

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Oxycodonhydrochlorid G.L. 10 mg Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Retardtablette enthält 10 mg Oxycodonhydrochlorid entsprechend 8,97 mg Oxycodon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Sojalecithin: 0,210 mg pro Retardtablette

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

Durchmesser: 7,1 mm
Dicke: 3,4 mm

Weißer, runde und bikonvexe filmüberzogene Retardtabletten.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Oxycodonhydrochlorid G.L. wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und älter) zur Behandlung von starken Schmerzen, die nur mit Opioid-Analgetika angemessen behandelt werden können.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung ist abhängig von der Schmerzintensität und der individuellen Empfindlichkeit des Patienten gegenüber der Behandlung.

Für Dosierungen, die mit dieser Stärke nicht realisierbar/praktikabel sind, stehen andere Stärken dieses Arzneimittels zur Verfügung.

Es gelten folgende allgemeine Dosierungsempfehlungen:

Erwachsene und Jugendliche (über 12 Jahre)

Dosistitration und Dosiseinstellung

Die Anfangsdosis für nicht-opioidgewöhnte Patienten beträgt üblicherweise 10 mg Oxycodonhydrochlorid alle 12 Stunden. Für einige Patienten könnte eine Anfangsdosis von 5 mg geeigneter sein, um die Häufigkeit von Nebenwirkungen zu reduzieren.

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

Umstellung von Morphium auf Oxycodon

Die Variabilität zwischen den Patienten erfordert, dass jeder Patient sorgfältig auf die für ihn geeignete Dosis eingestellt wird. Zu Beginn der Umstellung kann eine Dosis empfehlenswert sein, die niedriger als das

Dosis-Äquivalent ist. Patienten, die vor der Oxycodontherapie orales Morphium erhalten haben, sollten ihre tägliche Dosis auf der Grundlage des folgenden Verhältnisses erhalten: 10 mg orales Oxycodon entspricht 20 mg oralem Morphium.

Aufgrund individueller Unterschiede in der Empfindlichkeit der Patienten für verschiedene Opioide wird empfohlen, die Behandlung nach Umstellung von anderen Opioiden auf Oxycodonhydrochlorid G.L. mit 50 bis 75 % der errechneten Oxycodon-Dosis zu beginnen.

Einige Patienten, die Oxycodonhydrochlorid G.L. nach einem festen Zeitschema erhalten, benötigen schnell freisetzende Analgetika als Bedarfsmedikation zur Kontrolle von Durchbruchschmerzen. Es existieren mehrere Möglichkeiten zur Behandlung von Durchbruchschmerzen hinsichtlich der Wahl des Wirkstoffs, der Art der Verabreichung und der Arzneiform. Oxycodonhydrochlorid G.L. Retardtabletten sind für die Behandlung akuter Schmerzen und/oder Durchbruchschmerzen nicht vorgesehen. Die Einzeldosis der Bedarfsmedikation soll 1/4 der äquianalgetischen Tagesdosis von Oxycodonhydrochlorid G.L. betragen. Wird eine Bedarfsmedikation öfter als 2-mal pro Tag benötigt, ist eine Dosiserhöhung von Oxycodonhydrochlorid G.L. erforderlich. Die Dosisanpassung sollte nicht häufiger als alle 1 bis 2 Tage bis zum Erreichen einer stabilen Analgesie unter 2-mal täglicher 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-mal täglicher Gabe eine adäquate Analgesie mit tolerierbaren Nebenwirkungen und einem Minimum an Bedarfsmedikation so lange ermöglicht, wie eine Schmerztherapie notwendig ist.

Obwohl die gleichmäßige Aufteilung (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. Im Allgemeinen sollte die geringste analgetisch wirksame Dosis ausgewählt werden.

Patienten mit Tumorschmerzen benötigen im Allgemeinen Dosierungen von 80 bis 120 mg täglich, die in Einzelfällen bis zu 400 mg täglich gesteigert werden können. Sollten noch höhere Dosierungen erforderlich sein, ist die Dosierung nach erneuter Abwägung der Wirksamkeit und Verträglichkeit gegen das Risiko von Nebenwirkungen individuell zu bestimmen.

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

Ältere Patienten

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

Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen

Bei diesen Patienten ist zu Behandlungsbeginn eine besonders vorsichtige Dosistitration angeraten. Die empfohlene Anfangsdosis für Erwachsene sollte um 50 % verringert werden (z. B. eine orale Tagesdosis von 10 mg für nicht-opioidgewöhnte Patienten), und die weitere Dosistitration bis zur angemessenen Schmerzkontrolle sollte für jeden Patienten individuell nach dem klinischen Bild erfolgen.

Andere Risikopatienten

Bei Patienten mit geringem Körpergewicht oder mit langsamer Metabolisierung von Arzneimitteln, die zudem Opioid-naiv sind, ist die empfohlene Anfangsdosis auf die Hälfte der normalerweise empfohlenen Anfangsdosis für Erwachsene zu reduzieren.

Kinder und Jugendliche

Opiode dürfen nur bei entsprechenden Indikationen und unter sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung von einem Spezialisten angewendet werden, der Erfahrung in der Behandlung starker Schmerzen bei Kindern hat.

Kinder (unter 12 Jahren)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Oxycodon bei Kindern im Alter von unter 12 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Oxycodonhydrochlorid G.L. wird in der ermittelten Dosierung 2-mal täglich nach einem festen Zeitschema eingenommen.

Die Retardtabletten sollen entweder zu den Mahlzeiten oder unabhängig davon mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen werden.

Oxycodonhydrochlorid G.L. ist im Ganzen zu schlucken und darf nicht zerkaut, geteilt oder zerrieben werden.

Behandlungsziele und Beendigung der Behandlung

Vor Beginn der Behandlung mit Oxycodonhydrochlorid G.L. 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

Oxycodonhydrochlorid G.L. sollte nicht länger als notwendig eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Soja, Erdnüsse oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Oxycodon darf nicht in Situationen angewendet werden, in welchen Opiode kontraindiziert sind:

- schwere Atemdepression mit Hypoxie und/oder Hyperkapnie
- erhöhte Kohlendioxid-Konzentrationen im Blut
- schwere chronisch obstruktive Lungenerkrankung
- Cor pulmonale
- schweres Bronchialasthma
- paralytischer Ileus

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Es ist Vorsicht geboten bei der Verabreichung von Oxycodon bei

- Patienten mit einer schweren Beeinträchtigung der Lungenfunktion,
- Schlafapnoe-Syndrom,
- gleichzeitiger Anwendung von anderen zentraldämpfend wirkenden Arzneimitteln (siehe Seite 3 und Abschnitt 4.5),
- Therapie mit Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmer, siehe Seite 3 und Abschnitt 4.5),
- Opioid-Toleranz,
- physischer Abhängigkeit oder Entzugserscheinungen (siehe Seite 3),
- psychischer Abhängigkeit (Arzneimittelsucht), Missbrauchsprofil und Vorgeschichte von Drogen- und/oder Alkoholmissbrauch (siehe Seite 3),
- geschwächten älteren Patienten,
- Kopfverletzungen,
- Hirnverletzungen (intrakranielle Läsionen) oder erhöhtem Hirndruck,
- Bewusstseinsstörungen unklaren Ursprungs,
- Hypotonie,
- Hypovolämie,
- Epilepsie oder Prädisposition zu Krampfanfällen,
- Pankreatitis, obstruktiven und entzündlichen Darmerkrankungen,
- Patienten mit einer Beeinträchtigung der Leber- oder Nierenfunktion,
- Patienten mit Myxödem,
- Hypothyreose,
- Addisonscher Krankheit,
- Prostatahypertrophie,
- Alkoholismus, Intoxikations-Psychose,
- Delirium tremens,
- Obstipation,
- Erkrankung der Gallenwege.

Paralytischer Ileus

Bei Auftreten von oder Verdacht auf paralytischen Ileus sollte Oxycodonhydrochlorid G.L. unverzüglich abgesetzt werden.

Endokrine Effekte

Opioide wie Oxycodonhydrochlorid können die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren- oder -Gonaden-Achse beeinflussen. Einige Veränderungen, die auftreten können, umfassen einen Anstieg des Serumprolactins sowie eine Abnahme des Cortisols und des Testosterons im Plasma. Aus diesen hormonellen Veränderungen können sich klinische Symptome entwickeln.

Atemdepression

Das Hauptrisiko einer exzessiven Opioid-Anwendung ist die Atemdepression.

Schlafbezogene Atemstörungen

Opioide können schlafbezogene Atemstörungen einschließlich zentraler Schlafapnoe und schlafbezogener Hypoxämie verursachen. Die Anwendung von Opioiden geht mit einer dosisabhängigen Erhöhung des Risikos für eine zentrale Schlafapnoe einher. Bei Patienten mit zentraler Schlafapnoe sollte eine Verringerung der Opioidgesamtosis in Betracht gezogen werden.

Risiko bei der gleichzeitigen Anwendung sedativer Arzneimittel wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel

Die gleichzeitige Anwendung von Oxycodonhydrochlorid G.L. mit sedativen Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Substanzen kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken sollte die gemeinsame Verordnung dieser sedativen Arzneimittel nur bei solchen Patienten erfolgen, bei denen alternative Behandlungsoptionen nicht zur Verfügung stehen. Wenn die Entscheidung getroffen wird, Oxycodonhydrochlorid G.L. gleichzeitig mit einem Sedativum zu verschreiben, muss die niedrigste wirksame Dosis zum Einsatz kommen und die Dauer der Behandlung muss so kurz wie möglich gehalten werden.

Die Patienten sind engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Atemdepression und Sedierung zu überwachen. Es wird diesbezüglich unbedingt empfohlen, die Patienten und ihr Pflegepersonal zu informieren, auf derartige Symptome zu achten (siehe Abschnitt 4.5).

MAO-Hemmer

Oxycodonhydrochlorid G.L. muss mit Vorsicht bei Patienten verabreicht werden, die MAO-Hemmer einnehmen oder die innerhalb der letzten zwei Wochen MAO-Hemmer erhalten haben.

Opioid-Toleranz, physische Abhängigkeit, Entzugerscheinungen und allmähliches Reduzieren der Dosis

Bei längerfristiger Anwendung von Oxycodonhydrochlorid G.L. kann es zur Entwicklung einer Toleranz mit dem Erfordernis höherer Dosen zum Erzielen des erwünschten analgetischen Effektes kommen.

Oxycodonhydrochlorid G.L. besitzt ein primäres Abhängigkeitspotential.

Die langfristige Anwendung von Oxycodonhydrochlorid G.L. kann zu physischer Abhängigkeit führen. Bei abrupter Beendigung der Therapie kann ein Entzugssyndrom auftreten. Wenn

die Therapie mit Oxycodon nicht mehr länger erforderlich ist, ist die Tagesdosis allmählich zu reduzieren, um Entzugssymptome zu vermeiden. Als Entzugssymptome können unter anderem Gähnen, Mydriasis, vermehrte Sekretion von Tränenflüssigkeit, tropfende Nase, Tremor, Hyperhidrosis, Angst, Erregtheit, Krämpfe, Schlaflosigkeit und Myalgie auftreten.

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

In sehr seltenen Fällen, vor allem bei hoch dosierter Anwendung, kann Hyperalgesie, die nicht auf weitere Dosissteigerung von Oxycodon anspricht, auftreten. Eine Reduktion der Dosis von Oxycodon oder ein Umstieg auf ein anderes Opioid kann erforderlich sein.

Opioidabhängigkeit (Missbrauch und Abhängigkeit)

Bei wiederholter Gabe von Opioiden wie Oxycodon kann es zu Toleranzentwicklung sowie physischer und/oder psychischer Abhängigkeit kommen. Die wiederholte Anwendung von Oxycodon 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 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 Oxycodonhydrochlorid G.L. 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 frühe Nachfrage nach Folgerezepten). Dazu gehört auch die Überprüfung

von gleichzeitig angewendeten Opioiden und psychoaktiven Arzneimitteln (wie Benzodiazepinen). Bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Opioidgebrauchsstörung sollte die Konsultation eines Suchtspezialisten in Betracht gezogen werden.

Psychische Abhängigkeit (Arzneimittelsucht), Missbrauchsprofil und Vorgeschichte von Drogen- und/oder Alkoholmissbrauch

Eine psychische Abhängigkeit (Arzneimittelsucht) kann sich nach Gabe opioidhaltiger Analgetika wie Oxycodon entwickeln.

Parenteraler Missbrauch

Bei missbräuchlicher parenteraler Verabreichung oraler Darreichungsformen ist mit schweren unerwünschten Ereignissen, die auch zum Tod führen können, zu rechnen.

Alkohol

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

Die Retardtabletten müssen im Ganzen geschluckt und dürfen nicht zerrieben, zerteilt oder zerkaut werden. Die Anwendung zerbrochener, zerkauter oder zerriebener Teile von Oxycodon Retardtabletten führt zu schneller Freisetzung und Resorption einer möglicherweise tödlichen Oxycodon-Dosis (siehe Abschnitt 4.9).

Chirurgische Eingriffe

Wie alle Opioid-Präparate sollten auch Arzneimittel, die Oxycodon enthalten, nach bauchchirurgischen Eingriffen mit Vorsicht angewendet werden, da Opiode bekanntermaßen die Darmmotilität beeinträchtigen. Sie sollten daher erst verwendet werden, wenn sich der Arzt von der Wiederherstellung der normalen Darmfunktion überzeugt hat. Die Anwendung von Oxycodon Retardtabletten wird vor und während der ersten 12 bis 24 Stunden nach chirurgischen Eingriffen 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 Oxycodonhydrochlorid G.L. nach sorgfältiger Abwägung von Nutzen und Risiko im Einzelfall festzulegen.

Leber- und Gallenerkrankungen

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

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Oxycodonhydrochlorid G.L. wird bei Kindern und Jugendlichen unter 12 Jahren aufgrund von unzureichenden Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit nicht empfohlen.

Anti-Doping-Warnhinweis

Sportler sollten sich darüber im Klaren sein, dass dieses Arzneimittel bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen kann.

Die Anwendung von Oxycodonhydrochlorid G.L. als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette mit verlängerter Wirkstofffreisetzung, d. h., es ist im wesentlichen "natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Alkohol kann die pharmakodynamischen Effekte von Oxycodon verstärken. Die gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden.

Arzneimittel, die Atemdepression auslösen können, wie Benzodiazepine, Phenobarbital und andere Opiode (analgetische, antitussive oder Substitutionsbehandlungen) können das Risiko eines Atemstillstands erhöhen, vor allem im Fall einer Überdosierung und/oder bei älteren Patienten.

Oxycodon sollte mit Vorsicht bei Patienten eingesetzt werden, die **MAO-Hemmer** angewendet oder während der letzten zwei Wochen erhalten haben.

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.

Sedative Arzneimittel wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden mit sedativen Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Substanzen erhöht aufgrund der additiven sedativen Wirkung auf das ZNS das Risiko einer Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod. Die Dosis und Dauer einer gemeinsamen Anwendung sollte begrenzt sein (siehe Abschnitt 4.4). Zu den Arzneimitteln, die das Zentralnervensystem (ZNS) dämpfen, zählen unter anderem andere Opiode, Gabapentinoide wie z. B. Pregabalin, Anxiolytika, Hypnotika und Sedativa (einschließlich Benzodiazepinen), Antipsychotika, Antidepressiva, Phenothiazine und Alkohol.

Arzneimittel mit **anticholinerger Wirkung** (Phenothiazine, Antipsychotika, trizyklische Antidepressiva, die meisten älteren

H₁-Antihistaminika, bestimmte Arzneimittel bei Morbus Parkinson) können anticholinerge Nebenwirkungen von Oxycodon verstärken (wie z. B. Verstopfung, Mundtrockenheit oder Störungen beim Wasserlassen).

Die gemeinsame Anwendung von Oxycodon mit Naltrexon kann eine Erhöhung der Oxycodon-Dosis notwendig machen.

In Einzelfällen wurde eine klinisch relevante Abnahme oder Zunahme der International Normalised Ratio (INR) bei gleichzeitiger Einnahme von Oxycodonhydrochlorid Retardtabletten und Cumarin-Antikoagulanzen beobachtet.

Oxycodon wird hauptsächlich über das CYP3A4-System und teilweise auch über das CYP2D6-System metabolisiert. Die Aktivität dieser Stoffwechselwege kann durch verschiedene gleichzeitig angewendete Arzneimittel oder Nahrungsbestandteile gehemmt oder induziert werden.

CYP3A4-Hemmer wie Makrolidantibiotika (z. B. Clarithromycin, Erythromycin, Telithromycin), Azolantimykotika (z. B. Ketoconazol, Voriconazol, Itraconazol, Posaconazol), Proteasehemmer (z. B. Boceprevir, Ritonavir, Indinavir, Nelfinavir, Saquinavir), Cimetidin und Grapefruitsaft können die Oxycodon-Clearance herabsetzen, was einen Anstieg der Konzentration von Oxycodon im Plasma zur Folge haben kann. Eine Anpassung der Oxycodondosis kann notwendig sein.

Nachstehend werden einige spezifische Beispiele angeführt:

- Itraconazol, ein starker CYP3A4-Hemmer, erhöhte bei oraler Verabreichung von 200 mg über 5 Tage die AUC des oral verabreichten Oxycodons. Die AUC war im Durchschnitt etwa 2,4-mal so hoch (Bereich 1,5 bis 3,4).
- Voriconazol, ein CYP3A4-Hemmer, erhöhte bei oraler Verabreichung von 200 mg zweimal täglich über 4 Tage (die ersten zwei Dosen betragen je 400 mg) die AUC des oralen Oxycodons. Die AUC war im Durchschnitt etwa 3,6-mal so hoch (Bereich 2,7 bis 5,6).
- Telithromycin, ein CYP3A4-Hemmer, erhöhte bei oraler Verabreichung von 800 mg über 4 Tage die AUC des oralen Oxycodons. Die AUC war im Durchschnitt etwa 1,8-mal so hoch (Bereich 1,3 bis 2,3).
- Grapefruitsaft, ein CYP3A4-Hemmer, erhöhte bei oraler Verabreichung von 200 ml dreimal täglich über 5 Tage die AUC des oralen Oxycodons. Die AUC war im Durchschnitt etwa 1,7-mal so hoch (Bereich 1,1 bis 2,1).

CYP3A4-Induktoren wie Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin und Johanniskraut können die Verstoffwechslung von Oxycodon induzieren und eine verstärkte Clearance von Oxycodon bewirken, was zu einer Verringerung der Oxycodon-Plasmaspiegel führen kann. Eine entsprechende Anpassung der Oxycodon-Dosis kann erforderlich sein.

Nachstehend werden einige spezifische Beispiele angeführt:

- Johanniskraut, ein CYP3A4-Induktor, reduzierte bei Verabreichung von 300 mg dreimal täglich über 15 Tage die AUC des oral verabreichten Oxycodons. Die AUC war im Durchschnitt um etwa 50 % verringert (Bereich 37 bis 57 %).
- Rifampicin, ein CYP3A4-Induktor, reduzierte bei Verabreichung von 600 mg einmal täglich über 7 Tage die AUC des oral verabreichten Oxycodons. Die AUC war im Durchschnitt um etwa 86 % verringert.

Arzneimittel, die die CYP2D6-Aktivität hemmen, wie Paroxetin und Chinidin, können eine verminderte Oxycodon-Clearance verursachen, was zu einem Anstieg der Oxycodon-Plasmaspiegel führen könnte.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Die Anwendung dieses Arzneimittels sollte nach Möglichkeit bei schwangeren oder stillenden Patientinnen vermieden werden.

Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzt Daten zur Anwendung von Oxycodon bei Schwangeren vor. Neugeborene von Müttern, die während der letzten 3 bis 4 Wochen vor der Geburt Opiode erhielten, sind auf Anzeichen einer Atemdepression zu beobachten. Bei Neugeborenen, deren Mütter mit Oxycodon behandelt wurden, können Entzugssymptome auftreten.

Stillzeit

Oxycodon geht in die Muttermilch über und kann beim Neugeborenen eine Atemdepression verursachen. Oxycodon sollte daher bei stillenden Müttern nicht angewendet werden.

Fertilität

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

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

Oxycodonhydrochlorid G.L. kann die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Das ist besonders wahrscheinlich zu Beginn der Behandlung mit Oxycodonhydrochlorid G.L., nach Dosissteigerung oder Produktwechsel und wenn Oxycodonhydrochlorid G.L. mit Alkohol oder anderen ZNS-dämpfenden Substanzen kombiniert wird. Bei einer stabilen Therapie ist ein generelles Fahrverbot nicht erforderlich. Die Beurteilung der individuellen Situation ist durch den behandelnden Arzt vorzunehmen.

4.8 Nebenwirkungen

Oxycodon kann 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.

Arzneimittelabhängigkeit

Die wiederholte Anwendung von Oxycodonhydrochlorid G.L. 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).

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

- Sehr häufig: ≥ 1/10
- Häufig: ≥ 1/100, < 1/10
- Gelegentlich: ≥ 1/1 000, < 1/100
- Selten: ≥ 1/10 000, < 1/1 000
- Sehr selten: < 1/10 000
- Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Selten: Herpes simplex

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten: Lymphadenopathie

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen
Nicht bekannt: anaphylaktische Reaktionen, anaphylaktoide Reaktionen

Endokrine Erkrankungen

Gelegentlich: Syndrom der unangemessenen ADH (antidiuretisches Hormon)-Sekretion

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: verminderter Appetit bis zum Appetitverlust
Gelegentlich: Dehydratation
Selten: Appetitsteigerung

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Angst, Verwirrheitszustände, Depressionen, verminderte Aktivität, Unruhe, psychomotorische Hyperaktivität, Nervosität, Schlaflosigkeit, Denkstörungen
Gelegentlich: Agitiertheit, Affektlabilität, euphorische Stimmung, Wahrnehmungsstörungen (z. B. Halluzinationen, Derealisation), verminderte Libido, Arzneimittelabhängigkeit (siehe Abschnitt 4.4)
Nicht bekannt: Aggression

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Somnolenz, Sedierung, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen
Häufig: Tremor, Lethargie
Gelegentlich: Amnesie, Konvulsionen, Konzentrationsstörungen, Migräne, erhöhte Muskelspannung, Hypoästhesie, unwillkürliche Muskelkontraktionen, Koordinationsstörungen, Sprechstörung, Synkope, Parästhesien, Geschmacksstörung, Hypertonie
Nicht bekannt: Hyperalgesie

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Sehstörungen, Miosis

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Hörstörungen, Vertigo

Herzkrankungen

Gelegentlich: Tachykardie, Palpitationen (im Rahmen des Entzugssyndroms)

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Vasodilatation
Selten: Hypotonie, orthostatische Hypotonie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Dyspnoe, Bronchospasmus
Gelegentlich: Atemdepression, Husten, Dysphonie
Nicht bekannt: Schlafbezogene Atemstörung

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Verstopfung, Übelkeit, Erbrechen
Häufig: Mundtrockenheit, Bauchschmerzen, Durchfall, Dyspepsie, Schluckauf
Gelegentlich: Mundulzerationen, Stomatitis, Dysphagie, Flatulenz, Aufstoßen, Ileus
Selten: Meläna, Zahnerkrankungen, Zahnfleischbluten
Nicht bekannt: Karies

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Anstieg von Leberenzymen
Nicht bekannt: Cholestase, Gallenkoliken, Funktionsstörung des Sphinkter Oddi

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Sehr häufig: Pruritus
Häufig: Hautausschlag, Hyperhidrosis
Gelegentlich: trockene Haut
Selten: Urtikaria

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: Dysurie, Harndrang
Gelegentlich: Harnretention

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: erektile Dysfunktion, Hypogonadismus
Nicht bekannt: Amenorrhö

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Asthenie, Ermüdung
Gelegentlich: Schüttelfrost, Unwohlsein, Schmerzen (z. B. Brustschmerzen), Ödem, peripheres Ödem, physische Abhängigkeit mit Entzugssymptomen, Arzneimitteltoleranz, Durst
Selten: Gewichtsveränderungen (Abnahme oder Zunahme)
Nicht bekannt: Entzugssymptome bei Neugeborenen

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

Gelegentlich: Verletzungen durch Unfälle

Kinder und Jugendliche

Die Häufigkeit, Art und Schwere der Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen von 12 bis 18 Jahren sind nicht anders als bei Erwachsenen zu erwarten (siehe Abschnitt 5.1).

Die längerfristige Einnahme von Oxycodonhydrochlorid G.L. kann zu körperlicher Abhängigkeit führen und bei plötzlichem Behandlungsabbruch ein Entzugssyndrom auslösen. Wenn ein Patient die Behandlung mit Oxycodon nicht länger benötigt, wird eine graduelle Dosisreduktion empfohlen, um das Auftreten eines Entzugssyndroms zu vermeiden. Eine Opioidabstinenz oder ein Entzugssyndrom äußert sich durch einige oder auch alle der folgenden Symptome: Ruhelosigkeit, vermehrte Tränensekretion, tropfende Nase, Gähnen, starkes Schwitzen, Frösteln, Myalgie, Mydriasis und Herzklopfen. Andere Symptome können ebenfalls auftreten, einschließlich Reizbarkeit, Angst, Rückenschmerzen, Gelenkschmerzen, allgemeiner Schwäche, Bauchkrämpfen, Schlaflosigkeit, Übelkeit, Anorexie, Erbrechen, Diarrhoe sowie erhöhtem Blutdruck, gesteigerter Atemfrequenz oder beschleunigtem Puls.

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

Akute Überdosierung von Oxycodon kann sich mit folgenden Symptomen äußern: Miosis, Atemdepression, Somnolenz bis hin zu Stupor oder Koma, verminderte Spannung der Skelettmuskulatur sowie Abfall des Blutdrucks. In schweren Fällen kann es zu Bradykardie, erniedrigtem Blutdruck, Lungenödem, Kreislaufversagen und zum Tod führen. Toxische Leukenzephalopathie wurde bei Überdosierung von Oxycodon beobachtet.

Therapie von Intoxikationen

Die Atemwege müssen freigehalten werden. Reine Opioid-Antagonisten wie Naloxon sind spezifische Gegenmittel zur Behandlung der Symptome einer Opioid-Überdosierung.

Andere unterstützende Maßnahmen sollten nach Bedarf eingesetzt werden. Eine Überdosierung kann mit Opioid-Antagonisten (Naloxon: z. B. 0,4 bis 2 mg Naloxon intravenös) behandelt werden. Diese Einzeldosis muss je nach klinischem Erfordernis in zwei- bis dreiminütigen Abständen wiederholt werden. Die Infusion von 2 mg Naloxon in 500 ml isotonischer Kochsalz- oder 5%iger Dextroselösung (entsprechend 0,004 mg Naloxon/ml) ist ebenfalls möglich. Dabei soll die Infusionsgeschwindigkeit auf die zuvor verabreichten Bolusdosierungen und das Ansprechen des Patienten abgestimmt sein.

Eine Magenspülung kann in Erwägung gezogen werden.

Andere unterstützende Maßnahmen: Diese beinhalten eine künstliche Beatmung, Sauerstoffzufuhr, Gabe von Vasopressoren und Infusionstherapie in der Behandlung eines begleitend auftretenden Kreislaufschocks. Bei Herzstillstand oder Arrhythmien kann eine Herzdruckmassage oder Defibrillation angezeigt sein. Eine künstliche Beatmung sollte nach Bedarf angewendet werden. Der Wasser- und Elektrolythaushalt sollte aufrechterhalten werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Oxycodon hat eine Affinität zu κ -, μ - und δ -Opiat-rezeptoren 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, bewirken die Retardtabletten Schmerzlinderung ohne gesteigerte Nebenwirkungen über einen erheblich längeren Zeitraum.

Andere pharmakologische Wirkungen:

In-vitro- und Tierstudien weisen auf unterschiedlichste Wirkungen von natürlichen Opioiden, wie Morphin, auf Teile des Immunsystems hin; die klinische Bedeutung dieser Erkenntnisse ist nicht bekannt.

Ob Oxycodon, ein semisynthetisches Opioid, immunologische Wirkungen ähnlich denen von Morphin besitzt, ist nicht bekannt.

Kinder und Jugendliche

Insgesamt zeigen die in klinischen, pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Studien mit Oxycodon gewonnenen Sicherheitsdaten, dass Oxycodon bei pädiatrischen Patienten im Allgemeinen gut verträglich ist, wobei unerwünschte Ereignisse hauptsächlich das Magen-Darm-System und das Nervensystem betreffen. Unerwünschte Ereignisse entsprachen dem bekannten Sicherheitsprofil von Oxycodon sowie von anderen vergleichbaren starken Opioiden (siehe Abschnitt 4.8).

Es gibt keine klinischen Studiendaten zur längerfristigen Anwendung bei Kindern im Alter von 12 bis 18 Jahren.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die relative Bioverfügbarkeit von Oxycodonhydrochlorid G.L. ist vergleichbar mit schnell freisetzendem Oxycodon, wobei nach Einnahme der Retardtabletten maximale Plasmakonzentrationen nach etwa 3 Stunden gegenüber 1 bis 1,5 Stunden bei nicht-retardierten Arzneiformen auftreten. Spitzenkonzentrationen und Fluktuation der Retardtabletten sind bei 12- bzw. 6-stündiger Gabe und gleicher Tagesdosis mit einer schnell freisetzenden Formulierung vergleichbar.

Die Retardtabletten dürfen nicht zerrieben, zerteilt oder zerkaut werden, da dies – infolge einer Beschädigung der Retard-Eigenschaften – zur schnellen Freisetzung und Resorption einer möglicherweise tödlichen Oxycodon-Dosis führt.

Verteilung

Die absolute orale Bioverfügbarkeit von Oxycodon beträgt etwa zwei Drittel relativ zur parenteralen Gabe. Oxycodon hat im Steady State ein Verteilungsvolumen von 2,6 l/kg, eine

Plasmaproteinbindung von 38 bis 45 %, eine Eliminationshalbwertszeit von 4 bis 6 Stunden und eine Plasmaclearance von 0,8 l/min. Die Eliminationshalbwertszeit von Oxycodon aus den Retardtabletten beträgt 4 bis 5 Stunden mit einem Steady State, der im Mittel nach einem Tag erreicht wird.

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 therapeutische Dosen von Cimetidin die Entstehung von Noroxycodon wahrscheinlich nicht wesentlich beeinflussen. Chinidin verringert beim Menschen die Produktion von Oxymorphon, wobei jedoch die Pharmakodynamik von Oxycodon im Wesentlichen unbeeinflusst bleibt. 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 Linearität der Plasmakonzentration bezüglich Resorptionsrate und -ausmaß konnte bei Oxycodon Retardtabletten über einen Dosisbereich von 5 bis 80 mg gezeigt werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Oxycodon hatte in Tierstudien keine Auswirkung auf die Fertilität und die frühe Embryonalentwicklung bei männlichen und weiblichen Ratten bei Dosierungen von bis zu 8 mg/kg Körpergewicht, und es wurden keine Fehlentwicklungen bei Ratten bei Dosierungen von bis zu 8 mg/kg sowie bei Kaninchen bei Dosierungen von 125 mg/kg Körpergewicht beobachtet. Dennoch wurde bei Kaninchen bei statistischer Auswertung der einzelnen Föten ein dosisabhängiger Anstieg abweichender Entwicklungen beobachtet (vermehrte Fälle von 27 Präsakralwirbeln, zusätzliche Rippenpaare). Bei statistischer Auswertung der Würfe war nur die Häufigkeit der 27 Präsakralwirbel erhöht, und nur in der 125 mg/kg-Gruppe, einer Dosis, die ernste pharmakotoxische Wirkungen bei trächtigen Tieren hervorruft. In einer Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung bei Ratten waren die F1-Körpergewichte bei Dosierungen, welche das mütterliche Gewicht und die Nahrungsaufnahme reduzieren (NOAEL 2 mg/kg Körpergewicht) um 6 mg/kg/Tag niedriger im Vergleich zu den Körpergewichten der Kontrollgruppe. Es gab weder Auswirkungen auf die physikalischen, reflexologischen und sensorischen Entwicklungsparameter noch auf verhaltens- oder reproduktionsbezogene Indikatoren. Langzeitstudien zur Kanzerogenität wurden nicht durchgeführt.

Oxycodon zeigt klastogenes Potential in *in vitro*-Assays. Dennoch wurden unter *in vivo*-Bedingungen keine entsprechenden Wirkungen beobachtet, sogar bei toxischen Dosierungen. Die Ergebnisse legen

nahe, dass das mutagene Risiko von Oxycodon beim Menschen in therapeutischen Konzentrationen mit angemessener Sicherheit ausgeschlossen werden kann.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Kollidon SR (bestehend aus Poly(vinylacetat), Povidon (K = 27,0 bis 32,4) (E 1201), Natriumdodecylsulfat, Siliciumdioxid)
Mikrokristalline Cellulose (E 460)
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Tablettenüberzug

Poly(vinylalkohol)
Talkum (E553 b)
Titandioxid (E171)
Macrogol 3350
3-sn-Phosphatidylcholin (E322)/Sojalecithin (E322)

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

PVC/PVdC/Aluminium-Blisterpackungen zu 10, 20, 28, 30, 50, 56 und 100 Retardtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

G.L. Pharma GmbH
Schlossplatz 1
8502 Lannach
Österreich

Mitvertrieb

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31
82194 Gröbenzell
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

81682.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/
VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:
23.01.2012

Datum der Verlängerung der Zulassung:
24.01.2014

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel