

Oxycodon-HCl-ratiopharm 5 mg/30 mg/60 mg Retardtabletten

ratiopharm

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Oxycodon-HCl-ratiopharm 5 mg Retardtabletten

Oxycodon-HCl-ratiopharm 30 mg Retardtabletten

Oxycodon-HCl-ratiopharm 60 mg Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Oxycodon-HCl-ratiopharm 5 mg Retardtabletten

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

Oxycodon-HCl-ratiopharm 30 mg Retardtabletten

Jede Retardtablette enthält 30 mg Oxycodonhydrochlorid, entsprechend 27 mg Oxycodon.

Oxycodon-HCl-ratiopharm 60 mg Retardtabletten

Jede Retardtablette enthält 60 mg Oxycodonhydrochlorid, entsprechend 54 mg Oxycodon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Oxycodon-HCl-ratiopharm 5 mg Retardtabletten:

Jede Retardtablette enthält 32 mg Lactose-Monohydrat.

Oxycodon-HCl-ratiopharm 30 mg Retardtabletten:

Jede Retardtablette enthält 63 mg Lactose-Monohydrat.

Oxycodon-HCl-ratiopharm 60 mg Retardtabletten:

Jede Retardtablette enthält 63 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

Oxycodon-HCl-ratiopharm 5 mg Retardtabletten

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

Oxycodon-HCl-ratiopharm 30 mg Retardtabletten

Braune, runde, bikonvexe Tabletten mit einem Durchmesser von 9 mm und der Prägung „OX 30“ auf einer Seite.

Oxycodon-HCl-ratiopharm 60 mg Retardtabletten

Rote, runde, bikonvexe Tabletten mit einem Durchmesser von 9 mm und der Prägung „OX 60“ auf einer Seite.

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:

Oxycodon-HCl-ratiopharm 5 mg/30 mg/60 mg Retardtabletten

ratiopharm

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

Dosistitration und -anpassung

Die Anfangsdosis für opioidnaive Patienten 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.

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

Für Dosierungen, die mit diesen Stärken nicht realisierbar/praktikabel sind, stehen andere Stärken zur Verfügung.

Anhand der Erfahrungen in sorgfältig kontrollierten klinischen Studien entsprechen 10-13 mg Oxycodonhydrochlorid etwa 20 mg Morphinsulfat, jeweils bezogen auf die retardierte Freisetzung.

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.

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 $\frac{1}{6}$ der äquianalgetischen Tagesdosis von Oxycodon-HCl-ratiopharm Retardtabletten betragen. 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, zweimal täglichen Gabe erfolgen.

Nach einer Dosiserhöhung von 10 mg auf 20 mg alle 12 Stunden ist eine Anpassung in Schritten von etwa $\frac{1}{3}$ der Tagesdosis durchzuführen. Das Ziel ist eine patientenspezifische Dosierung, die bei zweimal täglicher Gabe eine adäquate Analgesie mit tolerierbaren Nebenwirkungen und minimaler Bedarfsmedikation so lange ermöglicht, wie eine Schmerztherapie notwendig ist.

Eine einheitliche Verteilung (gleiche Dosis morgens und abends) nach einem festen Zeitschema (alle 12 Stunden) ist 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 auf 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 Nebenwirkungen abgewogen werden.

Dauer der Behandlung

Oxycodon-HCl-ratiopharm Retardtabletten sollten nicht länger als unbedingt notwendig eingenommen werden.

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine Studien zu der Anwendung bei Patienten unter 12 Jahren durchgeführt. Daher darf Oxycodonhydrochlorid bei Patienten unter 12 Jahren nicht angewendet werden.

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung ist bei älteren Patienten im Allgemeinen nicht notwendig.

Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion

Bei diesen Patienten sollte die Behandlung konservativ eingeleitet werden. Die für Erwachsene empfohlene Anfangsdosis sollte um 50 % reduziert werden (zum Beispiel eine tägliche Gesamtdosis von 10 mg oral bei Opioid-naiven Patienten), und bei allen Patienten sollte die Dosis entsprechend der klinischen Situation individuell titriert werden, bis eine ausreichende Schmerzkontrolle erzielt ist.

Risikopatienten

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. Eine Doseinstellung sollte entsprechend der jeweiligen klinischen Situation erfolgen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Oxycodon-HCl-ratiopharm 5 mg/30 mg/60 mg Retardtabletten

ratiopharm

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. *Oxycodon-HCl-ratiopharm Retardtabletten* müssen im Ganzen geschluckt und dürfen nicht zerkaut werden.

Behandlungsziele und Beendigung der Behandlung

Vor Beginn der Behandlung mit *Oxycodon-HCl-ratiopharm* 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).

Hinweise zur Öffnung der kindergesicherten Einzeldosis-Blisterpackung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kinder und Jugendliche

Oxycodon-HCl-ratiopharm Retardtabletten wurden bei Kindern unter 12 Jahren nicht untersucht. Die Sicherheit und Wirksamkeit der Tabletten wurden nicht nachgewiesen und die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren wird daher nicht empfohlen.

Ältere oder geschwächte Patienten

Das größte Risiko eines Opioidüberschusses ist die Atemdepression. Es ist Vorsicht geboten bei älteren oder geschwächten Patienten, bei Patienten mit schwerer Lungen-, Leber- oder Nierenfunktionsstörung, Myxödem, Hypothyreose, Morbus Addison (Nebenniereninsuffizienz), Intoxikationspsychose (z. B. Alkohol), Prostatahypertrophie, Nebennierenrindeninsuffizienz, Alkoholismus, bekannter Opioidabhängigkeit, Delirium tremens, Pankreatitis, Gallenwegserkrankungen, entzündlichen Darmerkrankungen, Gallen- oder Harnleiterkoliken, Hypotonie, Hypovolämie, Zuständen mit erhöhtem Hirndruck wie Kopfverletzungen, Kreislaufregulationsstörungen, Epilepsie oder Anfallsneigung und bei Patienten, die MAO-Hemmer einnehmen.

Patienten, die sich einer abdominalen Operation unterziehen

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.

Leberfunktionsstörung

Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sind engmaschig zu überwachen.

Atemdepression

Die Atemdepression ist das größte Risiko, das von Opioiden ausgeht, und tritt am ehesten bei älteren oder geschwächten Patienten auf. Die atemdepressive Wirkung von Oxycodon kann zu einer erhöhten Kohlendioxidkonzentration im Blut und damit auch im Liquor führen. Bei prädisponierten Patienten können Opiode einen starken Blutdruckabfall verursachen.

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

Die gleichzeitige Anwendung von *Oxycodon-HCl-ratiopharm* 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.

Oxycodon-HCl-ratiopharm 5 mg/30 mg/60 mg Retardtabletten

ratiopharm

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).

Langzeitanwendung, Toleranz und Entzugerscheinungen

Bei chronischer Anwendung kann sich beim Patienten eine Toleranz gegenüber dem Arzneimittel entwickeln, so dass zur Schmerzkontrolle immer höhere Dosen erforderlich werden. Bei Langzeitanwendung des Produkts kann es zu einer physischen Abhängigkeit kommen, und abruptes Absetzen kann ein Entzugssyndrom hervorrufen. Wenn ein Patient keine Therapie mit Oxycodon mehr benötigt, kann ein langsames Ausschleichen der Dosis zur Vermeidung von Entzugssymptomen ratsam sein. Entzugssymptome können Gähnen, Mydriasis, Tränenfluss, Rhinorrhoe, Tremor, Hyperhidrose, Ängstlichkeit, Unruhe, Krämpfe und Schlaflosigkeit umfassen.

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.

Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

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

Die wiederholte Anwendung von *Oxycodon-HCl-ratiopharm* 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* 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.

Präoperative Anwendung

Oxycodon-HCl-ratiopharm Retardtabletten werden nicht zur präoperativen Anwendung oder innerhalb der ersten 12-24 Stunden nach der Operation empfohlen.

Missbräuchliche parenterale venöse Injektion

Im Fall einer missbräuchlichen parenteralen Gabe (Injektion in eine Vene) können die Tablettenbestandteile zu einer Nekrose des lokalen Gewebes, einer Infektion, einem erhöhten Risiko einer Endokarditis und einer Herzklappenverletzung, die tödlich verlaufen kann, einem Lungengranulom oder anderen schwerwiegenden, potenziell letalen Ereignissen führen.

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.

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.

Oxycodon-HCl-ratiopharm 5 mg/30 mg/60 mg Retardtabletten

ratiopharm

Tabletten dürfen nicht zerkaut oder zerstoßen werden

Um die Retardeigenschaften der Tabletten nicht zu zerstören, müssen die Retardtabletten im Ganzen geschluckt werden und dürfen nicht zerteilt, zerkaut oder zerstoßen werden. Die Verabreichung von zerteilten, zerkauten oder zerstoßenen Oxycodon-Retardtabletten führt zu einer schnellen Freisetzung und Resorption einer potenziell letalen Oxycodondosis (siehe Abschnitt 4.9).

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.

Alkohol

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

Doping

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

Sonstige Bestandteile

Oxycodon-HCl-ratiopharm enthält Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Arzneimitteln, die das ZNS beeinflussen, wie andere Opiode, Gabapentinoide wie Pregabalin, Sedativa, Hypnotika, Antidepressiva, Phenothiazine, Neuroleptika, Antipsychotika, Anästhetika, Muskelrelaxanzien, Antihistaminika und Antiemetika, kann es zu einer verstärkten ZNS-dämpfenden Wirkung kommen. MAO-Hemmer können bekanntermaßen mit Opioid-Analgetika 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).

Sedierende Arzneimittel 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).

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

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

Anticholinergika (z. B. Antipsychotika, Antihistaminika, Antiemetika, Antiparkinsonmittel) können die unerwünschten anticholinergen Wirkungen von Oxycodon (wie Obstipation, Mundtrockenheit oder Miktionsstörungen) verstärken.

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

CYP3A4-Inhibitoren wie Makrolidantibiotika (z. B. Clarithromycin, Erythromycin und 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:

Oxycodon-HCl-ratiopharm 5 mg/30 mg/60 mg Retardtabletten

ratiopharm

- 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, Fluoxetin und Chinidin, können zu einer verminderten Clearance von Oxycodon führen, was mit einem Anstieg der Plasmakonzentration von Oxycodon einhergehen kann.

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

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

Es gibt keine Studien, die die Auswirkungen von Oxycodon auf den CYP-katalysierten Metabolismus anderer Arzneimittel untersuchen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Oxycodon bei Schwangeren vor. Neugeborene von Frauen, die während der letzten 3 bis 4 Wochen vor der Entbindung 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 Neugeborenen eine Atemdepression verursachen. Oxycodon sollte daher nicht bei stillenden Frauen angewendet werden.

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

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

Bei stabiler Therapie ist ein generelles Fahrverbot nicht erforderlich. Der behandelnde Arzt muss die individuelle Situation beurteilen.

4.8 Nebenwirkungen

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

Die Nebenwirkungen, die als zumindest möglicherweise behandlungsbedingt angesehen werden, sind nachstehend nach Systemorganklasse und absoluter Häufigkeit aufgeführt.

Oxycodon-HCl-ratiopharm 5 mg/30 mg/60 mg Retardtabletten

ratiopharm

Organklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Lymphadenopathie	
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit		Anaphylaktische Reaktionen
Endokrine Erkrankungen			Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Appetitabnahme	Dehydratation		
Psychiatrische Erkrankungen		Angstzustände, Verwirrheitszustände, Depressionen, Schlaflosigkeit, Nervosität, Denkstörungen, Amnesie, in Einzelfällen Sprachstörungen	Agitiertheit, Affektlabilität, euphorische Stimmung, Halluzinationen, verminderte Libido, Arzneimittel-/Drogenabhängigkeit (siehe Abschnitt 4.4), Depersonalisation, Geschmacksveränderung, Sehstörungen, Hyperakusis		Aggressivität
Erkrankungen des Nervensystems	Somnolenz, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen	Asthenie, Tremor	Amnesie, Konvulsionen, erhöhter Muskeltonus, sowohl erhöhter als auch erniedrigter Muskeltonus, unwillkürliche Muskelkontraktionen, Hypästhesie, Koordinationsstörungen, Unwohlsein, Sprechstörungen, Synkope, Parästhesien, Dysgeusie		Hyperalgesie
Augenerkrankungen			Sehstörungen, Störung der Tränensekretion, Miosis		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Vertigo		
Herzerkrankungen			Tachykardie supraventrikulär, Palpitationen (als Symptom eines Entzugs-syndroms)		
Gefäßerkrankungen			Vasodilatation	Erniedrigter Blutdruck, Orthostasesyndrom	

Oxycodon-HCl-ratiopharm 5 mg/30 mg/60 mg Retardtabletten

ratiopharm

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe, Bronchospasmus	Verstärktes Husten, Pharyngitis, Rhinitis, Stimmveränderungen, Atemdepression		Zentrales Schlafapnoe-Syndrom
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Obstipation, Übelkeit, Erbrechen	Mundtrockenheit, selten begleitet von Durst; gastrointestinale Störungen wie Abdominalschmerzen, Diarrhö, Dyspepsie, Appetitverlust	Mundulzerationen, Gingivitis, Stomatitis, Flatulenz, Dysphagie, Aufstoßen, Ileus	Zahnfleischbluten, Appetitsteigerung, Teerstuhl, Zahnverfärbung	Karies
Leber- und Gallenerkrankungen			Erhöhung leberspezifischer Enzyme		Cholestase, Gallenkolik, Funktionsstörung des Sphinkter Oddi
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Pruritus	Hautveränderungen einschließlich Ausschlag, in seltenen Fällen gesteigerte Lichtempfindlichkeit, in Einzelfällen Urtikaria oder exfoliative Dermatitis, Hyperhidrose	Trockene Haut	Herpes simplex, Urtikaria	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Miktionsstörungen (erhöhter Harndrang)	Harnretention	Hämaturie	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Verminderte Libido, Erektionsstörungen		Amenorrhoe
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Schwitzen, Schwächezustände	Versehentliche Verletzungen, Schmerzen (z. B. Brustkorbschmerzen), Ödeme, Migräne, körperliche Abhängigkeit mit Entzugserscheinungen; Arzneimitteltoleeranz, Schüttelfrost, Unwohlsein, periphere Ödeme, Durst	Gewichtsveränderungen (Zu- oder Abnahme), Zellulitis	Arzneimittelentzugssyndrom bei Neugeborenen

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Arzneimittelabhängigkeit

Die wiederholte Anwendung von *Oxycodon-HCl-ratiopharm* 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).

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.

Oxycodon-HCl-ratiopharm 5 mg/30 mg/60 mg Retardtabletten

ratiopharm

4.9 Überdosierung

Symptome

Miosis, Atemdepression, Somnolenz, verminderte Spannung der Skelettmuskulatur, Abfall des Blutdrucks und toxische Leukenzephalopathie wurden bei Überdosierung von Oxycodon beobachtet. In schweren Fällen kann es zu Kreislaufversagen, Stupor, Koma, Bradykardie, nicht-kardiogenem Lungenödem, Hypotonie und Tod kommen; bei missbräuchlicher Anwendung hoher Dosen starker Opioide 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 einer Stunde eingenommen wurde, vorausgesetzt dass die Atemwege geschützt werden können. Es erscheint plausibel, dass bei der Überdosierung von verzögert freisetzungsfähigen 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.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: 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 dass vermehrt Nebenwirkungen auftreten.

Andere pharmakologische Wirkungen

In-vitro- und Tierstudien weisen darauf hin, dass natürliche Opioide wie Morphin verschiedene Wirkungen auf Komponenten des Immunsystems haben; die klinische Bedeutung dieser Ergebnisse ist unbekannt. Ob Oxycodon, ein halbsynthetisches Opioid, ähnliche immunologische Wirkungen wie Morphin hat, ist unbekannt.

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 Stunden gegenüber 1 bis 1,5 Stunden auftreten. Spitzenkonzentrationen und Fluktuationen der Konzentrationen von Oxycodon aus der Retardtablette und aus einer schnell freisetzungsfähigen Formulierung sind bei 12- bzw. 6-stündiger Gabe bei gleicher Tagesdosis vergleichbar.

Eine fettreiche Mahlzeit vor der Einnahme verändert weder die Maximalkonzentration noch das Ausmaß der Resorption von Oxycodon.

Die Tabletten dürfen nicht zerstoßen, zerteilt oder zerkaut eingenommen werden, da es aufgrund der Aufhebung der Retardeigenschaften zu einer schnellen Freisetzung von Oxycodon und Resorption einer potenziell tödlichen Oxycodondosis kommen kann.

Verteilung

Die absolute Bioverfügbarkeit von Oxycodon beträgt etwa 2/3 relativ zur 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.

Oxycodon-HCl-ratiopharm 5 mg/30 mg/60 mg Retardtabletten

ratiopharm

Biotransformation

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 hat eine analgetische Wirkung, ist jedoch in geringen Konzentrationen im Plasma vorhanden und trägt vermutlich nicht zur pharmakologischen Wirkung von Oxycodon bei.

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 sind dosisproportional bioäquivalent in Bezug auf die resorbierte Wirkstoffmenge als auch vergleichbar miteinander in Bezug auf die Resorptionsgeschwindigkeit.

Ältere Patienten

Die Plasmakonzentration von Oxycodon ist bei älteren Personen im Vergleich zu jungen Personen um 15 % höher.

Geschlecht

Weibliche Personen haben, auf körperegewichtsbereinigter Basis, im Durchschnitt bis zu 25 % höhere Oxycodon-Plasmakonzentrationen als männliche Personen. Der Grund für diesen Unterschied ist unbekannt.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter, mittlerer und schwerer Nierenfunktionsstörung waren die Plasmakonzentrationen im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion um das 1,1-, 1,4- bzw. 1,7-Fache erhöht. Die AUC war im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion im Durchschnitt um das 1,5-, 1,7- bzw. 2,3-Fache erhöht. Die Eliminationshalbwertszeit für Oxycodon stieg im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion um das 1,5-, 1,2- bzw. 1,4-Fache.

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter, mittlerer und schwerer Leberfunktionsstörung waren die Plasmakonzentrationen im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion um das 1,2-, 2,0- bzw. 1,9-Fache erhöht. Die AUC war im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion im Durchschnitt um das 1,4-, 3,2- bzw. 3,2-Fache erhöht. Die Eliminationshalbwertszeit von Oxycodon war im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion um das 1,1-, 1,8- bzw. 1,8-Fache erhöht.

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 nicht zu Missbildungen bei Ratten in Dosierungen bis zu 8 mg/kg Körpergewicht, oder bei Kaninchen in Dosierungen von 125 mg/kg Körpergewicht. Allerdings zeigte sich bei Kaninchen, wenn einzelne Foeten bei der statistischen Evaluation berücksichtigt wurden, eine dosisabhängige Zunahme von Entwicklungsstörungen (gesteigerte Inzidenzen von 27 präsakralen Wirbeln, zusätzliche Rippenpaare). Wenn diese Parameter unter Betrachtung ganzer Würfe statistisch ausgewertet wurden, war nur die Inzidenz an 27 präsakralen Wirbeln erhöht und dies nur in der 125 mg/kg Gruppe (eine Dosierung, die bei den trächtigen Tieren schwere pharmakotoxische Wirkungen hervorrief). In einer Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung bei Ratten waren die F1-Körpergewichte bei 6 mg/kg/Tag niedriger im Vergleich zu den Körpergewichten der Kontrollgruppe bei Dosierungen, die das mütterliche Körpergewicht und die Nahrungsaufnahme verringerten (NOAEL 2 mg/kg Körpergewicht). Es gab weder Auswirkungen auf physikalische, reflektorische und sensorische Entwicklungsparameter noch auf Verhaltens- und Reproduktionsindizes.

In einer Studie zur peri- und postnatalen Entwicklung bei Ratten waren das Körpergewicht und die Nahrungsaufnahme der Mutter im Vergleich zur Kontrollgruppe bei Dosen von ≥ 2 mg/kg/Tag reduziert. Das Körpergewicht der F1-Generation von mütterlichen Ratten in der Dosierungsgruppe von 6 mg/kg/Tag war niedriger. Es gab keine Auswirkungen auf physische, reflexologische oder sensorische Entwicklungsparameter oder auf Verhaltens- und Reproduktionsindizes bei den F1-Jungtieren (der NOEL für F1-Jungtiere lag bei 2 mg/kg/Tag, basierend auf den Auswirkungen auf das Körpergewicht, die bei 6 mg/kg/Tag beobachtet wurden). Bei keiner Dosis in der Studie wurden Auswirkungen auf die F2-Generation festgestellt.

Kanzerogenität

Langzeitstudien zur Kanzerogenität wurden nicht durchgeführt.

Mutagenität

Die Ergebnisse von *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien weisen darauf hin, dass das genotoxische Risiko von Oxycodon für den Menschen bei den systemischen Oxycodon-Konzentrationen, die therapeutisch erreicht werden, minimal oder nicht vorhanden ist.

Oxycodon-HCl-ratiopharm 5 mg/30 mg/60 mg Retardtabletten

ratiopharm

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat

Hypromellose (E 464)

Povidon K30 (E 1201)

Stearinsäure (Ph.Eur.) (E 570)

Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich] (E 572)

Hochdisperses Siliciumdioxid (E 551)

Filmüberzug

5 mg:

Poly(vinylalkohol) (E 1203)

Titandioxid (E 171)

Macrogol 3350 (E 1521)

Talkum (E 553b)

Indigocarmin-Aluminiumsalz (E 132)

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

30 mg:

Poly(vinylalkohol) (E 1203)

Macrogol 3350 (E 1521)

Talkum (E 553b)

Eisen(III)-oxid (E 172)

Eisen(II, III)-oxid (E 172)

Indigocarmin-Aluminiumsalz (E 132)

60 mg:

Poly(vinylalkohol) (E 1203)

Macrogol 3350 (E 1521)

Talkum (E 553b)

Eisen(III)-oxid (E 172)

Carmin (E 120)

Eisen(II, III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Kindergesicherte Einzeldosis-Blisterpackungen (PVC/Al/PET/Papier) in Umkartons.

Packungsgrößen:

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

Blisterpackungen (PVC/Al) in Umkartons.

Packungsgrößen:

20, 50 und 100 Retardtabletten

Oxycodon-HCl-ratiopharm 5 mg/30 mg/60 mg Retardtabletten

ratiopharm

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

Hinweise für den Gebrauch der kindergesicherten Einzeldosis-Blisterpackungen:

1. Die Tablette nicht direkt aus der Tasche drücken
2. Eine Blisterzelle vom Streifen entlang der Perforation abtrennen
3. Die Schutzfolie vorsichtig abziehen, um die Tasche zu öffnen

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Oxycodon-HCl-ratiopharm 5 mg Retardtabletten
7007128.00.00

Oxycodon-HCl-ratiopharm 30 mg Retardtabletten
7007129.00.00

Oxycodon-HCl-ratiopharm 60 mg Retardtabletten
7007130.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 6. Juni 2023

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig
Betäubungsmittel