

Fachinformation

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Oxycodon-HCl Lich 80 mg Retardtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Retardtablette enthält 80 mg Oxycodonhydrochlorid entsprechend 71,72 mg Oxycodon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

(3-sn-Phosphatidyl)cholin/ Sojalecithin.....0,525 mg pro Retardtablette

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. Darreichungsform

Retardtablette

Hellgrüne, runde und bikonvexe filmüberzogene Tabletten.

Durchmesser: 11,1 mm

Dicke: 4,4 mm

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Oxycodon-HCl Lich 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 im Allgemeinen 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 Morphin auf Oxycodon

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

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

Einige Patienten, die Oxycodonhydrochlorid-Retardtabletten nach einem festen Zeitschema erhalten, benötigen schnell freisetzende Analgetika als Bedarfsmedikation zur Kontrolle von Durchbruchsschmerzen. Oxycodonhydrochlorid-Retardtabletten sind für die Behandlung akuter Schmerzen und/oder Durchbruchschmerzen nicht vorgesehen. Die Einzeldosis der Bedarfsmedikation soll 1/6 der äquianalgetischen Tagesdosis von Oxycodon betragen. Wird eine Bedarfsmedikation öfter als 2-mal pro Tag benötigt, ist eine Dosiserhöhung von Oxycodonhydrochlorid-Retardtabletten erforderlich. Die Dosisanpassung sollte nicht häufiger als alle 1-2 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. Bei der Behandlung von Nicht-Tumorschmerzen ist eine Tagesdosis von 40 mg im Allgemeinen ausreichend; höhere Dosierungen können dennoch erforderlich sein.

Patienten mit Tumorschmerzen benötigen im Allgemeinen Dosierungen von 80-120 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.

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 sollte die Dosierung anfänglich vorsichtig erfolgen. Die empfohlene Anfangsdosis für Erwachsene sollte um 50 % reduziert werden (z.B. eine tägliche Dosis von insgesamt 10 mg oral bei opioidnaiven Patienten), und jeder Patient

sollte entsprechend seiner klinischen Situation bis zur adäquaten Schmerzlinderung eingestellt werden.

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

Opioide 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.

Oxycodon-HCl Lich 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. Oxycodon-HCl Lich ist im Ganzen zu Schlucken und darf nicht zerkaut, geteilt oder zerrieben werden.

Behandlungsziele und Beendigung der Behandlung

Vor Beginn der Behandlung mit Oxycodon-HCl Lich 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 Entzugsserscheinungen 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 Anwendung

Oxycodon-HCl Lich sollte nicht länger als notwendig eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Oxycodonhydrochlorid, Soja, Erdnüsse oder einen der sonstigen in Abschnitt 6.1 genannten Bestandteile
- Oxycodon darf nicht bei Zuständen angewendet werden, bei denen Opioide kontraindiziert sind:
- Schwere Atemdepression mit Hypoxie und/oder Hyperkapnie
- Erhöhte Kohlendioxidspiegel im Blut
- Schwere chronisch obstruktive Lungenerkrankung
- Cor pulmonale
- Schweres Bronchialasthma

- Paralytischer Ileus
- Akutes Abdomen, verzögerte Magenentleerung

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vorsicht ist geboten bei

- älteren oder geschwächten Patienten,
- schwerer Beeinträchtigung der Lungenfunktion,
- schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion,
- schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion,
- Schlafapnoe-Syndrom,
- Myxödem, Hypothyreose,
- gleichzeitiger Anwendung von anderen zentraldämpfend wirkenden Arzneimitteln (siehe unten und in Abschnitt 4.5),
- Addisonscher Krankheit (Nebennierenrindeninsuffizienz),
- Intoxikationspsychose (z. B. Alkohol),
- Prostatahypertrophie,
- Alkoholismus,
- bekannter Opioidabhängigkeit,
- Missbrauchsprofil und Vorgeschichte von Drogen- und/oder Alkoholmissbrauch,
- Delirium tremens,
- Kopfverletzungen,
- Hirnverletzungen (intrakranielle Läsionen) oder erhöhtem Hirndruck,
- Bewusstseinsstörungen unklaren Ursprungs,
- Hypotonie, Hypovolämie,
- Epilepsie oder Prädisposition zu Krampfanfällen,
- Pankreatitis,
- Gallenwegserkrankungen, Gallen- oder Harnleiterkoliken,
- obstruktiven und entzündlichen Darmerkrankungen,
- Kreislaufregulationsstörungen,
- Epilepsie oder Neigung zu Krampfanfällen sowie
- Einnahme von MAO-Hemmern (siehe unten und in Abschnitt 4.5).

Bei Auftreten von oder Verdacht auf paralytischen Ileus sollte Oxycodon-HCl Lich unverzüglich abgesetzt werden.

Atemdepression

Das Hauptrisiko einer Opioid-Überdosierung ist eine Atemdepression.

Schlafbezogene Atemstörungen

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

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

Die gleichzeitige Anwendung von Oxycodon-HCl Lich 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, Oxycodon-HCl Lich 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).

MAOIs

Oxycodon sollte mit Vorsicht an Patienten verabreicht werden, die MAOIs einnehmen oder die innerhalb der letzten zwei Wochen MAOIs erhalten haben.

Opioid-Toleranz, physische Abhängigkeit und Entzugsserscheinungen

Bei langfristiger Anwendung kann sich eine Toleranz entwickeln, die immer höhere Dosen zur Schmerzkontrolle erfordert.

Oxycodon-HCl Lich besitzt ein primäres Abhängigkeitspotential.

Die langfristige Anwendung von Oxycodon-HCl Lich kann zu physischer Abhängigkeit führen und ein abruptes Absetzen der Therapie kann ein Entzugssyndrom hervorrufen. Falls ein Patient eine Therapie mit Oxycodon nicht mehr benötigt, ist ein langsames Ausschleichen zur Vermeidung von Entzugssymptomen angezeigt.

Entzugssymptome können Gähnen, Mydriasis, Tränenfluss, rinnende Nase, Tremor, Hyperhidrose, Ängstlichkeit, Unruhe, Krämpfe, Schlaflosigkeit und Myalgie umfassen.

Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

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

Die wiederholte Anwendung von Oxycodon-HCl Lich 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 Lich 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 Lich 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.

Hyperalgesie

Sehr selten kann eine Hyperalgesie auftreten, die auf eine weitere Steigerung der Oxycodondosis nicht anspricht, insbesondere bei hohen Dosen. Es kann

erforderlich sein, die Oxycodondosis zu reduzieren oder auf ein anderes Opioid umzustellen.

Parenteraler Missbrauch

Bei missbräuchlicher parenteraler Verabreichung oraler Darreichungsformen sind schwerwiegende, potentiell letale unerwünschte Ereignisse zu erwarten.

Opioide sind weder Therapie der ersten Wahl bei chronischen, nicht-malignen 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-malignen 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. Falls die Behandlungsziele nicht erreicht werden, sollte ein Abbruch der Therapie erwogen werden.

Die Retardtabletten müssen im Ganzen geschluckt und dürfen nicht zerteilt, zerrieben oder zerkaut werden. Die Einnahme von zerteilten, zerkauten oder zerriebenen Oxycodon-Retardtabletten führt zur schnellen Freisetzung und Resorption einer möglicherweise tödlichen Oxycodon-Dosis (siehe Abschnitt 4.9).

Chirurgische Eingriffe

Wie alle Opioidpräparate sollte Oxycodon nach Bauchoperationen mit Vorsicht angewendet werden, da Opioide bekanntlich die Darmmotilität beeinträchtigen. Eine Anwendung sollte erst erfolgen, nachdem sich der Arzt überzeugt hat, dass eine normale Darmfunktion vorliegt. Oxycodon Retardtabletten sollten präoperativ und innerhalb der ersten 12 bis 24 Stunden postoperativ nicht angewendet werden. Wenn eine weitere Behandlung mit Oxycodon angezeigt ist, sollte die Dosis an die neuen postoperativen Anforderungen angepasst werden.

Besondere Vorsicht ist erforderlich, wenn Oxycodon bei Patienten angewendet wird, die sich einer Darmoperation unterziehen. Opioide sollten nur dann post-operativ gegeben werden, wenn die Darmfunktion wiederhergestellt ist. In Abhängigkeit von Art und Umfang des chirurgischen Eingriffs, dem gewählten Anästhesieverfahren, der sonstigen Begleitmedikation sowie vom individuellen Zustand des Patienten ist der Zeitpunkt des postoperativen Einsatzes von Oxycodon-HCl nach sorgfältiger Abwägung von Nutzen und Risiko im Einzelfall festzulegen.

Die präoperative Anwendung von Oxycodonhydrochlorid-Retardtabletten wird nicht empfohlen, da deren Sicherheit nicht belegt ist.

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.

Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz

Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz sollten engmaschig überwacht werden.

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 Oxycodon-HCl Lich Retardtabletten können vermehrt Nebenwirkungen von Oxycodon-HCl Lich Retardtabletten auftreten. Die gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden. Bei anamnestischem oder bestehendem Alkohol-, Drogen- oder Arzneimittelmisbrauch ist Oxycodon-HCl Lich nur mit besonderer Vorsicht zu verordnen.

Anti-Doping-Warnhinweis

Die Anwendung von Oxycodon-HCl Lich kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Die Anwendung von Oxycodon-HCl Lich als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

Kinder

Die Anwendung von Oxycodon-HCl Lich ist bei Kindern, die jünger als 12 Jahre sind, nicht untersucht worden. Sicherheit und Wirksamkeit sind daher nicht überprüft, so dass eine Anwendung bei Kindern jünger als 12 Jahre nicht empfohlen wird.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

- Zentraldämpfend wirkende Arzneimittel (Bei gleichzeitiger Behandlung mit Arzneimitteln, die das ZNS beeinflussen, wie Sedativa, Hypnotika, Antipsychotika, Anästhetika, Phenothiazine, Neuroleptika, Antidepressiva, Muskelrelaxantien, Antihistaminika, Antiemetika und andere Opiode, kann es zu einer verstärkten ZNS-depressiven Wirkung kommen, die die unerwünschten Arzneimittelwirkungen, insbesondere die Atemdepression, verstärken kann.
- 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).
- Arzneimittel mit anticholinerger Wirkung (z. B. Antipsychotika, Antihistaminika, Antiemetika, Arzneimittel bei Morbus Parkinson) können anticholinerge

Nebenwirkungen von Oxycodon verstärken (wie z. B. Verstopfung, Mundtrockenheit oder Störungen beim Wasserlassen).

- Monoaminoxidase (MAO)-Hemmer interagieren bekanntlich mit Opioid-Analgetika und können eine ZNS-Erregung oder -Depression mit hyper- oder hypotensiver Krise verursachen. Bei Patienten die mit MAO-Hemmern behandelt werden oder während der letzten zwei Wochen behandelt worden sind, ist bei der Anwendung von Oxycodon Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).
- In Einzelfällen wurde eine klinisch relevante Abnahme oder Zunahme der International Normalised Ratio (INR) bei gleichzeitiger Einnahme von Oxycodon-HCl Lich-Retardtabletten und Cumarin-Antikoagulanzen beobachtet.

Wechselwirkungen über das CYP-System

Oxycodon wird hauptsächlich über CYP 3A4 unter Mitwirkung des CYP 2D6 metabolisiert. Die Aktivität dieser Stoffwechselwege kann durch eine Anzahl verschiedener gleichzeitig angewendeter Arzneimittel oder Nahrungsbestandteile gehemmt oder induziert werden.

CYP-3A4-Hemmer wie z.B. 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 die Oxycodon-Clearance so weit herabsetzen, dass die Plasmakonzentration von Oxycodon ansteigen kann. Daher kann es notwendig sein, die Oxycodon-Dosis entsprechend anzupassen.

Einige spezifische Beispiele werden im Folgenden angeführt:

- Itraconazol: die fünftägige orale Gabe von 200 mg Itraconazol, einem potenten CYP-3A4-Hemmer, vergrößerte die AUC von oralem Oxycodon. Die AUC war durchschnittlich etwa 2,4 Mal größer (im Bereich von 1,5 bis 3,4).
- Voriconazol: die viertägige Gabe von 2 x täglich 200 mg Voriconazol, einem CYP-3A4-Hemmer (wobei bei den ersten beiden Dosen 400 mg gegeben wurden), vergrößerte die AUC von oralem Oxycodon. Die AUC war durchschnittlich etwa 3,6 Mal größer (im Bereich von 2,7 bis 5,6).
- Telithromycin: die viertägige orale Gabe von 800 mg Telithromycin, einem CYP-3A4-Hemmer, vergrößerte die AUC von oralem Oxycodon. Die AUC war durchschnittlich etwa 1,8 Mal größer (im Bereich von 1,3 bis 2,3).
- Grapefruitsaft: der Genuss von 3 x täglich 200 ml Grapefruitsaft, einem CYP-3A4-Hemmer, über fünf Tage vergrößerte die AUC von oralem Oxycodon. Die AUC war durchschnittlich etwa 1,7 Mal größer (im Bereich von 1,1 bis 2,1).

CYP-3A4-Induktoren wie etwa Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin und Johanniskraut können den Oxycodon-Metabolismus induzieren und die Oxycodon-Clearance verstärken, was zu einer Verringerung der Oxycodon-Plasmaspiegel führen kann. Es kann notwendig sein, die Oxycodon-Dosis anzupassen.

Einige spezifische Beispiele werden im Folgenden angeführt:

- Johanniskraut: die Gabe von 3 x täglich 300 mg Johanniskraut, einem CYP-3A4-Induktor, über 15 Tage reduzierte die AUC von oralem Oxycodon. Die AUC war durchschnittlich etwa 50% kleiner (im Bereich von 37 – 57%).
- Rifampicin: die Gabe von 1 x täglich 600 mg Rifampicin, einem CYP-3A4-Induktor, über 7 Tage reduzierte die AUC von oralem Oxycodon. Die AUC war durchschnittlich etwa 86% kleiner.

Arzneimittel die die CYP-2D6-Aktivität hemmen, wie z.B. Paroxetin und Chinidin, können die Oxycodon-Clearance verringern, was höhere Oxycodon-Plasmaspiegel zur Folge haben kann.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

Fruchtbarkeit

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

Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzte Daten bezüglich der Exposition von Oxycodon in der Schwangerschaft vor. Kinder, die von Müttern geboren wurden, die in den letzten 3 bis 4 Wochen vor der Geburt Opioide bekommen hatten, sollten hinsichtlich einer Atemdepression überwacht werden. Bei Neugeborenen von Müttern unter Oxycodon-Behandlung können Entzugserscheinungen auftreten.

Stillzeit

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

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

Oxycodon kann die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Dies ist insbesondere zu Beginn einer Therapie mit Oxycodon-HCl Lich, nach Dosiserhöhung oder Präparatwechsel sowie beim Zusammenwirken von Oxycodon-HCl Lich mit anderen ZNS-dämpfenden Substanzen zu erwarten.

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.

Arzneimittelabhängigkeit

Die wiederholte Anwendung von Oxycodon-HCl 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).

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.

Im Folgenden sind die unerwünschten Ereignisse, deren Zusammenhang mit der Behandlung als zumindest möglich eingestuft wurde, nach Organklassensystem sowie absoluter Häufigkeit aufgelistet.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Sehr häufig:	$\geq 1/10$
Häufig:	$\geq 1/100$ bis $< 1/10$
Gelegentlich:	$\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$
Selten:	$\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$
Sehr selten:	$< 1/10.000$
nicht bekannt:	Häufigkeit kann anhand der bisherigen Erfahrungen nicht zugeordnet werden.

Infektionen und parasitäre Krankheiten

Selten: Herpes simplex

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Hypersensitivität

Nicht bekannt: anaphylaktische Reaktionen

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten: Lymphadenopathie

Endokrine Erkrankungen

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

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: verminderter Appetit

Gelegentlich: Dehydratation

Selten: gesteigerter Appetit

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Angstzustände, Verwirrung, Depression, verminderte Aktivität, Unruhe, psychomotorische Hyperaktivität, Schlaflosigkeit, Nervosität, Denkstörungen

Gelegentlich: Agitiertheit, Affektlabilität, Euphorie, Dysphorie,

Wahrnehmungsstörungen (z. B. Halluzinationen, Depersonalisation), verminderte Libido, Arzneimittelabhängigkeit (siehe Abschnitt 4.4)

Nicht bekannt: Aggression

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Somnolenz, Sedierung, Schwindel, Kopfschmerzen

Häufig: Tremor, Lethargie

Gelegentlich: Amnesie, Krampfanfälle, insbesondere bei Personen mit Epilepsie oder Neigung zu Krampfanfällen veränderte Konzentrationsfähigkeit, Migräne, gesteigerter Muskeltonus, Hypästhesie, unwillkürliche Muskelkontraktionen, veränderte Koordination, Sprachstörungen, Synkope, Parästhesien, Geschmacksstörung
Nicht bekannt: Hyperalgesie

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Sehstörungen, Miosis

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Einschränkungen des Hörvermögens, Vertigo

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Palpitationen (im Zusammenhang mit Entzugssyndrom), supraventrikuläre Tachykardie

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Vasodilatation

Selten: Hypotonie, orthostatische Hypotonie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums

Häufig: Dyspnoe, Bronchospasmus

Gelegentlich: Atemdepression, vermehrtes Husten

Nicht bekannt: Zentrales Schlafapnoe-Syndrom

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Verstopfung, Übelkeit, Erbrechen

Häufig: Mundtrockenheit, selten auch mit Durstgefühl und Schluckbeschwerden; Bauchschmerzen, Durchfall, Dyspepsie

Gelegentlich: Dysphagie, Mundgeschwüre, Zahnfleischentzündungen, Mundschleimhautentzündung, Flatulenz, Aufstoßen, Ileus

Selten: Meläna, Zahnfleischbluten, Zahnerkrankungen

Nicht bekannt: Zahnkaries

Leber- und Gallenerkrankungen:

Gelegentlich: Erhöhung leberspezifischer Enzyme

Nicht bekannt: Cholestase, Gallenkoliken, Funktionsstörung des Sphinkter Oddi

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Sehr häufig: Pruritus

Häufig: Hautausschlag, Hyperhidrose

Gelegentlich: trockene Haut

Selten: Manifestationen von Herpes simplex, erhöhte Photosensibilität

Erkrankungen der Nieren und der Harnwege

Gelegentlich: Beeinträchtigungen beim Wasserlassen (Harnverhalten, aber auch vermehrter Harndrang)

Selten: Hämaturie

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: verminderte Libido, erektile Dysfunktion

Nicht bekannt: Amenorrhö

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Schwächezustände, Müdigkeit

Gelegentlich: Schüttelfrost, Unwohlsein, Schmerzen (z.B. Brustschmerzen), Ödeme, periphere Ödeme, physische Abhängigkeit mit Entzugssymptomen, Arzneimitteltoleranz, Durst

Selten: Gewichtsveränderungen (Abnahme oder Zunahme), Cellulitis

Nicht bekannt: Entzugssymptome bei Neugeborenen

Verletzungen, Vergiftungen und verfahrensbedingte Komplikationen

Selten: Verletzungen durch Unfälle

Sojalecithin kann sehr selten allergische Reaktionen auslösen.

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).

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3

D-53175 Bonn

Website: <http://www.bfarm.de>

4.9 Überdosierung

Symptome

Eine akute Überdosierung mit Oxycodon kann sich durch Miosis, Atemdepression, Somnolenz bis zum Stupor oder Koma, Hypotonie, Abfall des Blutdrucks und Tod manifestieren. In schweren Fällen kann es zu Kreislaufversagen, Bradykardie und nicht-kardiogenem Lungenödem kommen. Bei missbräuchlicher Anwendung hoher Dosen starker Opioide wie Oxycodon ist ein letaler Ausgang möglich. Toxische Leukenzephalopathie wurde bei Überdosierung von Oxycodon beobachtet.

Therapie

Vorrangige Aufmerksamkeit muss dem Freihalten der Atemwege sowie der Kontrolle und gegebenenfalls Unterstützung der Atmung gelten.

Reine Opioidantagonisten wie Naloxon (z.B. 0,4-2 mg intravenös) dienen als spezifische Antidote bei der Behandlung von Opioid-Überdosierungen. Diese Einzeldosis muss je nach klinischem Erfordernis in 2- bis 3-minütigen Abständen wiederholt werden. Auch die Infusion von 2 mg Naloxon in 500 ml isotonischer Kochsalz- oder 5 %iger Dextroselösung (entsprechend 0,004 mg Naloxon/ml) ist möglich. Dabei soll die Infusionsgeschwindigkeit auf die zuvor verabreichten Bolusdosierungen und die Reaktion des Patienten abgestimmt sein.

Eine Magenspülung kann in Erwägung gezogen werden. Bei Einnahme größerer Mengen kann innerhalb einer Stunde die Gabe von Aktivkohle (50 g bei Erwachsenen, 10-15 g bei Kindern) erwogen werden, vorausgesetzt, die Atemwege können freigehalten werden. Es wird angenommen, dass die späte Gabe von

Aktivkohle bei Präparaten mit verzögerter Freisetzung von Vorteil ist; dies ist jedoch nicht belegt.

Ein geeignetes Abführmittel (z. B. eine Lösung auf Polyethylenglykol-Basis) kann zur Beschleunigung der Ausscheidung sinnvoll sein.

Unterstützende Maßnahmen (künstliche Beatmung, Sauerstoffzufuhr, Gabe von Vasopressoren und Infusionstherapie) sollten, falls erforderlich, in der Behandlung eines begleitend auftretenden Kreislaufschocks angewendet werden. Bei Herzstillstand kann eine Herzdruckmassage, bei Arrhythmien Defibrillation angezeigt sein. Falls erforderlich, assistierte Atmung sowie Aufrechterhaltung des Wasser- und Elektrolythaushaltes.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Natürliche Opium-Alkaloide
ATC-Code: N02AA05

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, bewirken die Retardtabletten Schmerzlinderung ohne gesteigerte Nebenwirkungen über einen erheblich längeren Zeitraum.

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 Oxycodon-HCl Lich ist vergleichbar mit schnell freisetzendem Oxycodon, wobei nach Einnahme der Retardtabletten maximale Plasmakonzentrationen nach etwa 3 Stunden gegenüber 1-1,5 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 Tabletten 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 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 38-45 %, eine Eliminationshalbwertszeit von 4-6 Stunden und eine Plasmaclearance von 0,8 l/min. Die Eliminationshalbwertszeit von Oxycodon aus den Retardtabletten beträgt 4-5 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 5, 10 und 20 mg Retardtabletten sind dosisproportional in Bezug auf die resorbierte Wirkstoffmenge als auch vergleichbar miteinander in Bezug auf die Resorptionsgeschwindigkeit.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Reproduktions- und Entwicklungstoxikologie

Oxycodon hatte keine Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit oder die frühe Embryonalentwicklung bei männlichen und weiblichen Ratten in Dosen von bis zu 8 mg/kg/Tag. Auch löste Oxycodon bei Ratten in Dosen von bis zu 8 mg/kg/Tag oder bei Kaninchen in Dosen von bis zu 125 mg/kg/Tag keine Missbildungen aus. Bei Kaninchen wurde eine dosisabhängige Zunahme von Entwicklungsabweichungen (vermehrtes Auftreten von zusätzlichen (27) präsakralen Wirbeln und zusätzlichen Rippenpaaren) beobachtet, wenn die Daten für einzelne Föten analysiert wurden. Bei der Analyse derselben Daten unter Verwendung von Würfen im Gegensatz zu einzelnen Föten wurde jedoch kein dosisabhängiger Anstieg der Entwicklungsabweichungen festgestellt, obwohl die Inzidenz zusätzlicher präsakraler Wirbel in der Gruppe mit 125 mg/kg/Tag im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant höher blieb. Da diese Dosis mit schweren pharmakotoxischen Wirkungen bei den trächtigen Tieren verbunden war, könnten die fötalen Befunde eine sekundäre Folge der schweren maternalen Toxizität gewesen sein.

In einer Studie zur pränatalen und postnatalen Entwicklung bei Ratten waren das mütterliche Körpergewicht und die Nahrungsaufnahme bei Dosen ≥ 2 mg/kg/Tag im Vergleich zur Kontrollgruppe 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-Welpen (der NOEL für F1-Welpen lag bei 2 mg/kg/Tag, basierend auf den bei 6 mg/kg/Tag beobachteten Auswirkungen auf das Körpergewicht). Bei keiner Dosis in der Studie wurden Auswirkungen auf die F2-Generation festgestellt.

Genotoxizität

Die Ergebnisse von In-vitro- und In-vivo-Studien deuten 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 war weder in einem bakteriellen Mutagenitätstest noch in einem In-vivo-Mikronukleustest an der Maus genotoxisch. Oxycodon erzeugte eine positive Reaktion im In-vitro-Maus-Lymphomtest in Anwesenheit von S9-Stoffwechselaktivierung in der Rattenleber bei Dosen von mehr als 25 µg/ml. Es wurden zwei In-vitro-Tests auf Chromosomenaberrationen mit menschlichen Lymphozyten durchgeführt. Im ersten Test war Oxycodon ohne Stoffwechselaktivierung negativ, aber mit S9-Stoffwechselaktivierung zum 24-Stunden-Zeitpunkt positiv, nicht jedoch 48 Stunden nach der Exposition. Im zweiten Assay zeigte Oxycodon weder mit noch ohne Stoffwechselaktivierung in irgendeiner Konzentration oder zu irgendeinem Zeitpunkt eine Klastogenität.

Karzinogenität

Die Karzinogenität wurde in einer 2-Jahres-Studie mit oraler Verabreichung an Sprague-Dawley-Ratten untersucht. Oxycodon führte bei männlichen und weiblichen Ratten in Dosen von bis zu 6 mg/kg/Tag nicht zu einem Anstieg der Tumorinzidenz. Die Dosen wurden durch opioidbedingte pharmakologische Wirkungen von Oxycodon begrenzt.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Kollidon SR (bestehend aus Polyvinylacetat, Povidon (K = 27,0 - 32,4), Natriumdodecylsulfat, Siliciumdioxid)
Mikrokristalline Cellulose
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Tablettenüberzug

Poly(vinylalkohol)
Talkum (E553 b)
Titandioxid (E171)
Macrogol 3350
(3-sn-Phosphatidyl)cholin (E322)/Sojalecithin (E322)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)
Eisen(II,III)-oxid (E172)
Indigocarmin-Aluminiumsalz (E132)

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 20, 50 oder 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:
Zentiva Pharma GmbH
Brüningstraße 50
65926 Frankfurt am Main
Telefon: 0800 53 53 010
Telefax: 0800 53 53 011

8. Zulassungsnummer

76285.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung: 11. November 2010
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 28. März 2014

10. Stand der Information

Oktober 2024

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel