

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Oxycodon-HCl Winthrop 5 mg Retardtabletten
Oxycodon-HCl Winthrop 10 mg Retardtabletten
Oxycodon-HCl Winthrop 20 mg Retardtabletten
Oxycodon-HCl Winthrop 40 mg Retardtabletten
Oxycodon-HCl Winthrop 80 mg Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Oxycodon-HCl Winthrop 5 mg Retardtablette enthält 5 mg Oxycodonhydrochlorid, entsprechend 4,5 mg Oxycodon.
Jede Oxycodon-HCl Winthrop 10 mg Retardtablette enthält 10 mg Oxycodonhydrochlorid, entsprechend 9 mg Oxycodon.
Jede Oxycodon-HCl Winthrop 20 mg Retardtablette enthält 20 mg Oxycodonhydrochlorid, entsprechend 17,9 mg Oxycodon.
Jede Oxycodon-HCl Winthrop 40 mg Retardtablette enthält 40 mg Oxycodonhydrochlorid, entsprechend 36 mg Oxycodon.
Jede Oxycodon-HCl Winthrop 80 mg Retardtablette enthält 80 mg Oxycodonhydrochlorid, entsprechend 72 mg Oxycodon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Oxycodon-HCl Winthrop 5 mg Retardtablette enthält maximal 15 mg Saccharose (siehe Abschnitt 4.4).
Jede Oxycodon-HCl Winthrop 10 mg Retardtablette enthält maximal 30 mg Saccharose (siehe Abschnitt 4.4).
Jede Oxycodon-HCl Winthrop 20 mg Retardtablette enthält maximal 12 mg Saccharose (siehe Abschnitt 4.4).
Jede Oxycodon-HCl Winthrop 40 mg Retardtablette enthält maximal 24 mg Saccharose (siehe Abschnitt 4.4).
Jede Oxycodon-HCl Winthrop 80 mg Retardtablette enthält maximal 48 mg Saccharose (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette.

Oxycodon-HCl Winthrop 5 mg Retardtabletten sind weiße bis weißliche, runde, bikonvexe Tabletten.
Oxycodon-HCl Winthrop 10 mg Retardtabletten sind rosafarbene, oblonge, bikonvexe Tabletten mit einer Bruchkerbe auf beiden Seiten. Die Tabletten können in gleiche Dosen geteilt werden.
Oxycodon-HCl Winthrop 20 mg Retardtabletten sind weiße bis weißliche, oblonge, bikonvexe Tabletten mit einer Bruchkerbe auf beiden Seiten. Die Tabletten können in gleiche Dosen geteilt werden.
Oxycodon-HCl Winthrop 40 mg Retardtabletten sind rosafarbene, oblonge, bikonvexe Tabletten mit einer Bruchkerbe auf beiden Seiten. Die Tabletten können in gleiche Dosen geteilt werden.
Oxycodon-HCl Winthrop 80 mg Retardtabletten sind rote, oblonge, bikonvexe Tabletten mit einer Bruchkerbe auf beiden Seiten. Die Tabletten können in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Oxycodon-HCl Winthrop Retardtabletten werden bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und älter) zur Behandlung von starken Schmerzen, die nur mit Opioid-Analgetika angemessen behandelt werden können, angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung soll an die Schmerzintensität und an die individuelle Empfindlichkeit des Patienten angepasst werden. Die richtige Dosierung für den einzelnen Patienten ist die niedrigste Dosis, die die Schmerzen ausreichend kontrolliert und keine oder erträgliche Nebenwirkungen hat.

Wird eine Opioidformulierung mit sofortiger Wirkstofffreisetzung als Bedarfsmedikation zusätzlich zu einem Retard-Präparat verwendet, könnte die Notwendigkeit von mehr als zwei "Bedarfsmedikationen" pro Tag ein Hinweis darauf sein, dass eine Dosiserhöhung des Retard-Präparates erforderlich ist.

Es gelten folgende allgemeine Dosierungsempfehlungen:

Erwachsene

Dosiseinstellung:

Die übliche Anfangsdosis für Opioid-naive Patienten beträgt 10 mg Oxycodonhydrochlorid pro Dosis in 12-stündlichen Abständen. Bei einigen Patienten reicht unter Umständen eine Anfangsdosis von 5 mg Oxycodonhydrochlorid, um die Häufigkeit des Auftretens von Nebenwirkungen zu minimieren.

Bei Patienten, die bereits Opioide erhalten haben, kann eine Therapie mit Oxycodon-HCl Winthrop Retardtabletten unter Berücksichtigung ihrer Opioid-Erfahrungen bereits mit höheren Dosierungen begonnen werden.

Umstellung von Morphin auf Oxycodon

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

Dosisanpassung:

Einige Patienten, die Oxycodon-HCl Winthrop Retardtabletten nach einem festen Zeitschema erhalten, benötigen zusätzlich nicht retardierte Analgetika als Bedarfsmedikation zur Beherrschung von Durchbruchschmerzen. Oxycodon-HCl Winthrop Retardtabletten sind für die Behandlung von akuten Schmerzen und/oder Durchbruchschmerzen nicht vorgesehen. Die Einzeldosis der Bedarfsmedikation soll 1/4 der Tagesdosis von Oxycodon-HCl Winthrop Retardtabletten betragen und kann alle 6 Stunden verabreicht werden. Wird eine Bedarfsmedikation öfter als zweimal pro Tag benötigt, ist dies ein Anzeichen dafür, dass eine Dosiserhöhung von Oxycodon-HCl Winthrop Retardtabletten erforderlich ist. Die Dosisanpassung sollte nicht häufiger als alle 1–2 Tage bis zum Erreichen einer stabilen 12-stündlichen Dosierung erfolgen.

Nach einer Dosiserhöhung von 10 mg auf 20 mg alle 12 Stunden ist eine Anpassung in Schritten von etwa 1/3 der Tagesdosis durchzuführen, bis der gewünschte Effekt erreicht ist. Das Ziel ist eine an den Bedarf des Patienten angepasste Dosierung, die bei 12-stündlicher Gabe sowohl eine adäquate Analgesie mit tolerierbaren Nebenwirkungen als auch eine so geringe Gabe von Bedarfsmedikation wie möglich ermöglicht, so lange wie die Schmerztherapie nötig ist.

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

Im Allgemeinen sollte die geringste analgetisch ausreichend wirksame Dosis ausgewählt werden. Bei der Behandlung von non-malignen Schmerzen sind 40 mg im Allgemeinen eine ausreichende Tagesdosis, jedoch könnten auch höhere Dosen benötigt werden. Patienten mit Tumorschmerzen benötigen unter Umständen Dosierungen von 80 bis 120 mg, die in Einzelfällen bis zu 400 mg gesteigert werden können. Sollte eine noch höhere Dosis notwendig sein, muss diese individuell festgelegt werden. Hierbei muss die Wirksamkeit gegenüber der Verträglichkeit und dem Risiko von unerwünschten Arzneimittelwirkungen abgewogen werden.

Ältere Patienten

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

Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion

Der Therapiebeginn sollte bei diesen Patienten einem konservativen Ansatz folgen. Die empfohlene Anfangsdosis für Erwachsene sollte um 50 % reduziert werden (z. B. auf eine tägliche Gesamtdosis von 10 mg oral bei Opioid-naiven Patienten) und jeder Patient sollte entsprechend seiner klinischen Situation bis zu einer ausreichenden Schmerzkontrolle titriert werden. Daher kann es sein, dass die niedrigste in dieser Fachinformation empfohlene Einzeldosis, d. h. 10 mg, nicht als Anfangsdosis geeignet ist. In diesen Fällen können Oxycodon-HCl Winthrop 5 mg Retardtabletten angewendet werden.

Andere Risikopatienten

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

Daher kann es sein, dass die niedrigste in dieser Fachinformation empfohlene Einzeldosis, d. h. 10 mg, nicht als Anfangsdosis geeignet ist. In diesen Fällen können Oxycodon-HCl Winthrop 5 mg Retardtabletten angewendet werden.

Eine Dosisanpassung sollte entsprechend der jeweiligen klinischen Situation erfolgen.

Kinder und Jugendliche

Opioide dürfen nur bei geeigneten Indikationen eingesetzt und von einem Facharzt verschrieben werden, der Erfahrung in der Behandlung starker Schmerzen bei Kindern hat, wobei die Vorteile und Risiken sorgfältig abzuwägen sind.

Jugendliche (ab 12 Jahren und älter)

Wenn eine Retard-Präparat als Erstbehandlung für Opioid-naive Patienten benötigt wird, beträgt die übliche Anfangsdosis 10 mg Oxycodonhydrochlorid pro Dosis in 12-stündlichen Abständen.

Unter Berücksichtigung der Empfehlungen für andere spezielle Bevölkerungsgruppen kann bei einigen pädiatrischen Patienten eine Anfangsdosis von 5 mg sinnvoll sein, um das Auftreten von Nebenwirkungen zu minimieren.

Patienten, die bereits Opioide erhalten haben, können unter Berücksichtigung ihrer Opioid-Erfahrungen mit einer höheren Dosierung von Oxycodon-HCl Winthrop Retardtabletten beginnen.

Kinder unter 12 Jahren

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Oxycodon bei Kindern unter 12 Jahren ist noch nicht erwiesen. Es sind keine Daten verfügbar.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Oxycodon-HCl Winthrop Retardtabletten werden in der ermittelten Dosierung zweimal täglich nach einem festen Zeitschema eingenommen.

Die Retardtabletten werden entweder zu den Mahlzeiten oder unabhängig davon mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen. Oxycodon-HCl Winthrop Retardtabletten dürfen nicht zerkaut oder zerrieben werden.

Oxycodon-HCl Winthrop 10 mg, 20 mg, 40 mg und 80 mg Retardtabletten können in gleiche Dosen geteilt werden. Oxycodon-HCl Winthrop 5 mg Retardtabletten sind nicht teilbar und müssen im Ganzen geschluckt werden.

Oxycodon-HCl Winthrop Retardtabletten sollten nicht mit alkoholischen Getränken eingenommen werden.

Behandlungsziele und Beendigung der Behandlung

Vor Beginn der Behandlung mit Oxycodon-HCl Winthrop 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 Anwendung

Oxycodon-HCl Winthrop Retardtabletten sollten nicht länger als unbedingt notwendig angewendet werden. Siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bezüglich der Notwendigkeit einer sorgfältigen Überwachung auf die Entwicklung von Abhängigkeit und Missbrauch.

4.3 Gegenanzeigen

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

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 unten und Abschnitt 4.5), Therapie mit Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmer, siehe unten und Abschnitt 4.5), Opioid-Toleranz, physischer Abhängigkeit oder Entzugserscheinungen (siehe unten), psychischer Abhängigkeit (Arzneimittelsucht), Missbrauchsprofil und Vorgeschichte von Drogen- und/oder Alkoholmissbrauch (siehe unten), bei geschwächten oder älteren Patienten, Kopfverletzungen,

Hirnverletzungen (intrakranielle Läsionen) oder erhöhtem Hirndruck, Bewusstseinsstörungen unklaren Ursprungs, Hypotonie, Hypovolämie, Epilepsie oder Prädisposition zu Krampfanfällen, Pankreatitis, obstruktiven und entzündlichen Darmerkrankungen, bei Patienten mit einer Beeinträchtigung der Leber- oder Nierenfunktion, bei Patienten mit Myxödem, Hypothyreose, Addisonscher Krankheit, Prostatahypertrophie, Alkoholismus, Intoxikations-Pschose, Delirium tremens, Obstipation, Erkrankung der Gallenwege.

Leber- und Gallenerkrankungen

Oxycodon kann Funktionsstörungen und Spasmen des Sphinkter Oddi verursachen, wodurch sich der intrabiläre 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.

Bei Auftreten von oder Verdacht auf paralytischen Ileus sollten Oxycodon-HCl Winthrop Retardtabletten unverzüglich abgesetzt werden.

Um die Retardierung der Tabletten nicht zu beeinträchtigen, dürfen die Retardtabletten nicht zerkaut oder zerrieben werden.

Die Anwendung zerkauter oder zerriebener Oxycodon-HCl Winthrop Retardtabletten führt zu einer schnelleren Freisetzung und Resorption einer möglicherweise letalen Dosis von Oxycodon (siehe Abschnitt 4.9).

Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion sollten engmaschig überwacht werden.

Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

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

Die wiederholte Anwendung von Oxycodon-HCl Winthrop kann zu einer Opioidgebrauchsstörung (Opioid Use Disorder, OUD) führen. Eine höhere Dosis und längere Dauer der Opioidbehandlung kann das Risiko erhöhen, eine Opioidgebrauchsstörung zu entwickeln. Durch Missbrauch oder absichtliche Falschanwendung von Oxycodon-HCl Winthrop kann es zu einer Überdosierung und/oder zum Tod kommen. Das Risiko, eine Opioidgebrauchsstörung zu entwickeln, ist bei Patienten mit Substanzgebrauchsstörungen (einschließlich Alkoholgebrauchsstörung) in der persönlichen oder familiären Vorgeschichte (Eltern oder Geschwister), bei Rauchern oder bei Patienten mit anderen psychischen Störungen in der persönlichen Vorgeschichte (z.B. Major Depression, Angststörungen und Persönlichkeitsstörungen) erhöht.

Vor Beginn der Behandlung mit Oxycodon-HCl Winthrop 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 Folge Rezepten). 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.

Atemdepression

Eine Atemdepression ist die bedeutsamste Gefährdung durch Opioide.

Nur für Oxycodon-HCl Winthrop 80 mg Retardtabletten

Oxycodon-HCl Winthrop 80 mg Retardtabletten werden für Opioid-naive Patienten nicht empfohlen, da diese Wirkstärke bei diesen Patienten eine lebensbedrohliche Atemdepression verursachen kann.

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 Opioidgesamtdosis in Betracht gezogen werden.

Opioidtoleranz und Entzugssymptome

Bei chronischer Anwendung von Oxycodon kann es zur Entwicklung einer Toleranz mit der Erfordernis von höheren Dosen zum Erzielen des erwünschten analgetischen Effektes kommen. Bei abrupter Beendigung der Therapie kann ein Entzugssyndrom auftreten.

Wenn die Therapie mit Oxycodon nicht mehr länger erforderlich ist, kann es ratsam sein, die Tagesdosis allmählich zu reduzieren, um das Auftreten der Symptome eines Entzugssyndroms zu vermeiden. Entzugserscheinungen können Gähnen, Mydriasis, Tränenfluss, Rhinorrhoe, Tremor, Hyperhidrosis, Angstzustände, Unruhe, Krampfanfälle, Schlaflosigkeit oder Myalgie einschließen.

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.

Die gleichzeitige Anwendung von Oxycodon und sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verschreibung mit diesen sedierenden Arzneimitteln nur bei den Patienten angebracht, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn dennoch eine gleichzeitige Verschreibung von Oxycodon-HCl Winthrop Retardtabletten zusammen mit Sedativa für notwendig erachtet wird, sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden und die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein.

Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Atemdepression und Sedierung überwacht werden. In diesem Zusammenhang wird dringend empfohlen, Patienten und ihre Bezugspersonen über diese Symptome zu informieren (siehe Abschnitt 4.5).

Bei gleichzeitiger Einnahme von Alkohol und Oxycodon können vermehrt Nebenwirkungen von Oxycodon auftreten. So kann die gleichzeitige Anwendung von Opioiden und Alkohol zu Sedierung, Atemdepression, Koma und zum Tod führen. Die gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden.

Eine Hyperalgesie, die nicht auf eine weitere Erhöhung der Oxycodon-Dosis reagiert, kann insbesondere bei hohen Dosen in sehr seltenen Fällen auftreten. Eine Reduktion der Oxycodon-Dosis oder der Wechsel zu einem alternativen Opioid kann erforderlich sein.

Oxycodon werden für die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren, aufgrund nicht ausreichender Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit, nicht empfohlen.

Die Gabe von Oxycodon-HCl Winthrop Retardtabletten wird präoperativ und während der ersten 12–24 Stunden postoperativ nicht empfohlen. In Abhängigkeit von Art und Umfang des chirurgischen Eingriffs, dem gewählten Anästhesieverfahren, der sonstigen Begleitmedikation sowie vom individuellen Zustand des Patienten ist der Zeitpunkt des postoperativen Einsatzes von Oxycodon-HCl

Winthrop Retardtabletten nach sorgfältiger Abwägung von Nutzen und Risiko im Einzelfall festzulegen.

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

Wie alle Opioidpräparate sollten Oxycodon-Produkte nach abdominalchirurgischen Eingriffen aufgrund der bekannten Beeinträchtigung der Darmmotilität mit Vorsicht angewendet werden. Eine Anwendung darf erst erfolgen, nachdem sich der Arzt von der Normalisierung der Darmfunktion überzeugt hat.

Oxycodon-HCl Winthrop Retardtabletten sind nur für die orale Einnahme bestimmt. Eine missbräuchliche parenterale Verabreichung von nicht für die parenterale Verabreichung zugelassene Darreichungsformen kann zu schwerwiegenden, potenziell letalen Ereignissen führen. So können auch aufgrund der Tablettenbestandteile (insbesondere Talkum) Nekrosen lokalen Gewebes und Lungengranulome auftreten.

Anti-Doping-Hinweis

Die Anwendung von Oxycodon-HCl Winthrop Retardtabletten kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Der Missbrauch von Oxycodon-HCl Winthrop Retardtabletten als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

Sonstige Bestandteile

Saccharose

Das Arzneimittel enthält Saccharose. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Oxycodon-HCl Winthrop Retardtabletten nicht einnehmen.

Natrium

Oxycodon-HCl Winthrop enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Therapie mit Arzneimitteln, die das Zentralnervensystem (ZNS) dämpfen, wie andere Opioide, Gabapentinoide, wie z. B. Pregabalin, Anxiolytika, Hypnotika, Sedativa (einschließlich Benzodiazepinen), Antipsychotika, Phenothiazine, Neuroleptika, Anästhetika, Antidepressiva, Muskelrelaxanzien, Antihistaminika, Antiemetika und Alkohol, kann eine verstärkte ZNS-dämpfende Wirkung eintreten und die Nebenwirkungen von Oxycodon, insbesondere die Atemdepression, können verstärkt werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden zusammen mit sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel erhöht das Risiko von Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund einer additiven ZNS-dämpfenden Wirkung. Die Dosis und Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollten begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Alkohol kann die pharmakodynamischen Effekte von Oxycodon verstärken. So erhöht die gleichzeitige Anwendung von Alkohol und Opioiden das Risiko von Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund der additiven ZNS-dämpfenden Wirkung. Die gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden.

Arzneimittel mit anticholinerger Wirkung (z. B. Psychopharmaka, Neuroleptika, Antihistaminika, Antiemetika, Muskelrelaxanzien, Arzneimittel bei Morbus Parkinson) können anticholinerge

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

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.

Monoaminoxidase-(MAO-)Hemmer interagieren bekanntlich mit Narkoanalgetika und können eine ZNS-Erregung oder -Depression mit hyper- oder hypotensiver Krise verursachen (siehe Abschnitt 4.4).

Oxycodon sollte mit Vorsicht bei Patienten eingesetzt werden, die MAO-Hemmer anwenden oder während der letzten 2 Wochen erhalten haben.

In Einzelfällen wurde eine klinisch relevante Abnahme oder Zunahme der Thromboplastinzeit (INR, Quickwert) bei gleichzeitiger Anwendung von Oxycodon und Cumarin-Antikoagulanzen beobachtet.

Oxycodon wird hauptsächlich über CYP3A4-abhängige Stoffwechselwege und zum Teil über CYP2D6 abgebaut. Die Aktivität dieser Abbauege kann durch verschiedene gleichzeitig verabreichte Arzneimittel oder Nahrungsstoffe gehemmt oder induziert werden. Die folgenden Absätze erläutern diese Wechselwirkungen ausführlicher.

CYP3A4-Inhibitoren wie z. B. Makrolid-Antibiotika (z. B. Clarithromycin, Erythromycin oder Telithromycin), Azol-Antimykotika (z. B. Ketoconazol, Voriconazol, Itraconazol oder Posaconazol), Proteasehemmer (z. B. Boceprevir, Ritonavir, Indinavir, Nelfinavir oder Saquinavir), Cimetidin und Grapefruitsaft können zu einer verminderten Clearance von Oxycodon führen, was einen Anstieg der Plasmakonzentrationen von Oxycodon verursachen könnte. Eine Anpassung der Dosis von Oxycodon kann daher erforderlich sein.

Einige spezifische Beispiele der CYP3A4-Enzymhemmung werden im Folgenden angeführt:

- Die fünftägige orale Gabe von 200 mg Itraconazol, einem potenten CYP3A4-Hemmer, erhöhte die AUC von oral appliziertem Oxycodon auf im Mittel das 2,4-Fache (Spannbreite von 1,5 bis 3,4-fach).
- Die viertägige Gabe von 2 × täglich 200 mg Voriconazol, einem CYP3A4-Hemmer (wobei bei den ersten beiden Dosen 400 mg gegeben wurden), erhöhte die AUC von oral appliziertem Oxycodon auf im Mittel das 3,6-Fache (Spannbreite von 2,7 bis 5,6-fach).
- Die viertägige orale Gabe von 800 mg Telithromycin, einem CYP3A4-Hemmer, erhöhte die AUC von oral appliziertem Oxycodon auf im Mittel das 1,8-Fache (Spannbreite von 1,3 bis 2,3-fach).
- Der Genuss von 3 × täglich 200 ml Grapefruitsaft, einem CYP3A4-Hemmer, über fünf Tage erhöhte die AUC von oral appliziertem Oxycodon auf im Mittel das 1,7-Fache (Spannbreite von 1,1 bis 2,1-fach).

CYP3A4-Induktoren wie z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin oder Johanniskraut können den Abbau von Oxycodon beschleunigen und die Clearance von Oxycodon erhöhen, was zu einer Abnahme der Plasmakonzentrationen von Oxycodon führen könnte. Eine Anpassung der Dosis von Oxycodon kann erforderlich sein.

Einige spezifische Beispiele der CYP3A4-Enzyminduktion werden im Folgenden angeführt:

- Die Gabe von Johanniskraut, einem CYP3A4-Induktor, über 15 Tage 3 × täglich 300 mg reduzierte die AUC von oral appliziertem Oxycodon um durchschnittlich etwa 50 % (Spannbreite von 37 bis 57 %).
- Die Gabe von Rifampicin, einem CYP3A4-Induktor, über 7 Tage 1 × täglich 600 mg reduzierte die AUC von oral appliziertem Oxycodon um durchschnittlich etwa 86 %.

Arzneimittel mit hemmender Wirkung auf die Aktivität von CYP2D6 wie z. B. Paroxetin oder Chinidin können zu einer verminderten Clearance von Oxycodon führen, was einen Anstieg der Plasmakonzentrationen von Oxycodon verursachen könnte.

Es liegen keine Studien zum Einfluss von Oxycodon auf den CYP-vermittelten Stoffwechsel anderer Substanzen vor.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von Oxycodon bei Schwangeren vor. Kinder, deren Mütter innerhalb der letzten 3–4 Wochen vor oder während der Geburt Opioide erhalten haben, sollten bezüglich Atemdepression überwacht werden. Bei Neugeborenen von Müttern, die während der Schwangerschaft mit Oxycodon behandelt wurden, können möglicherweise Entzugserscheinungen beobachtet werden.

Stillzeit

Oxycodon kann in die Muttermilch sezerniert werden und beim Neugeborenen möglicherweise eine Sedierung und eine Atemdepression hervorrufen. Oxycodon sollte deshalb nicht bei stillenden Müttern 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

Oxycodon kann die Aufmerksamkeit und das Reaktionsvermögen so weit einschränken, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt oder nicht mehr gegeben ist.

Dies ist insbesondere zu Beginn einer Therapie mit Oxycodon, nach Dosiserhöhung oder Präparatewechsel sowie beim Zusammenwirken von Oxycodon-HCl Winthrop Retardtabletten mit Alkohol oder anderen ZNS-dämpfenden Substanzen zu erwarten.

Bei einer stabilen Therapie ist ein generelles Fahrverbot nicht zwingend erforderlich. Die Beurteilung der jeweils individuellen Situation ist durch den behandelnden Arzt vorzunehmen.

4.8 Nebenwirkungen

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

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Übelkeit (vor allem zu Beginn der Therapie) und Obstipation.

Eine Atemdepression ist die bedeutsamste Gefährdung einer Opioid-Überdosierung und tritt am ehesten bei älteren oder geschwächten Patienten auf.

Bei dafür anfälligen Patienten können Opioide schwere Blutdruckabfälle hervorrufen.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

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 inadäquaten ADH-Sekretion

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Appetitabnahme bis zum Appetitverlust

Gelegentlich: Dehydratation

Selten: Appetitsteigerung

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Angstzustände, Verwirrheitszustände, Depressionen, verminderte Aktivität (Dämpfung, gegebenenfalls mit Antriebsarmut), Unruhe, psychomotorische Hyperaktivität, Nervosität, Schlaflosigkeit, Denkstörungen

Gelegentlich: Agitiertheit, Affektlabilität, euphorische Stimmung, Wahrnehmungsstörungen (z. B. Halluzinationen, Derealisation), verminderte Libido, Arzneimittelabhängigkeit (siehe Abschnitt 4.4), Depersonalisierung

Nicht bekannt: Aggressionen

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Somnolenz, Sedierung, Schwindelgefühl/Benommenheit, Kopfschmerzen

Häufig: Tremor, Lethargie

Gelegentlich: Amnesie, Konvulsionen (insbesondere bei Personen mit Epilepsie oder Prädisposition zu Krampfanfällen), Konzentrationsstörungen, Migräne, sowohl erhöhter als auch verminderter Muskeltonus, unwillkürliche Muskelkontraktionen, Hypoästhesie, Koordinationsstörungen, Sprechstörungen, Synkope, Parästhesien, Geschmacksstörungen

Selten: Muskelkrämpfe

Nicht bekannt: Hyperalgesie

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Tränensekretionsstörungen, Sehstörungen, Miosis

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Hörstörungen (Hyperakusis), Vertigo

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Tachykardie, Palpitationen (auch als Symptom eines Entzugssyndroms)

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Vasodilatation

Selten: erniedrigter Blutdruck, Orthostasesyndrom

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Dyspnoe

Gelegentlich: Atemdepression, Dysphonie, Husten, Rachenentzündung, Schnupfen

Selten: Bronchospasmus, zentrales Schlafapnoe-Syndrom

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Obstipation, Erbrechen, Übelkeit

Häufig: Abdominalschmerzen, Diarrhö, Mundtrockenheit, Schluckauf, Dyspepsie

Gelegentlich: Mundulzerationen, Stomatitis, Dysphagie, Zahnfleischentzündungen, Flatulenz, Aufstoßen, Ileus

Selten: Melaena, Zahnerkrankungen, Zahnfleischbluten, Zahnverfärbungen

Nicht bekannt: Karies

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Erhöhung leberspezifischer Enzyme

Nicht bekannt: Cholestase, Gallenkolik, Funktionsstörung des Sphinkter Oddi

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig: Pruritus

Häufig: Hautreaktionen/Hautausschlag, Hyperhidrosis

Gelegentlich: trockene Haut

Selten: Urtikaria, Photosensibilität

Sehr selten: exfoliative Dermatitis

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: Dysurie, Harndrang

Gelegentlich: Harnretention

Selten: Hämaturie

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: Erektionsstörungen, Hypogonadismus

Nicht bekannt: Amenorrhö

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Asthenie, Ermüdung

Gelegentlich: Schüttelfrost, Arzneimittelentzugssyndrom, Schmerzen (z. B. Brustkorbschmerzen), Unwohlsein, Ödeme, periphere Ödeme, Toleranzentwicklung, Durst

Selten: Gewichtszu- oder -abnahme, Zellulitis

Nicht bekannt: Arzneimittelentzugssyndrom bei Neugeborenen

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

Gelegentlich: Verletzungen durch Unfälle

Arzneimittelabhängigkeit

Die wiederholte Anwendung von Oxycodon-HCl Winthrop kann, selbst in therapeutischen Dosen, zu einer Arzneimittelabhängigkeit führen. Das Risiko für eine Arzneimittelabhängigkeit kann je nach

individuellen Risikofaktoren des Patienten, Dosierung und Dauer der Opioidbehandlung variieren (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Häufigkeit, Art und Schweregrad von Nebenwirkungen bei Jugendlichen (12 bis 18 Jahre) scheinen ähnlich zu sein wie bei Erwachsenen (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 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

Eine akute Überdosierung von Oxycodon kann zu Atemdepression, Somnolenz bis hin zum Stupor oder Koma, verminderter Spannung der Skelettmuskulatur, Miosis, Bradykardie, erniedrigtem Blutdruck, Lungenödem, Kreislaufversagen und zum Tod führen.

Toxische Leukenzephalopathie wurde bei Überdosierung von Oxycodon beobachtet.

Therapie

Die Atemwege müssen freigehalten werden und eine unterstützende oder kontrollierte Beatmung muss sichergestellt sein.

Reine Opioid-Antagonisten wie Naloxon sind spezifische Gegenmittel zur Behandlung der Symptome einer Opioid-Überdosierung. Andere unterstützende Maßnahmen sollten nach Bedarf eingesetzt werden.

Naloxon: z. B. 0,4 bis 2 mg Naloxon intravenös. Diese Einzeldosis muss je nach klinischer 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. Die Gabe von Aktivkohle ist in Erwägung zu ziehen (50 g bei Erwachsenen, 10–15 g bei Kindern), wenn eine erhebliche Menge innerhalb von 1 Stunde eingenommen wurde, vorausgesetzt, dass die Atemwege geschützt werden können. Es erscheint plausibel, dass bei der Überdosierung von verzögert freisetzenden Präparaten eine späte Gabe von Aktivkohle von Vorteil ist; es gibt hierfür jedoch keine Belege.

Die Gabe eines geeigneten Laxans (z. B. eine PEG-Lösung) kann die Passage beschleunigen.

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. Der Wasser- und Elektrolythaushalt sollte aufrechterhalten werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetika, Opiate, Natürliche Opium-Alkaloide, ATC-Code: N02AA05.

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

Endokrines System

Opioide können die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren- oder -Gonaden-Achsen beeinflussen. Zu den Veränderungen, die beobachtet werden können, zählen ein Anstieg des Prolaktins im Serum und eine Abnahme von Kortisol und Testosteron im Plasma. Eine Manifestation klinischer Symptome aufgrund dieser Hormonveränderungen kann möglich sein.

Gastrointestinales System

Opioide können zu Krämpfen des Sphinkter Oddi führen.

Kinder und Jugendliche

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

Es liegen keine Daten aus klinischen Studien zur längerfristigen Anwendung bei Kindern zwischen 12 und 18 Jahren vor.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die relative Bioverfügbarkeit von Oxycodon-HCl Winthrop Retardtabletten ist vergleichbar mit nicht retardiertem Oxycodon, wobei nach Einnahme der Retardtabletten maximale Plasmakonzentrationen nach etwa 3 Stunden gegenüber 1 bis 1,5 Stunden auftreten. Spitzenkonzentrationen und Fluktuationen der Konzentrationen von Oxycodon aus der Retardtablette und aus einer nicht retardierten Formulierung sind bei 12- bzw. 6-stündiger Gabe bei gleicher Tagesdosis vergleichbar.

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

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

Verteilung

Die absolute Bioverfügbarkeit von Oxycodon beträgt etwa 2/3 relativ zur parenteralen Gabe. Oxycodon hat im Steady State ein Verteilungsvolumen von 2,6 l/kg, eine Plasmaproteinbindung von 38–45 %, eine Eliminationshalbwertszeit von 4 bis 6 Stunden und eine Gesamtplasmaclearance 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 CYP3A4 und CYP2D6 zu Noroxycodon, Oxymorphon und Noroxymorphon verstoffwechselt, die anschließend glukuronidiert werden.

Es wird angenommen, dass keiner dieser Metaboliten wesentlich zur schmerzstillenden Wirkung von Oxycodon beiträgt. *In-vitro-Studien* 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. Frauen haben unter Berücksichtigung des jeweiligen Körpergewichtes im Durchschnitt eine um 25 % höhere Plasmakonzentration als Männer.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Retardtabletten mit 5, 10, 20, 40 und 80 mg sind sowohl dosisproportional bioäquivalent 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 bei männlichen und weiblichen Ratten in Dosierungen von bis zu 8 mg/kg/Tag keinen Effekt auf die Fertilität oder die frühe embryonale Entwicklung.

Ebenso induzierte Oxycodon in Dosierungen von bis zu 8 mg/kg/Tag bei Ratten und von bis zu 125 mg/kg/Tag bei Kaninchen keine Fehlbildungen.

Dosisbedingte Erhöhungen der Entwicklungsvariationen (erhöhte Inzidenz von zusätzlichen (27) präsakralen Wirbeln und zusätzlichen Rippenpaaren) wurden bei Kaninchen beobachtet, wenn die Daten für einzelne Föten analysiert wurden.

Wenn jedoch dieselben Daten wurfbezogen anstatt zu einzelnen Föten analysiert wurden, gab es keinen dosisbedingten Anstieg der Entwicklungsvariationen, obwohl die Häufigkeit zusätzlicher präsakraler Wirbel in der 125 mg/kg/Tag-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant höher blieb. Da dieser Dosierungsbereich mit schweren pharmakotoxischen Effekten bei schwangeren Tieren verbunden war, können die fetalen Befunde eine sekundäre Folge einer schweren mütterlichen Toxizität gewesen sein.

In einer prä- und postnatalen Entwicklungsstudie bei Ratten wurden das mütterliche Körpergewicht und die Parameter der Nahrungsaufnahme für Dosierungen höher als 2 mg/kg/Tag im Vergleich zur Kontrollgruppe reduziert.

Die Körpergewichte waren in der F1-Generation von mütterlichen Ratten der 6 mg/kg/Tag-Dosisgruppe niedriger.

Es gab keine Auswirkungen auf physische, reflexologische oder sensorische Entwicklungsparameter oder auf Verhaltens- und Reproduktionskennzahlen bei den F1-Jungtieren (der NOEL der F1-Jungtiere betrug 2 mg/kg/Tag basierend auf Körpergewichtseffekten, die bei 6 mg/kg/Tag beobachtet wurden). Es gab bei keiner Studien-Dosis Auswirkungen auf die F2-Generation.

Genotoxizität

Die Ergebnisse von *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien deuten darauf hin, dass das genotoxische Risiko von

Oxycodon für den Menschen minimal ist oder bei den systemischen Oxycodon-Konzentrationen, die therapeutisch erreicht werden, nicht vorhanden ist. Oxycodon war in einem bakteriellen Mutagenitätstest oder in einem *In-vivo* Micronucleus-Test in der Maus nicht genotoxisch. Oxycodon produzierte eine positive Reaktion im *In-vitro* Maus-Lymphomtest bei metabolischer Rattenleber-S9-Aktivierung bei Dosierungen von mehr als 25 µg/ml. Zwei *In-vitro* Chromosomenaberrationstests mit menschlichen Lymphozyten wurden durchgeführt. Im ersten Test war Oxycodon ohne Stoffwechselaktivierung negativ, aber mit S9-Stoffwechselaktivierung zum 24-Stunden-Zeitpunkt positiv, aber nicht 48 Stunden nach Exposition. Im zweiten Assay zeigte Oxycodon bei keiner Konzentration und zu keinem Zeitpunkt Klastogenizität, weder mit noch ohne metabolische Aktivierung.

Kanzerogenität

Die Kanzerogenität wurde in einer 2-jährigen Studie mit oraler Sondenapplikation an Sprague-Dawley-Ratten untersucht. Oxycodon erhöhte die Tumorzinzidenz bei männlichen und weiblichen Ratten in Dosen bis zu 6 mg/kg/Tag nicht. Die Dosen wurden durch Opioid-bedingte pharmakologische Wirkungen von Oxycodon begrenzt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Zucker-Stärke-Pellets (Saccharose, Maisstärke)

Hypromellose

Talkum

Ethylcellulose

Hyprolose

Propylenglycol

Magnesiumstearat

Carmellose-Natrium (Ph. Eur.)

Mikrokristalline Cellulose

Hochdisperses Siliciumdioxid

Filmüberzug:

Polyvinylalkohol

Talkum

Macrogol 3350

Oxycodon-HCl Winthrop 5 mg und 20 mg Retardtabletten enthalten zusätzlich:
Titandioxid (E 171)

Oxycodon-HCl Winthrop 10 mg und 40 mg Retardtabletten enthalten zusätzlich:
Titandioxid (E 171) und Eisen(III)-oxid (E 172)

Oxycodon-HCl Winthrop 80 mg Retardtabletten enthalten zusätzlich:
Eisen(III)-oxid (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/PE/PVDC-Blisterpackung, bestehend aus weißer opaker PVC/PE/PVDC-Laminatfolie und Aluminiumfolie.

HDPE-Flaschen mit kindergesichertem PP-Drehverschluss.

Packungsgrößen:

20, 50 und 100 Retardtabletten in Blisterpackungen.

20, 50 und 100 Retardtabletten in HDPE-Flaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Winthrop Arzneimittel GmbH
65927 Frankfurt am Main

Mitvertrieb

Zentiva Pharma GmbH

65927 Frankfurt am Main

Telefon: (01 80) 2 02 00 10*

Telefax: (01 80) 2 02 00 11*

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Oxycodon-HCl Winthrop 5 mg Retardtabletten: 78316.00.00

Oxycodon-HCl Winthrop 10 mg Retardtabletten: 78317.00.00

Oxycodon-HCl Winthrop 20 mg Retardtabletten: 78318.00.00

Oxycodon-HCl Winthrop 40 mg Retardtabletten: 78319.00.00

Oxycodon-HCl Winthrop 80 mg Retardtabletten: 78320.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 16. Juli 2010

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 27. August 2014

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2024

*0,06 €/Anruf (dt. Festnetz); max. 0,42 €/min (Mobilfunk).

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel.