlassen.

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

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

Einige spezifische Beispiele werden im Folgenden genannt:

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

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

Einige spezifische Beispiele werden im Folgenden genannt:

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

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

Klinisch relevante Abweichungen der International Normalised Ratio (INR) in beide Richtungen bei gleichzeitiger Einnahme von Oxycodon und Antikoagulantien vom Cumarin-Typ wurden beobachtet.

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 oder stillenden Patientinnen so weit wie möglich vermieden werden.

Oxycodon-HCl-ratiopharm® 30 mg/60 mg Retardtabletten

ratiopharm

Schwangerschaft

Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Oxycodon bei Schwangeren vor. In Tierversuchen trat Reproduktionstoxizität nur bei maternal toxischen Dosen auf (siehe Abschnitt 5.3).

Neugeborene von Frauen, die während der letzten 3 bis 4 Wochen vor der Entbindung Opiode 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 gestillten Kind eine Sedierung und Atemdepression verursachen. Oxycodon sollte daher nicht bei stillenden Frauen angewendet werden.

Fertilität

Zum Einfluss von Oxycodon auf die Fertilität beim Menschen liegen keine 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 Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Dies ist insbesondere zu Beginn einer Therapie mit Oxycodon, nach Dosiserhöhung oder Präparatewechsel sowie beim Zusammenwirken von Oxycodon mit anderen ZNS-dämpfenden Substanzen zu erwarten.

Bei einer stabilen Therapie ist ein generelles Verbot nicht zwingend erforderlich. Der behandelnde Arzt sollte im Einzelfall entscheiden, ob der Patient aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen darf.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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 Opiode schwere Blutdruckabfälle hervorrufen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nachstehend nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt.

| Systemorganklasse | 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 | | | | Herpes simplex | | |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | | | | Lymphadenopathie | | |
| Erkrankungen des Immunsystems | | | Überempfindlichkeitsreaktionen | | | Anaphylaktische Reak- tionen, anaphylaktoide Reaktionen |
| Endokrine Erkrankungen | | | Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion | | | |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | | Appetitabnahme bis zum Appetitverlust | Dehydratation | Appetitsteigerung | | |
| | | | | | | |

Oxycodon-HCl-ratiopharm[®] 30 mg/60 mg Retardtabletten

ratiopharm

| | | | | | | |
|--|--|---|---|---|--|--|
| Psychiatrische Erkrankungen | | Angstzustände, Verwirrheitszustände, Depressionen, verminderte Aktivität, Unruhe, psychomotorische Hyperaktivität, Nervosität, Schlaflosigkeit, Denkstörungen | Agitiertheit, Affektlabilität, euphorische Stimmung, Wahrnehmungsstörungen (z. B. Halluzinationen, Derealisation), verminderte Libido, Arzneimittel-/Drogenabhängigkeit (siehe Abschnitt 4.4) | | | Aggressionen |
| Erkrankungen des Nervensystems | Somnolenz, Sedierung, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen | Tremor, Lethargie | Amnesie, Konvulsionen (insbesondere bei Personen mit Epilepsie oder Prädisposition zu Krampfanfällen), Konzentrationsstörungen, Migräne, erhöhter Muskeltonus, unwillkürliche Muskelkontraktionen, Hypästhesie, Koordinationsstörungen, Sprechstörungen, Synkope, Parästhesien, Geschmacksstörungen | | | Hyperalgesie |
| Augenerkrankungen | | | Sehstörungen, Miosis, Störung der Tränensekretion | | | |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths | | | Hyperakusis, Hörstörungen, Vertigo | | | |
| Herzerkrankungen | | | Tachykardie, Palpitationen (als Symptom eines Entzugsyndroms) | | | |
| Gefäßerkrankungen | | | Vasodilatation | Erniedrigter Blutdruck, Orthostasesyndrom | | |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | | Dyspnoe, Bronchospasmus | Atemdepression, Dysphonie, Husten, Pharyngitis, Rhinitis | | | Zentrales Schlafapnoe-Syndrom |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Obstipation, Erbrechen, Übelkeit | Abdominalschmerzen, Diarrhoe, Mundtrockenheit, Schluckauf, Dyspepsie | Mundulzerationen, Gingivitis, Stomatitis, Dysphagie, Flatulenz, Aufstoßen, Ileus | Meläna, Zahnerkrankungen, Zahnfleischbluten | | Karies |
| Leber- und Gallenerkrankungen | | | Erhöhung leberspezifischer Enzyme | | | Cholestase, Gallenkolik, Funktionsstörung des Sphinkter Oddi |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | Pruritus | Hautreaktionen/Hautausschlag, in seltenen Fällen gesteigerte Lichtempfindlichkeit, in Einzelfällen exfoliative Dermatitis, Hyperhidrosis | Trockene Haut | Urtikaria | | |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | | Dysurie, Harndrang | Harnretention | Hämaturie | | |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | | | Erektionsstörungen, Hypogonadismus | | | Amenorrhoe |
| Allgemeine Erkrankungen und | | Asthenie, Ermüdung | Schüttelfrost, Arzneimittelentzugssyndrom, Schmerzen (z. B. | Gewichtszu- oder -abnahme, Zellulitis | | Arzneimittelentzugssyndrom bei Neugeborenen |

Oxycodon-HCl-ratiopharm[®] 30 mg/60 mg Retardtabletten

ratiopharm

| | | | | | | |
|--|--|--|---|--|--|--|
| Beschwerden am Verabreichungsort | | | Brustkorbschmerzen), Unwohlsein, Ödeme, periphere Ödeme, Toleranzentwicklung, Durst | | | |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | | | Verletzungen durch Unfälle | | | |

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Arzneimittelabhängigkeit

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

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

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

Therapie

Zunächst müssen freie Atemwege und eine unterstützende oder kontrollierte Beatmung sichergestellt sein.

Bei Überdosierung ist gegebenenfalls die intravenöse Gabe eines Opiatantagonisten (z. B. 0,4-2 mg Naloxon intravenös) angezeigt. Diese Einzeldosis muss je nach klinischem Erfordernis in zwei- bis dreiminütigen Abständen wiederholt werden. Auch die Gabe durch Infusion von 2 mg Naloxon in 500 ml isotonischer Kochsalz- oder 5%iger Glucoselösung (entsprechend 0,004 mg Naloxon/ml) ist möglich.

Dabei soll die Infusionsgeschwindigkeit auf die zuvor verabreichten Bolusinjektionen und die Reaktion des Patienten abgestimmt sein.

Eine Magenspülung kann in Erwägung gezogen werden. Die Gabe von Aktivkohle ist in Erwägung zu ziehen (50 g bei Erwachsenen, 10-15 g bei Kindern), wenn eine erhebliche Menge innerhalb von 1 Stunde eingenommen wurde, vorausgesetzt dass die Atemwege geschützt werden können. Es erscheint plausibel, dass bei der Überdosierung von verzögert freisetzenden Präparaten eine späte Gabe von Aktivkohle von Vorteil ist; 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 Infusionstherapie) sollten, falls erforderlich, bei der Behandlung eines gleichzeitig auftretenden Kreislaufschocks angewendet werden. Bei Herzstillstand oder Arrhythmien kann eine Herzdruckmassage oder Defibrillation erforderlich sein, so wie assistierte Beatmung und Aufrechterhaltung des Wasser- und Elektrolythaushaltes.

Oxycodon-HCl-ratiopharm[®] 30 mg/60 mg Retardtabletten

ratiopharm

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetika; Opioid; Natürliche Opium-Alkaloide
ATC-Code: N02AA05

Wirkmechanismus

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

Endokrines System

Siehe Abschnitt 4.4

Gastrointestinales System

Opioiden 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 durchgeführten Studien mit insgesamt 1.860 Säuglingen und Kindern bestätigt, die nur leichte 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 von 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 sowie anderen vergleichbaren starken Opioiden. Allerdings wird Oxycodon bei Kindern unter 12 Jahren aufgrund nicht ausreichender Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit nicht empfohlen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die relative Bioverfügbarkeit von Oxycodon-HCl-ratiopharm[®] Retardtabletten ist vergleichbar mit schnell freisetzendem Oxycodon, wobei nach Einnahme der Retardtabletten maximale Plasmakonzentrationen nach etwa 3 bis 5 Stunden gegenüber 1 bis 1,5 Stunden auftreten. Spitzenkonzentrationen und Fluktuationen der Konzentrationen von Oxycodon aus der Retardtablette und aus einer schnell freisetzenden Formulierung sind bei 12- bzw. 6-stündiger Gabe bei gleicher Tagesdosis vergleichbar. Die absolute Bioverfügbarkeit von Oxycodon beträgt etwa $\frac{2}{3}$ relativ zur parenteralen Gabe. Nach der Einnahme einer fettreichen Mahlzeit können die Plasmaspitzenkonzentrationen im Vergleich zur Dosierung im Nüchternzustand erhöht sein.

Die Tabletten dürfen nicht zerrieben oder zerkaut eingenommen werden, da es aufgrund der Aufhebung der Retardeigenschaften zu einer schnellen Freisetzung von Oxycodon kommen kann.

Verteilung

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. Die Eliminationshalbwertszeit von Oxycodon aus Retardtabletten beträgt 4-5 Stunden; unter Steady-state-Bedingungen, die im Mittel nach einem Tag erreicht werden.

Oxycodon-HCl-ratiopharm® 30 mg/60 mg Retardtabletten

ratiopharm

Biotransformation

Oxycodon wird im Darm und in der Leber über das Cytochrom-P450-System (CYP3A4 und CYP2D6) 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 lassen den Schluss zu, dass therapeutische Dosierungen von Cimetidin vermutlich keine relevanten Auswirkungen auf die Bildung von Noroxycodon haben. Beim Menschen verringert Chinidin die Bildung von Oxymorphon während die pharmakodynamischen Eigenschaften von Oxycodon weitgehend unverändert bleiben. Der Beitrag der Stoffwechselprodukte zum pharmakodynamischen Gesamteffekt ist unbedeutend.

Elimination:

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

Linearität/Nicht-Linearität:

Die Retardtabletten mit 5 bis 80 mg sind dosisproportional bioäquivalent in Bezug auf die resorbierte Wirkstoffmenge als auch vergleichbar miteinander in Bezug auf die Resorptionsgeschwindigkeit.

Frauen

Frauen haben unter Berücksichtigung des Körpergewichts im Durchschnitt um bis zu 25 % höhere Oxycodon-Plasmakonzentrationen als Männer.

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 Tumorzinzidenz 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.

Oxycodon-HCl-ratiopharm[®] 30 mg/60 mg Retardtabletten

ratiopharm

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Zucker-Stärke-Pellets (Saccharose, Maisstärke)

Hypromellose

Talkum

Ethylcellulose

Hyprolose

Propylenglycol

Carmellose-Natrium (Ph. Eur.)

Mikrokristalline Cellulose

Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Hochdisperses Siliciumdioxid

Filmüberzug:

Poly(vinylalkohol)

Macrogol 3350

Talkum

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)

Oxycodon-HCl-ratiopharm[®] 30 mg Retardtabletten zusätzlich:

Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Kindergesicherte, weiße, opake perforierte PVC/PE/PVDC- Aluminium-Blisterpackung zur Abgabe von Einzeldosen.

Packungsgrößen:

20 x 1, 50 x 1 und 100 x 1 Retardtablette

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH

Graf-Arco-Str. 3

89079 Ulm

Oxycodon-HCl-ratiopharm[®] 30 mg/60 mg Retardtabletten

ratiopharm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Oxycodon-HCl-ratiopharm[®] 30 mg Retardtabletten
86288.00.00

Oxycodon-HCl-ratiopharm[®] 60 mg Retardtabletten
86289.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 24. Januar 2013

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 29. Januar 2018

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel