Oxycodon-HCl-ratiopharm 40 mg-Retardtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Eine Retardtablette enthält maximal 12 mg Saccharose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Retardtablette.

Oxycodon-HCl ratiopharm 20 mg-Retardtabletten

Pinkfarbene, bikonvexe, oblonge Retardtabletten mit einer Bruchkerbe auf beiden Seiten.

Oxycodon-HCl ratiopharm 40 mg-Retardtabletten

Orangefarbene, bikonvexe, oblonge Retardtabletten mit einer Bruchkerbe auf beiden Seiten.

Oxycodon-HCl ratiopharm 80 mg-Retardtabletten

Gelbe, 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.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

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

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

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

Entsprechend gut kontrollierten klinischen Studien entsprechen 10 – 13 mg Oxycodonhydrochlorid ca. 20 mg Morphinsulfat, jeweils bezogen auf die retardierte Formulierung.

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

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

Nach einer Dosiserhöhung von 10 mg auf 20 mg alle 12 Stunden sollten weitere Dosiserhöhungen in Schritten von jeweils etwa einem Drittel der Tagesdosis erfolgen. Das Ziel ist eine patientenspezifische Dosierung, die - bei 2-mal täglicher Gabe - eine adäquate Schmerzlinderung mit tolerablen Nebenwirkungen und so gering wie möglicher Bedarfsmedikation erlaubt, solange die Schmerztherapie notwendig ist.

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

Grundsätzlich sollte die geringste analgetisch wirksame Dosis ausgewählt werden.

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

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

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

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

Die Retardtabletten sollen mit einer ausreichenden Menge Flüssigkeit eingenommen werden; dies kann zu einer Mahlzeit oder unabhängig davon erfolgen.
Die Tabletten können in zwei Hälften geteilt werden. Oxycodonhydrochlorid Retardtabletten müssen unzerkaut geschluckt werden.

Dauer der Behandlung

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

Absetzen der Behandlung

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

Kinder

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

Ältere Patienten

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

Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion

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

Risikopatienten

Risikopatienten, wie z. B. Patienten mit geringem Körpergewicht oder niedriger Metabolisierungsrate, sollten initial nur die halbe empfohlenen Dosis (Erwachsene) erhalten insbesondere, wenn sie zuvor noch nicht mit Opioiden behandelt wurden. Daher kann die hier empfohlene niedrigste Dosierung (10 mg) als Anfangsdosierung ungeeignet sein.
Die Dosistitration sollte stets der individuellen klinischen Situation des Patienten angepasst werden.

4.3 Gegenanzeigen

– Überempfindlichkeit gegen Oxycodon oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Oxycodon darf nicht in Situationen verwendet werden, in denen Opioide kontraindiziert sind:
– Schwere Atemdepression mit Hypoxie und/oder Hyperkapnie.
– Schwere chronisch-obstruktive Lungenerkrankung.
– Cor pulmonale.
– Schweres Asthma bronchiale.
– Paralytischer Ileus.
– Akutes Abdomen, verzögerte Magenentleerung.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Operationen

Wie alle Opioidpräparate sollten Oxycodonprodukte nach Bauchoperationen vorsichtig angewendet werden, da Opioide bekanntlich die Darmmotilität beeinträchtigen. Eine Anwendung sollte erst erfolgen, nachdem sich der Arzt vom Vorliegen einer normalen Darmfunktion überzeugt hat.
Eine Anwendung von Oxycodon vor oder innerhalb der ersten 12-24 Stunden nach einer Operation wird nicht empfohlen.

Leberfunktionsstörung

Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion müssen sorgfältig überwacht werden.

Beeinträchtigung der Lungen- und Herzfunktion
Das größte Risiko der Opioide ist die Atemdepression, wovon am häufigsten ältere oder geschwächte Patienten betroffen sind. Die atemdepressive Wirkung von Oxycodon kann die Kohlendioxid-Konzentrationen im Blut und dadurch auch im Liquor erhöhen.
Bei entsprechend disponierten Patienten können Opioide einen schweren Blutdruckabfall auslösen.
Toleranzentwicklung und Abhängigkeit
Bei chronischer Anwendung kann sich beim Patienten eine Toleranz gegenüber dem Arzneimittel entwickeln, so dass zur Schmerzkontrolle immer höhere Dosen erforderlich werden. Bei Langzeitanwendung des Produkts kann es zu einer physischen Abhängigkeit kommen, und abruptes Absetzen kann ein Entzugssyndrom hervorrufen. Wenn ein Patient keine Therapie mit Oxycodon mehr benötigt, kann ein langsames Ausschleichen der Dosis zur Vermeidung von Entzugssymptomen ratsam sein. Entzugssymptome können Gähnen, Mydriasis, Tränenfluss, Rhinorrhoe, Tremor, Hyperhidrose, Ängstlichkeit, Unruhe, Krämpfe und Schlaflosigkeit umfassen.
In sehr seltenen Fällen kann eine Hyperalgesie auftreten, die auf eine weitere Erhöhung der Oxycodondosis nicht anspricht, insbesondere bei hohen Dosen. Eine Reduktion der Oxycodondosis oder eine Umstellung auf ein anderes Opioid kann erforderlich sein.
Oxycodon besitzt ein primäres Abhängigkeitspotenzial. Oxycodon besitzt ein ähnliches Missbrauchsprofil wie andere starke Opioidagonisten. Oxycodon kann von Personen mit latenter oder manifester Suchterkrankung bewusst missbraucht werden. Opioidanalgetika einschließlich Oxycodon können zu einer psychischen Abhängigkeit (Sucht) führen. Wird es allerdings bei Patienten mit chronischen Schmerzen weisungsgemäß eingesetzt, ist das Risiko eine körperliche oder seelische Abhängigkeit zu entwickeln deutlich vermindert bzw. muss differenziert beurteilt werden. Es liegen keine Daten zur tatsächlichen Inzidenz seelischer Abhängigkeit bei Patienten mit chronischen Schmerzen vor.
Bei Patienten mit anamnestisch bekanntem Alkohol- oder Drogenmissbrauch muss das Arzneimittel mit besonderer Vorsicht verordnet werden.
Missbrauch
Bei missbräuchlicher parenteraler bzw. intravenöser Injektion kann es durch Tablettenbestandteile (insbesondere Talkum) zu lokalen Gewebsnekrosen, Lungengranulomen oder anderen schweren unerwünschten, potenziell tödlichen Ereignissen kommen.
Um die Retardeigenschaften der Tabletten nicht zu beeinträchtigen, dürfen die Retardtabletten nicht zerkaut oder zerstoßen werden. Die Verabreichung zerkauter oder zerstoßener Tabletten führt zu einer beschleunigten Freisetzung und Resorption einer potenziell letalen Dosis von Oxycodon (siehe Abschnitt 4.9).
Alkohol
Bei gleichzeitiger Einnahme von Alkohol und Oxycodon können vermehrt Nebenwirkungen von Oxycodon auftreten.
Doping
Die Anwendung von Oxycodon kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von Oxycodon als Dopingmittel kann ein Gesundheitsrisiko darstellen.
Kinder
Oxycodon wurden bei Kindern unter 12 Jahren nicht untersucht. Sicherheit und Wirksamkeit wurden nicht nachgewiesen, so dass die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren nicht empfohlen werden kann.
Sonstige Bestandteile
Dieses Arzneimittel enthält Saccharose. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose- Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Oxycodon-HCl ratiopharm Retardtabletten nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen
Es kann zu einer verstärkten ZNS-dämpfenden Wirkung kommen, wenn gleichzeitig eine Behandlung mit Arzneimitteln erfolgt, die eine Wirkung auf das ZNS besitzen. Hierzu zählen andere Opioide, Sedativa, Hypnotika, Antidepressiva, Phenothiazine, Neuroleptika, Anästhetika, Muskelrelaxantien, Antihistaminika, Antiemetika.
Es ist bekannt, dass Monoaminoxidase (MAO)-Hemmer mit Narkoanalgetika interagieren. MAO-Hemmer induzieren eine zentralnervöse Erregung oder Dämpfung mit hyper- oder hypotensiver Entgleisung (siehe Abschnitt 4.4). Oxycodon sollte bei Patienten, die MAO- Hemmer erhalten oder während der vergangenen zwei Wochen erhalten haben, vorsichtig angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).
Alkohol kann die pharmakodynamischen Effekte von Oxycodonhydrochlorid verstärken; die gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden.
Anticholinerg wirkende Arzneimittel (z. B. Neuroleptika, Antihistaminika, Antiemetika, Mittel gegen die Parkinson-Krankheit) können die anticholinergen Nebenwirkungen von Oxycodon verstärken (z. B. Obstipation, Mundtrockenheit oder Miktionsstörungen).
Oxycodon wird vorwiegend über CYP3A4 metabolisiert, unter Mitwirkung von CYP2D6. Die Aktivität dieser Stoffwechselwege kann durch verschiedene gleichzeitig angewendete Arzneimittel oder Nahrungsbestandteile gehemmt oder induziert werden.
CYP3A4-Inhibitoren wie Makrolidantibiotika (z. B. Clarithromycin, Erythromycin und 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 betrugen 400 mg) zu einer Erhöhung der AUC von oralem Oxycodon. Im Mittel war die AUC um etwa das 3,6- Fache erhöht (Spanne 2,7–5,6).
- Telithromycin, ein CYP3A4-Inhibitor, führte nach oraler Gabe in einer Dosis von 800 mg über vier Tage zu einer Erhöhung der AUC von oralem Oxycodon. Im Mittel war die AUC um etwa das 1,8-Fache erhöht (Spanne 1,3–2,3).
- Grapefruitsaft, ein CYP3A4-Inhibitor, führte in einer Menge von 200 ml dreimal täglich über fünf Tage zu einer Erhöhung der AUC von oralem Oxycodon. Im Mittel war die AUC um etwa das 1,7-Fache erhöht (Spanne 1,1–2,1).

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

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

Arzneimittel, die die CYP2D6-Aktivität hemmen, wie Paroxetin und Chinidin, können zu einer verminderten Clearance von Oxycodon führen, was mit einem Anstieg der Plasmakonzentration von Oxycodon einhergehen kann.
Der Einfluss anderer relevanter Isoenzyminhibitoren auf die Metabolisierung von Oxycodon ist nicht bekannt. Mögliche Wechselwirkungen sollten berücksichtigt werden.
Bei gleichzeitiger Verabreichung von Oxycodon und Antikoagulantien vom Kumarin-Typ wurden klinisch relevante Abweichungen der International Normalized Ratio (INR) in beide Richtungen beobachtet.
Es wurden keine Studien dazu durchgeführt, welchen Einfluss Oxycodon auf die CYP katalysierte Metabolisierung anderer Arzneimittel hat.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

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

Oxycodon kann Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.
Unter einer stabilen Therapieeinstellung ist ein generelles Fahrverbot allerdings nicht zwingend notwendig. Der behandelnde Arzt muss die Situation individuell beurteilen.

4.8 Nebenwirkungen

Oxycodon kann Atemdepression, Miosis, Bronchospasmen und Spasmen der glatten Muskulatur sowie eine Dämpfung des Hustenreflexes bewirken.
Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen sind Nausea und Obstipation; dies betrifft etwa 25 - 30 % der Patienten.
Atemdepression ist, wie bei anderen Opioiden auch, die schwerwiegendste Nebenwirkung.
Nebenwirkungen, die zumindest als potentiell durch die Behandlung bedingt anzusehen sind, werden im Folgenden aufgelistet, geordnet nach Systemorganklassen und absoluter Häufigkeit. Folgende Häufigkeitsangaben werden zugrunde gelegt:
sehr häufig ≥ 1/10

häufig ≥ 1/100 bis < 1/10
gelegentlich ≥ 1/1000 bis < 1/100
selten ≥ 1/10.000 bis < 1/1000
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

Erkrankungen des Immunsystems
Gelegentlich: Überempfindlichkeit
Nicht bekannt: anaphylaktische Reaktionen

Endokrine Erkrankungen
Gelegentlich: Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Häufig: Appetitlosigkeit bis hin zur Anorexie
Gelegentlich: Dehydratation
Selten: vermehrter Appetit

Psychiatrische Erkrankungen
Häufig: verschiedene psychische Nebenwirkungen einschließlich Stimmungsänderungen (z. B. Angstzustände, Depression), Veränderungen des Aktivitätsgrades (vorwiegend Dämpfung, z. T. in Verbindung mit Lethargie; bisweilen Zunahme mit Nervosität und Schlaflosigkeit) sowie Veränderungen der kognitiven Funktionen (abnorme Denkinhalte, Verwirrtheit)
Gelegentlich: Wahrnehmungsstörungen wie Depersonalisation, Halluzinationen, verminderte Libido, Agitiertheit, Affektlabilität, euphorische Stimmung, Arzneimittelabhängigkeit (siehe Abschnitt 4.4)
Nicht bekannt: Aggressivität

Erkrankungen des Nervensystems
Sehr häufig: Sedierung (einschließlich Somnolenz und Bewusstseinstrübung); Schwindel; Kopfschmerzen.
Häufig: Tremor
Gelegentlich: Sowohl erhöhter als auch verminderter Muskeltonus, unwillkürliche Muskelkontraktionen, Krampfanfälle, insbesondere bei Personen mit Epilepsie oder Neigung zu Krampfanfällen, Hypästhesie, Sprachstörungen, Synkope, Parästhesie, Koordinationsstörungen, Dysgeusie, Amnesie
Nicht bekannt: Hyperalgesie

Augenerkrankungen
Gelegentlich: Störungen des Tränenflusses, Miosis, Sehstörungen

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths
Gelegentlich: Hyperakusis, Vertigo

Herzerkrankungen
Gelegentlich: supraventrikuläre Tachykardie, Palpitationen (in Verbindung mit einem Entzugssyndrom)

Gefäßerkrankungen
Gelegentlich: Vasodilatation
Selten: Hypotonie, orthostatische Hypotonie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
Häufig: Dyspnoe, Bronchospasmus
Gelegentlich: Atemdepression, vermehrter Hustenreiz, Pharyngitis, Rhinitis, Stimmveränderungen

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

Leber- und Gallenerkrankungen
Gelegentlich: Anstieg der Leberenzyme
Nicht bekannt: Cholestase, Gallenkoliken

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Sehr häufig: Juckreiz
Häufig: Hautreaktionen einschließlich Hautausschlag, in seltenen Fällen gesteigerte Lichtempfindlichkeit, in Einzelfällen exfoliative Dermatitis, Hyperhidrose
Gelegentlich: trockene Haut
Selten: Urtikaria

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Selten: Muskelspasmen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: vermehrter Harndrang
Gelegentlich: Harnverhalt
Selten: Hämaturie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse
Gelegentlich: erektile Dysfunktion
Nicht bekannt: Amenorrhoe
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Häufig: Schwächezustände
Gelegentlich: Schüttelfrost, Schmerzen (z. B. Schmerzen im Brustkorb), Ödeme, periphere Ödeme, Migräne, Arzneimittelentzugssyndrom, Arzneimitteltoleranz, Malaise, Durst
Selten: Gewichtsveränderungen (Zu- oder Abnahme), Cellulitis
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen
Gelegentlich: versehentliche Verletzungen

4.9 Überdosierung

Symptome
Miosis, Atemdepression, Somnolenz, verminderter Skelettmuskeltonus und Blutdruckabfall. In schweren Fällen kann es zu Kreislaufkollaps, Stupor, Koma, Bradykardie und nicht-kardiogenem Lungenödem kommen; der Missbrauch stark wirksamer Opioide wie Oxycodon kann tödlich verlaufen.
Therapie
Das Freimachen und Freihalten der Atemwege sowie eine Überwachung bzw. gegebenenfalls Unterstützung der Atmung muss vorrangig beachtet werden.
Bei Überdosierung kann die intravenöse Gabe eines Opiat-Antagonisten (z.B. 0,4 – 2 mg Naloxon intravenös) angezeigt sein. Einzeldosen müssen wiederholt alle 2 – 3 Minuten gegeben werden, abhängig von der klinischen Situation. Eine Infusion von 2 mg Naloxon in 500 ml isotoner Kochsalzlösung oder 5%-iger Glucoselösung (entsprechend 0,004 mg Naloxon/ml) ist ebenfalls möglich. Die Infusionsrate sollte sich an der zunächst verabreichten Bolusinjektion und dem Ansprechen des Patienten orientieren.
Eine Magenspülung kann in Erwägung gezogen werden.
Wurden große Mengen eingenommen, ist innerhalb der ersten Stunde danach der Einsatz von Aktivkohle (50 g bei Erwachsenen, 10 –15 g bei Kindern) in Betracht zu ziehen; vorauszusetzen ist der Schutz der Atemwege. Bei Retardpräparaten kann die Anwendung von Aktivkohle auch noch zu einem späteren Zeitpunkt sinnvoll sein; allerdings gibt es hierfür keine Belege.
Um die Ausscheidung zu beschleunigen kann ein geeignetes Laxans (z.B. eine Lösung auf PEG-Basis) hilfreich sein.
Tritt begleitend ein Kreislaufschock ein, sind gegebenenfalls unterstützende Maßnahmen erforderlich (künstliche Beatmung, Sauerstoffzufuhr, Gabe von Vasopressoren und Infusionsbehandlung). Bei Herzstillstand oder Herzrhythmusstörungen kann Herzmassage oder Defibrillation angezeigt sein. Falls notwendig, muss Unterstützung der Atmung und Stabilisierung des Wasser- und Elektrolythaushaltes erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Natürliche Opiumalkaloide
ATC-Code: N02A A05
Oxycodon weist eine Affinität zu kappa-, my- und delta-Opioidrezeptoren in Gehirn und Rückenmark 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.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Die relative Bioverfügbarkeit von Oxycodonhydrochlorid Retardtabletten ist mit derjenigen von schnell freisetzendem Oxycodon vergleichbar, wobei nach Einnahme der Retardtabletten maximale Plasmakonzentrationen nach ca. 4,5 bis 7 Stunden erreicht werden (gegenüber 1 bis 1,5 Stunden unretradiert). Sowohl Plasmaspitzenkonzentrationen als auch Konzentrationsschwankungen des Oxycodon sind bei den Retardtabletten und den schnell freisetzenden Formulierungen vergleichbar, wenn gleiche Tagesdosen in 12- bzw. 6-stündigen Abständen gegeben werden.
Die maximale Plasmakonzentration und das Ausmaß der Resorption von Oxycodon werden durch eine fettreiche Mahlzeit vor der Einnahme der Tabletten nicht beeinflusst.
Die Tabletten dürfen nicht zerstoßen oder gekaut werden, da dies zu einer schnelleren Freisetzung von Oxycodon aufgrund der Störung der Retardeigenschaften der Tabletten führt.
Verteilung
Die absolute Bioverfügbarkeit von oral appliziertem Oxycodon beträgt ca. zwei Drittel gegenüber parenteraler Gabe. Unter Steady-State-Bedingungen betragen das Verteilungsvolumen von Oxycodon 2,6 l/kg, die Plasmaeiweißbindung 38 – 45%, die Eliminationshalbwertszeit 4 bis 6 Stunden und die Plasmaclearance

0,8 l/min. Die Eliminationshalbwertszeit von Oxycodon aus den Retardtabletten beträgt unter Steady-State-Bedingungen, die im Mittel nach einem Tag erreicht werden, 4 – 5 Stunden.

Biotransformation

Oxycodon wird im Darm und in der Leber über das Cytochrom-P450-System zu Noroxycodon und Oxymorphon sowie zu mehreren Glucuronidkonjugaten verstoffwechselt. In-vitro-Studien deuten darauf hin, dass Cimetidin in therapeutischen Dosen die Bildung von Noroxycodon wahrscheinlich nicht nennenswert beeinflusst. Chinidin vermindert beim Menschen die Bildung von Oxymorphon, wobei die pharmakodynamischen Eigenschaften von Oxycodon hiervon weitgehend unbeeinflusst bleiben. Der Beitrag der Metabolite zum pharmakodynamischen Gesamteffekt ist unbedeutend.

Elimination

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

Linearität

Die Retardtabletten zu 20 mg, 40 mg und 80 mg sind im Hinblick auf die resorbierte Wirkstoffmenge dosisproportional bioäquivalent und zeigen eine vergleichbare Resorptionsrate.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Oxycodon zeigte bei männlichen und weiblichen Ratten in Dosierungen bis 8 mg/kg KG keine Effekte auf die Fertilität und die frühe embryonale Entwicklung. Dosierungen bei Ratten bis 8 mg/kg KG und bei Kaninchen bis 125 mg/kg KG induzierten keine Fehlbildungen. Allerdings wurde bei Kaninchen eine dosisabhängige Zunahme von fetalen Variationen beobachtet, wenn in die statistische Auswertung lediglich die Befunde der einzelnen Feten einbezogen wurden (erhöhte Inzidenz von 27 präsakralen Wirbeln, zusätzlichen Rippenpaaren). Wenn diese Parameter unter Berücksichtigung der Wurfgröße statistisch ausgewertet wurden, war nur die Inzidenz von 27 präsakralen Wirbeln erhöht und dies lediglich in der 125 mg/kg KG-Gruppe, einem Dosierungsbereich der deutliche pharmakotoxische Effekte bei den Muttertieren verursachte. In einer Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung bei Ratten waren die Körpergewichte der F1 – Generation nach Gabe von 6 mg/kg KG, einer Dosierung bei welcher das Körpergewicht der Muttertiere und deren Nahrungsaufnahme vermindert war, geringer verglichen mit den Körpergewichten der Kontrollgruppe (NOAEL 2 mg/kg KG). Es gab weder Effekte auf die physischen oder sensorischen Entwicklungsparameter sowie auf die Reflexentwicklung noch gab es Anzeichen auf Verhaltensänderungen oder auf eine Beeinträchtigung der Reproduktion.

Oxycodon zeigte klastogenes Potential bei in-vitro Versuchen. Vergleichbare Effekte konnten allerdings in-vivo auch bei toxischen Dosen nicht beobachtet

Langzeitstudien zur Kanzerogenität wurden nicht durchgeführt.

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 ratiopharm 20 mg Retardtabletten

Hypromellose
Talkum
Macrogol 6000
Titandioxid (E 171)
Eisenoxid, rot (E 172).

Oxycodon-HCl ratiopharm 40 mg Retardtabletten

Hypromellose
Talkum
Macrogol 6000
Titandioxid (E 171)
Eisenoxid
gelb (E 172)
Eisenoxid, rot (E 172).

Oxycodon-HCl ratiopharm 80 mg Retardtabletten

Hypromellose
Talkum
Macrogol 6000
Titandioxid (E 171)
Eisenoxid, gelb (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

Packungsgrößen:

10, 20, 30, 50, 100 Retardtabletten.
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 Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Albert-Schweitzer-Gasse 3
A-1140 Wien
e-mail: info@ratiopharm.at

8. Zulassungsnummer

1–27780

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

22. Dezember 2008 / 21. Dezember 2011

10. Stand der Information

Februar 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Suchtgift, Abgabe auf Suchtgiftrezept, apothekenpflichtig.