

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Oxycodonhydrochlorid STADA® 5 mg Retardtabletten
 Oxycodonhydrochlorid STADA® 10 mg Retardtabletten
 Oxycodonhydrochlorid STADA® 20 mg Retardtabletten
 Oxycodonhydrochlorid STADA® 40 mg Retardtabletten
 Oxycodonhydrochlorid STADA® 80 mg Retardtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung***Oxycodonhydrochlorid STADA® 5 mg Retardtabletten***

Jede Retardtablette enthält 5 mg Oxycodonhydrochlorid entsprechend 4,5 mg Oxycodon.
 Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
 Jede Retardtablette enthält 64 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Oxycodonhydrochlorid STADA® 10 mg Retardtabletten

Jede Retardtablette enthält 10 mg Oxycodonhydrochlorid entsprechend 9 mg Oxycodon.
 Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
 Jede Retardtablette enthält 56 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Oxycodonhydrochlorid STADA® 20 mg Retardtabletten

Jede Retardtablette enthält 20 mg Oxycodonhydrochlorid entsprechend 17,9 mg Oxycodon.
 Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
 Jede Retardtablette enthält 46 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Oxycodonhydrochlorid STADA® 40 mg Retardtabletten

Jede Retardtablette enthält 40 mg Oxycodonhydrochlorid entsprechend 35,9 mg Oxycodon.
 Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
 Jede Retardtablette enthält 25 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Oxycodonhydrochlorid STADA® 80 mg Retardtabletten

Jede Retardtablette enthält 80 mg Oxycodonhydrochlorid entsprechend 71,7 mg Oxycodon.
 Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
 Jede Retardtablette enthält 60 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Retardtabletten.

Oxycodonhydrochlorid STADA® 5 mg Retardtabletten

Hellblaue, runde, bikonvexe Retardtablette mit einem Durchmesser von 6,9–7,3 mm und einer Höhe von 3,2–3,9 mm.

Oxycodonhydrochlorid STADA® 10 mg Retardtabletten

Weiße, runde, bikonvexe Retardtablette mit einem Durchmesser von 6,9–7,3 mm und einer Höhe von 3,2–3,9 mm.

Oxycodonhydrochlorid STADA® 20 mg Retardtabletten

Hellrosafarbene, runde, bikonvexe Retardtablette mit einem Durchmesser von 6,9–7,3 mm und einer Höhe von 3,2–3,9 mm.

Oxycodonhydrochlorid STADA® 40 mg Retardtabletten

Hellorange- bis ockerfarbene, runde, bikonvexe Retardtablette mit einem Durchmesser von 6,9–7,3 mm und einer Höhe von 3,2–3,9 mm.

Oxycodonhydrochlorid STADA® 80 mg Retardtabletten

Grüne, runde, bikonvexe Retardtablette mit einem Durchmesser von 8,6–9,0 mm und einer Höhe von 4,6–5,3 mm.

4. Klinische Angaben**4.1 Anwendungsgebiete**

Starke Schmerzen, die nur mit Opioidanalgetika angemessen behandelt werden können. Oxycodonhydrochlorid STADA® ist angezeigt für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Dosierung**

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

Es gelten folgende allgemeine Dosierungsempfehlungen:**Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahre****Dosiseinstellung und Dosisanpassung**

Die Anfangsdosis für opioidnaive Patienten beträgt im Allgemeinen 10 mg Oxycodonhydrochlorid in Abständen von 12 Stunden. Bei einigen Patienten kann eine Anfangsdosis von 5 mg Oxycodonhydrochlorid angebracht sein, um das Auftreten von Nebenwirkungen zu minimieren.

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

Nach den Erfahrungen in gut kontrollierten klinischen Studien entsprechen 10–13 mg Oxycodonhydrochlorid etwa 20 mg Morphinsulfat, jeweils bezogen auf die retardierte Formulierung.

Wegen der individuell unterschiedlichen Empfindlichkeit gegenüber verschiedenen Opioiden wird empfohlen, dass die Patienten die Behandlung mit Oxycodonhydrochlorid STADA® nach Umstellung von einem anderen Opioid zurückhaltend mit 50–75% der berechneten Oxycodon-Dosis beginnen.

Einige Patienten, die Oxycodonhydrochlorid STADA® nach einem festen Zeitschema einnehmen, benötigen schnell freisetzende Analgetika als Bedarfsmedikation zur Kontrolle von Durchbruchschmerzen. Oxycodonhydrochlorid STADA® ist für die Behandlung von akuten Schmerzen und/oder

Durchbruchschmerzen nicht indiziert. Die Einzeldosis der Bedarfsmedikation soll $\frac{1}{6}$ der äquianalgetischen Tagesdosis von Oxycodonhydrochlorid STADA® betragen. Wird eine Bedarfsmedikation öfter als 2-mal pro Tag benötigt, ist dies ein Anzeichen dafür, dass eine Dosiserhöhung von Oxycodonhydrochlorid STADA® erforderlich ist. Die Dosisanpassung sollte nicht häufiger als alle 1 bis 2 Tage bis zum Erreichen einer stabilen zweimal täglichen Gabe erfolgen.

Nach einer Dosiserhöhung von 10 mg auf 20 mg alle 12 Stunden ist eine Anpassung in Schritten von etwa einem Drittel der Tagesdosis durchzuführen. Das Ziel ist eine patientenspezifische Dosierung, die bei 2-mal täglicher Gabe eine adäquate Analgesie mit tolerierbaren Nebenwirkungen und minimaler Bedarfsmedikation so lange ermöglicht, wie eine Schmerztherapie notwendig ist.

Eine gleichmäßige Verteilung (gleiche Dosis morgens und abends) nach einem festen Zeitschema (alle 12 Stunden) ist für die Mehrzahl der Patienten angemessen. Für einige Patienten kann es von Vorteil sein, die Dosen ungleich zu verteilen. Im Allgemeinen sollte die geringste schmerzstillend wirksame Dosis ausgewählt werden. Bei der Behandlung von nicht tumorbedingten Schmerzen ist im Allgemeinen eine Tagesdosis von 40 mg ausreichend; höhere Dosierungen können jedoch erforderlich sein. Patienten mit Tumorschmerzen benötigen unter Umständen Dosierungen von 80 bis 120 mg, die in Einzelfällen auf bis zu 400 mg gesteigert werden können. Wenn noch höhere Dosierungen notwendig sind, sollte die Dosis individuell unter Abwägung der Wirksamkeit gegenüber der Verträglichkeit und dem Risiko von Nebenwirkungen gewählt werden.

Ältere Patienten

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

Risikopatienten

Bei Risikopatienten, z.B. Patienten mit einem geringen Körpergewicht oder langsamer Metabolisierung von Arzneimitteln, sollte anfangs – wenn sie opioidnaiv sind – die Hälfte der normalerweise empfohlenen Dosis für Erwachsene gegeben werden. Die empfohlene niedrigste Dosierung von 10 mg ist deshalb unter Umständen als Anfangsdosis nicht geeignet. Eine Dosiseinstellung sollte entsprechend der jeweiligen klinischen Situation erfolgen.

Nieren- oder Leberfunktionsstörung

Die Dosiseinstellung bei diesen Patienten sollte zurückhaltend erfolgen. Die empfohlene Anfangsdosis für Erwachsene sollte um 50% (z.B. Tagesgesamtdosis von 10 mg oral bei opioidnaiven Patienten) reduziert werden und jeder Patient sollte entsprechend seiner klinischen Situation auf eine ausreichende Schmerzkontrolle eingestellt werden.

Kinder und Jugendliche**Kinder unter 12 Jahren**

Oxycodon wurde bei Kindern unter 12 Jahren nicht untersucht. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Oxycodon bei Kindern im

Oxycodonhydrochlorid STADA® Retardtabletten

STADAPHARM

Alter von unter 12 Jahren ist nicht erwiesen und die Anwendung wird daher nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Oxycodonhydrochlorid STADA® sollte in der ermittelten Dosierung 2-mal täglich nach einem festen Zeitschema eingenommen werden.

Die Retardtabletten können entweder zu den Mahlzeiten oder unabhängig davon mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen werden. Oxycodonhydrochlorid STADA® muss als Ganzes eingenommen werden und darf nicht zerkaut, zerteilt oder zerkleinert werden. Die Einnahme von zerkauten, zerteilten oder zerkleinerten Tabletten von Oxycodonhydrochlorid STADA® kann zu einer schnellen Freisetzung und Resorption einer potenziell letalen Dosis von Oxycodonhydrochlorid führen.

Oxycodonhydrochlorid STADA® sollte nicht zusammen mit alkoholischen Getränken eingenommen werden.

Dauer der Anwendung

Oxycodonhydrochlorid STADA® sollte nicht länger als unbedingt notwendig eingenommen werden. Falls in Abhängigkeit von Art und Schwere der Erkrankung eine Langzeitbehandlung erforderlich ist, ist durch sorgfältige und regelmäßige Beobachtung sicherzustellen, ob und in welchem Ausmaß eine Weiterbehandlung notwendig ist.

Beendigung der Behandlung

Falls die Therapie mit Oxycodon nicht mehr länger erforderlich ist, kann es ratsam sein, die Tagesdosis allmählich zu reduzieren, um das Auftreten von Entzugserscheinungen zu vermeiden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- schwere Atemdepression mit Hypoxie und/oder erhöhtem Kohlendioxidgehalt im Blut (Hyperkapnie),
- schwere chronisch obstruktive Lungenerkrankung,
- Cor pulmonale,
- schweres Bronchialasthma,
- paralytischer Ileus,
- akutes Abdomen, verzögerte Magenentleerung.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Atem- und Kreislaufdepression

Eine Atemdepression ist das bedeutsamste durch Opioide induzierte Risiko und tritt am ehesten bei älteren oder geschwächten Patienten auf. Die atemdämpfende Wirkung von Oxycodon kann zu einer Erhöhung der Kohlendioxidkonzentration im Blut und infolgedessen im Liquor führen. Bei dafür anfälligen Patienten können Opioide einen starken Blutdruckabfall hervorrufen.

Toleranz und Abhängigkeit

Bei längerfristiger Anwendung von Oxycodonhydrochlorid STADA® kann es zur Entwicklung einer Toleranz kommen. In diesem Fall sind höhere Dosen erforderlich, um den gewünschten analgetischen Effekt

zu erzielen. Es besteht eine Kreuztoleranz gegenüber anderen Opioiden. Die langfristige Anwendung von Oxycodonhydrochlorid STADA® kann zu körperlicher Abhängigkeit führen. Bei abrupter Beendigung der Therapie können Entzugserscheinungen auftreten.

Wenn die Therapie mit Oxycodon nicht mehr länger erforderlich ist, kann es ratsam sein, die Tagesdosis allmählich zu reduzieren, um das Auftreten eines Entzugssyndroms zu vermeiden.

Entzugssymptome können Gähnen, Mydriasis, Tränenfluss, Rhinorrhö, Tremor, Hyperhidrose, Angstzustände, Agitation, Konvulsionen und Schlaflosigkeit umfassen.

Eine Hyperalgesie, die nicht auf eine weitere Erhöhung der Dosis von Oxycodon anspricht, kann sehr selten, insbesondere bei hohen Dosen, auftreten. Eine Dosisreduktion von Oxycodon oder der Wechsel auf ein anderes Opioid kann erforderlich sein.

Oxycodonhydrochlorid STADA® besitzt ein primäres Abhängigkeitspotential. Bei bestimmungsgemäßer Anwendung bei chronischen Schmerzpatienten ist das Risiko körperlicher und psychischer Abhängigkeit jedoch deutlich reduziert bzw. differenziert zu bewerten. Daten zur tatsächlichen Inzidenz einer psychischen Abhängigkeit bei chronischen Schmerzpatienten liegen nicht vor. Patienten mit Alkohol- oder Drogenmissbrauch in der Vorgeschichte darf dieses Arzneimittel nur mit besonderer Vorsicht verordnet werden.

Missbrauch

Im Fall einer missbräuchlichen parenteralen Gabe (Injektion in eine Vene) können die Tablettenbestandteile (insbesondere Talkum) zur Nekrose des lokalen Gewebes und zu Lungengranulomen oder zu anderen schwerwiegenden, potenziell letalen Ereignissen führen.

Um eine Beeinträchtigung der retardierten Freisetzung zu vermeiden, müssen die Retardtabletten als Ganzes eingenommen werden und dürfen nicht zerkleinert, zerteilt oder zerkaut werden. Die Einnahme von zerkauten, zerteilten oder zerkleinerten Retardtabletten führt zu einer schnellen Freisetzung und Resorption einer potenziell letalen Dosis von Oxycodon (siehe Abschnitt 4.9).

Alkohol

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

Risiken einer gleichzeitigen Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Substanzen

Die gleichzeitige Anwendung von Oxycodonhydrochlorid STADA® und sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln 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 Oxy-

codonhydrochlorid STADA® 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).

Spezielle Patientengruppen

Vorsicht ist geboten bei älteren oder geschwächten Patienten, bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Lungen-, Leber- oder Nierenfunktion, mit Myxödem, Hypothyreose, Morbus Addison (Nebenniereninsuffizienz), Intoxikationspsychose (z.B. Alkohol), Prostatahypertrophie, Nebennierenrindeninsuffizienz, Alkoholismus, bekannter Opioidabhängigkeit, Delirium tremens, Pankreatitis, Gallenerkrankung, Gallen- oder Harnleiterkoliken, entzündlichen Darmerkrankungen, Erkrankungen mit erhöhtem Hirndruck, Störungen der Kreislaufregulation, Epilepsie oder Anfallsneigung und bei Patienten, die in den vergangenen zwei Wochen MAO-Hemmer eingenommen haben. Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion sollten engmaschig überwacht werden.

Chirurgische Verfahren

Besondere Vorsicht ist bei Gabe von Oxycodon an Patienten geboten, die sich einer Darmoperation unterziehen. Opioide sollten nur postoperativ nach Wiederherstellung der Darmfunktion gegeben werden.

Die Sicherheit von Oxycodon für die präoperative Anwendung wurde nicht nachgewiesen.

Oxycodonhydrochlorid STADA® wird nicht für die präoperative Anwendung oder innerhalb der ersten 12 bis 24 Stunden postoperativ empfohlen.

Endokrine Wirkung

Opioide wie Oxycodon können die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden- oder -Gonaden-Achse beeinflussen. Einige Veränderungen, die zu beobachten sind, zeigen sich durch eine Zunahme von Prolaktin im Serum und eine Abnahme von Cortisol und Testosteron im Plasma. Es können sich klinische Symptome aus diesen hormonellen Veränderungen manifestieren.

Kinder

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Oxycodon bei Kindern unter 12 Jahren sind nicht erwiesen. Oxycodonhydrochlorid STADA® darf bei Kindern unter 12 Jahren nicht angewendet werden, da Bedenken hinsichtlich der Sicherheit und Wirksamkeit bestehen.

Dopinghinweis

Die Anwendung von Oxycodonhydrochlorid STADA® kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die gesundheitlichen Folgen der Anwendung von Oxycodonhydrochlorid STADA® als Dopingmittel können nicht abgesehen werden, schwerwiegende Gesundheitsgefährdungen sind nicht auszuschließen.

Sonstige Bestandteile

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Zentral dämpfend wirkende Arzneimittel (z.B. Sedativa, Hypnotika, Phenothiazine, Neuroleptika, Anästhetika, Antidepressiva, Muskelrelaxanzien) sowie andere Opiode oder Alkohol können die Nebenwirkungen von Oxycodon, insbesondere die Atemdepression, verstärken.

Sedativa wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel:

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden zusammen mit sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln 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).

MAO-Hemmer interagieren bekanntlich mit Narkoanalgetika und können eine ZNS-Erregung oder -Depression mit hyper- oder hypotensiver Krise verursachen (siehe Abschnitt 4.4). Oxycodonhydrochlorid STADA® sollte mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die MAO-Hemmer erhalten oder die während der letzten zwei Wochen MAO-Hemmer erhalten haben (siehe Abschnitt 4.4).

Oxycodon wird hauptsächlich durch Cytochrom P450 3A4 mit Beteiligung von CYP-2D6 metabolisiert. Die Aktivitäten dieser Stoffwechselwege können durch verschiedene gleichzeitig verabreichte Arzneimittel oder Nahrungsbestandteile gehemmt oder induziert werden. Arzneimittel, die die CYP-2D6-Aktivität hemmen, wie z.B. Paroxetin und Chinidin, können die Clearance von Oxycodon reduzieren, was zu einem Anstieg der Plasmakonzentration von Oxycodon führen könnte.

CYP3A4-Inhibitoren, wie Makrolid-Antibiotika (z.B. Clarithromycin, Erythromycin und Telithromycin), Antimykotika (z.B. Ketoconazol, Voriconazol, Itraconazol und Posaconazol), Protease-Inhibitoren (z.B. Boceprevir, Ritonavir, Indinavir, Nelfinavir und Saquinavir), Cimetidin und Grapefruitsaft können die Clearance von Oxycodon reduzieren, was zu einem Anstieg der Plasmakonzentration von Oxycodon führen könnte.

Daher muss die Dosierung von Oxycodon möglicherweise entsprechend angepasst werden. Einige spezielle Beispiele sind unten angegeben:

- Itraconazol, ein potenter CYP3A4-Inhibitor, das in einer Dosierung von 200 mg oral für fünf Tage verabreicht wurde, erhöhte die AUC von oralem Oxycodon. Im Durchschnitt war die AUC ca. 2,4-mal höher (Bereich 1,5–3,4).
- Voriconazol, ein CYP3A4-Inhibitor, das 2-mal täglich in einer Dosierung von 200 mg für vier Tage (400 mg als die

ersten beiden Dosen) verabreicht wurde, erhöhte die AUC von oralem Oxycodon. Im Durchschnitt war die AUC ca. 3,6-mal höher (Bereich 2,7–5,6).

- Telithromycin, ein CYP3A4-Inhibitor, das in einer Dosierung von 800 mg oral für vier Tage verabreicht wurde, erhöhte die AUC von oralem Oxycodon. Im Durchschnitt war die AUC ca. 1,8-mal höher (Bereich 1,3–2,3).
- Grapefruitsaft, ein CYP3A4-Inhibitor, der in einer Dosierung von 200 ml dreimal täglich für fünf Tage verabreicht wurde, erhöhte die AUC von oralem Oxycodon. Im Durchschnitt war die AUC ca. 1,7-mal höher (Bereich 1,1–2,1).

CYP3A4-Induktoren wie Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin und Johanniskraut können die Biotransformation von Oxycodon induzieren und eine erhöhte Clearance von Oxycodon verursachen, die zu einer Reduktion der Plasmakonzentration von Oxycodon führen könnte. Die Dosierung von Oxycodon muss möglicherweise entsprechend angepasst werden. Einige spezielle Beispiele sind unten angegeben:

- Johanniskraut, ein CYP3A4-Induktor, der in einer Dosierung von 300 mg dreimal täglich für fünfzehn Tage verabreicht wurde, reduzierte die AUC von oralem Oxycodon. Im Durchschnitt war die AUC ca. 50% niedriger (Bereich 37–57%).
- Rifampicin, ein CYP3A4-Induktor, der in einer Dosierung von 600 mg einmal täglich für sieben Tage verabreicht wurde, reduzierte die AUC von oralem Oxycodon. Im Durchschnitt war die AUC ca. 86% niedriger.

Der Einfluss anderer relevanter Isoenzym-Inhibitoren auf den Metabolismus von Oxycodon ist nicht bekannt. Mögliche Wechselwirkungen sollten berücksichtigt werden.

Klinisch relevante Änderungen der International Normalized Ratio (INR) in beide Richtungen wurden bei Personen beobachtet, wenn Cumarin-Antikoagulanzen gemeinsam mit Oxycodon angewendet wurden.

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

Alkohol kann die pharmakodynamischen Effekte von Oxycodonhydrochlorid STADA® verstärken. Die gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Oxycodon mit Serotonin-Wirkstoffen, wie einem Selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI) oder einem Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SNRI), kann eine Serotonin-Toxizität verursachen. Zu den Symptomen der Serotonin-Toxizität können Veränderungen der psychischen Verfassung (z.B. Agitation, Halluzinationen, Koma), autonome Instabilität (z.B. Tachykardie, labiler Blutdruck, Hyperthermie), neuromuskuläre Anomalien (z.B. Hyperreflexie, Inkoordination, Steifigkeit), und/oder Magen-Darm-Symptome (z.B. Übelkeit, Erbrechen, Durchfall) gehören. Oxycodon sollte mit Vorsicht angewendet werden und die Dosierung muss möglicherweise bei Patienten, die diese Medikamente einnehmen, reduziert werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung dieses Arzneimittels während der Schwangerschaft und Stillzeit vermieden werden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Oxycodon bei Schwangeren vor. Säuglinge von Müttern, die in den letzten 3 bis 4 Wochen vor der Geburt Opiode erhalten haben, sollten auf Atemdepression überwacht werden. Entzugssymptome können bei Neugeborenen von Müttern unter Behandlung mit Oxycodon beobachtet werden.

Stillzeit

Oxycodon kann in die Muttermilch ausgeschieden werden und zu einer Atemdepression beim Neugeborenen führen. Oxycodon sollte daher während der Stillzeit nicht angewendet werden.

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

Zu Beginn der Therapie und nach Dosisanpassung kann Oxycodonhydrochlorid großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Die Aufmerksamkeit und das Reaktionsvermögen können soweit gemindert sein, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt oder nicht mehr gegeben ist.

Bei einer stabilen Therapie ist ein generelles Fahrverbot nicht erforderlich. Unter diesen Umständen hat Oxycodonhydrochlorid geringen Einfluss auf die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Beurteilung ist jeweils individuell durch den behandelnden Arzt vorzunehmen.

4.8 NebenwirkungenZusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Im Folgenden sind unerwünschte Ereignisse, deren Zusammenhang mit der Behandlung als zumindest möglich eingestuft wurde, nach Systemorganklassen sowie absoluter Häufigkeit aufgelistet. Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten 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).

Siehe Tabelle auf Seite 4

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert,

	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Lymphadenopathie		
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit			Anaphylaktische Reaktionen
Endokrine Erkrankungen			Syndrom einer inadäquaten ADH-Sekretion			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Anorexie; verminderter Appetit	Dehydratation			
Psychiatrische Erkrankungen		Verschiedenartige psychische Nebenwirkungen wie Stimmungsveränderungen (z.B. Angstzustände, Depression), Veränderungen in der Aktivität (meist Dämpfung, gegebenenfalls mit Antriebsarmut, gelegentlich Erhöhung mit Nervosität und Schlafstörungen) und Veränderungen der kognitiven Funktionen (Denkstörungen, Verwirrtheit, in Einzelfällen Sprachstörungen)	Veränderung der Wahrnehmung wie Depersonalisation, Halluzinationen, Stimmungs labilität, Hyperakusis, euphorische Stimmung, Agitation, verminderte Libido, Arzneimittelabhängigkeit (siehe Abschnitt 4.4)			Aggressivität
Erkrankungen des Nervensystems	Somnolenz, Schwindel, Kopfschmerzen	Asthenie, Tremor	Sowohl erhöhter als auch verminderter Muskeltonus, Amnesie, Konvulsion, unwillkürliche Muskelkontraktionen, Hypästhesie, Sprachstörung, Synkope, Parästhesie, Dysgeusie, Koordinationsstörungen	Kramptanfälle, insbesondere bei Personen mit Epilepsie oder Anfallsneigung, Muskelkrämpfe		Hyperalgesie
Augenerkrankungen			Tränensekretionsstörungen, Sehstörungen, Miosis			
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Vertigo, Tinnitus			
Herzerkrankungen			Supraventrikuläre Tachykardie, Palpitationen (in Zusammenhang mit Entzugssyndrom)			
Gefäßerkrankungen			Vasodilatation	Hypotonie, orthostatische Hypotonie		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe, Bronchospasmen	Atemdepression, vermehrtes Husten, Pharyngitis, Rhinitis, Veränderung der Stimme			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Verstopfung, Übelkeit, Erbrechen	Mundtrockenheit, selten auch mit Durstgefühl und Schluckbeschwerden, Magen-Darm-Beschwerden wie z.B. Bauchschmerzen, Durchfall, Dyspepsie	Mundgeschwüre, Gingivitis, Stomatitis, Blähungen, Aufstoßen, Dysphagie, Ileus	Zahnfleischbluten, gesteigerter Appetit, Teerstuhl, Zahnverfärbungen und Zahnveränderungen		Zahnkaries

Fortsetzung auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle

	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Leber- und Gallenerkrankungen			Erhöhte Leberenzymwerte			Cholestase, Gallenkolik
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Pruritus	Hauteruptionen einschließlich Hautausschlag, Hyperhidrose, in seltenen Fällen erhöhte Lichtempfindlichkeit, in Einzelfällen Urtikaria oder exfoliative Dermatitis	Trockene Haut	Herpes simplex, Urtikaria		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Miktionsstörungen (verstärkter Harnrang)	Harnverhaltung			
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Erektile Dysfunktion, Impotenz, Hypogonadismus			Amenorrhö
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie	Verletzungen durch Unfälle, Schmerzen (z.B. Schmerzen im Brustraum), Unwohlsein, Ödeme, periphere Ödeme, Migräne, körperliche Abhängigkeit mit Entzugssymptomen, Arzneimitteltoleranz, allergische Reaktionen, Schüttelfrost, Durst	Gewichtsänderungen (Zunahme oder Abnahme), Phlegmone		Neonatales Entzugssyndrom

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 und Vergiftung:

Miosis, Atemdepression, Somnolenz, verminderter Tonus der Skelettmuskulatur sowie Blutdruckabfall. In schweren Fällen kann es zu Kreislaufversagen, Stupor, Koma, Bradykardie und nicht kardiogenem Lungenödem kommen; bei missbräuchlicher Anwendung hoher Dosierungen starker Opioide wie Oxycodon ist ein letaler Ausgang möglich.

Behandlung von Vergiftungen:

Zunächst müssen freie Atemwege und eine unterstützende oder kontrollierte Beatmung sichergestellt sein.

Bei einer Überdosierung ist gegebenenfalls die intravenöse Gabe eines Opiatantagonisten (z.B. 0,4–2 mg Naloxon intravenös) angezeigt. Diese Einzeldosis muss je nach klinischer Erfordernis in Abständen von 2 bis 3 Minuten wiederholt werden. Auch die intravenöse Infusion von 2 mg Naloxon in 500 ml 0,9%iger Natriumchloridlösung- oder 5%iger Glucoselösung (entsprechend 0,004 mg Naloxon/ml) ist möglich. Dabei soll die Infusionsgeschwindigkeit auf die zuvor verabreichten Bolusinjektionen

und die Reaktion des Patienten abgestimmt sein.

Naloxon sollte nicht bei einer Oxycodon-Überdosierung ohne klinisch signifikante Atem- oder Kreislaufdepression verabreicht werden. Bei Patienten, von denen bekannt ist oder vermutet wird, dass sie körperlich abhängig von Oxycodon sind, sollte Naloxon vorsichtig angewendet werden. In solchen Fällen kann eine abrupte oder vollständige Umkehrung der Opioidwirkung Schmerzen und ein akutes Entzugssyndrom hervorrufen.

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 keinen Beleg.

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

Unterstützende Maßnahmen (künstliche Beatmung, Sauerstoffzufuhr, Gabe von Vasopressoren und Infusionstherapie) sollten, falls erforderlich, bei der Behandlung eines gleichzeitig auftretenden Kreislaufschocks angewendet werden. Bei Herzstillstand oder Arrhythmien kann eine Herzdruckmassage oder Defibrillation und, falls erforderlich, eine unterstützende Beatmung und Auf-

rechterhaltung des Wasser- und Elektrolythaushalts angezeigt sein.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Oxycodon hat eine Affinität zu Kappa-, My- und Delta-Opiatrezeptoren in Gehirn und Rückenmark. Es wirkt an diesen Rezeptoren als Opioidagonist ohne antagonistischen Effekt. Die therapeutische Wirkung ist vorwiegend analgetisch und sedierend. Im Vergleich zu schnell freisetzendem Oxycodon, allein oder in Kombination, bewirken die Retardtabletten für einen erheblich längeren Zeitraum eine Schmerzlinderung ohne ein vermehrtes Auftreten von Nebenwirkungen.

Sonstige pharmakologische Wirkungen

In-vitro- und tierexperimentelle Studien zeigen unterschiedliche Wirkungen natürlicher Opioide wie Morphin auf die Komponenten des Immunsystems; die klinische Bedeutung dieser Ergebnisse ist nicht bekannt. Ob Oxycodon, ein halb-synthetisches Opioid, immunologische Wirkungen ähnlich wie Morphin aufweist, ist unbekannt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die relative Bioverfügbarkeit von Oxycodon ist vergleichbar mit der von schnell freisetzendem Oxycodon, wobei nach Einnahme der Retardtabletten maximale Plasmakon-

Oxycodonhydrochlorid STADA® Retardtabletten

STADAPHARM

zentrationen nach etwa 3 Stunden gegenüber 1 bis 1,5 Stunden erreicht werden. Spitzenkonzentrationen und Fluktuationen der Konzentrationen von Oxycodon aus der Retardtablette und aus schnell freisetzenen Formulierungen sind bei 12- bzw. 6-stündiger Gabe bei gleicher Tagesdosis vergleichbar.

Die Tabletten dürfen nicht zerkleinert, geteilt oder zerkaut werden, da es aufgrund der Beeinträchtigung der Retardeigenschaften zu einer schnellen Freisetzung und Resorption von Oxycodon kommen kann.

Verteilung

Die absolute Bioverfügbarkeit von Oxycodon beträgt im Vergleich zur parenteralen Verabreichung etwa zwei Drittel. Oxycodon hat im *Steady State* ein Verteilungsvolumen von 2,6 l/kg; eine Plasmaproteinbindung von 38–45%; eine Eliminationshalbwertszeit von 4 bis 6 Stunden und eine Plasma-Clearance von 0,8 l/min. Die Eliminationshalbwertszeit von Oxycodon aus Retardtabletten beträgt 4 bis 5 Stunden, wobei die *Steady-State*-Werte im Durchschnitt nach 1 Tag erreicht werden.

Biotransformation

Oxycodon wird im Darm und in der Leber über das P450-Cytochrom-System zu Noroxycodon und Oxymorphon sowie zu mehreren Glucuronidkonjugaten verstoffwechselt. *In-vitro*-Studien deuten darauf hin, dass therapeutische Dosen von Cimetidin wahrscheinlich keinen relevanten Einfluss auf die Bildung von Noroxycodon haben. Beim Menschen reduziert Chinidin die Bildung von Oxymorphon, während die pharmakodynamischen Eigenschaften von Oxycodon weitgehend unbeeinflusst bleiben. Der Beitrag der Metaboliten zum pharmakodynamischen Gesamteffekt ist unbedeutend.

Elimination

Oxycodon und seine Metaboliten 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 der Retardtabletten im Dosisbereich von 5–80 mg wurde in Bezug auf die Resorptionsgeschwindigkeit und die resorbierte Wirkstoffmenge demonstriert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Oxycodon zeigte keine Wirkungen auf die Fertilität und auf die frühe embryonale Entwicklung von männlichen und weiblichen Ratten in Dosierungen bis zu 8 mg/kg Körpergewicht und induzierte bei Ratten in Dosierungen bis zu 8 mg/kg Körpergewicht und bei Kaninchen in Dosierungen bis zu 125 mg/kg Körpergewicht keine Fehlbildungen. Allerdings wurden bei Kaninchen, wenn einzelne Föten bei der statistischen Evaluation berücksichtigt wurden, eine dosisabhängige Zunahme von Entwicklungsstörungen beobachtet (gesteigerte Inzidenz von 27 präsakralen Wirbeln, zusätzliche Rippenpaare). Wenn diese Parameter unter Betrachtung ganzer Würfe statistisch ausgewertet wurden, war nur die Inzidenz von 27 präsakralen Wirbeln erhöht und dies nur in der 125-mg/kg-Gruppe, eine Dosierung,

die bei den trächtigen Tieren schwere pharmakotoxische Wirkungen hervorrief. In einer Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung bei Ratten waren die F₁-Körpergewichte bei 6 mg/kg/Tag niedriger als die Körpergewichte der Kontrollgruppe bei Dosierungen, die das mütterliche Körpergewicht und die Nahrungsaufnahme (NOEL 2 mg/kg Körpergewicht) verringerten. Es gab weder Auswirkungen auf körperliche, reflektorische und sensorische Entwicklungsparameter noch auf Verhaltens- und Reproduktionsindizes.

Langzeitstudien zur Kanzerogenität wurden nicht durchgeführt.

Oxycodon zeigt in *In-vitro*-Untersuchungen ein klastogenes Potenzial. Unter *In-vivo*-Bedingungen, selbst bei toxischen Dosierungen, wurden vergleichbare Wirkungen allerdings nicht beobachtet. Die Ergebnisse zeigen, dass ein Risiko mutagener Wirkungen in therapeutischen Konzentrationen von Oxycodon beim Menschen mit hinreichender Sicherheit ausgeschlossen werden kann.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Ammoniummethacrylat-Copolymer (Typ B) (Ph.Eur.), Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich], Povidon K29/32, Talkum, Triacetin, Stearylalkohol (Ph.Eur.).

Oxycodonhydrochlorid STADA® 5 mg Retardtabletten

Filmüberzug: Hypromellose, Macrogol 400, Talkum, Brillantblau FCF (E133), Titandioxid (E171).

Oxycodonhydrochlorid STADA® 10 mg Retardtabletten

Filmüberzug: Hypromellose, Macrogol 400, Talkum, Titandioxid (E171).

Oxycodonhydrochlorid STADA® 20 mg Retardtabletten

Filmüberzug: Hypromellose, Macrogol 400, Talkum, Titandioxid (E171), Eisen(III)-oxid (E172).

Oxycodonhydrochlorid STADA® 40 mg Retardtabletten

Filmüberzug: Hypromellose, Macrogol 400, Talkum, Titandioxid (E171), Eisen(III)-oxid (E172), Eisen(III)-hydroxid-oxid H₂O (E172).

Oxycodonhydrochlorid STADA® 80 mg Retardtabletten

Filmüberzug: Hypromellose, Macrogol 400, Talkum, Indigocarmin, Aluminiumsalz (E132), Titandioxid (E171), Eisen(III)-hydroxid-oxid H₂O (E172).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Oxycodonhydrochlorid STADA® 5 mg Retardtabletten
2 Jahre

Oxycodonhydrochlorid STADA® 10/20/40/80 mg Retardtabletten
3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Oxycodonhydrochlorid STADA® 5/10 mg Retardtabletten
Nicht über 25 °C lagern.

Oxycodonhydrochlorid STADA® 20/40/80 mg Retardtabletten

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt der Behältnisse

Kindergesicherte PVC/PVDC-Aluminium Blisterpackungen.

Oxycodonhydrochlorid STADA® 5 mg/10 mg/20 mg/40 mg Retardtabletten

Originalpackungen mit 20, 50 und 100 Retardtabletten.

Oxycodonhydrochlorid STADA® 80 mg Retardtabletten

Originalpackungen mit 50 und 100 Retardtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

STADAPHARM GmbH
Stadastraße 2–18
61118 Bad Vilbel
Telefon: 06101 603-0
Telefax: 06101 603-3888
Internet: www.stadapharm.de

8. Zulassungsnummern

Oxycodonhydrochlorid STADA® 5 mg Retardtabletten
87943.00.00

Oxycodonhydrochlorid STADA® 10 mg Retardtabletten
87944.00.00

Oxycodonhydrochlorid STADA® 20 mg Retardtabletten
87946.00.00

Oxycodonhydrochlorid STADA® 40 mg Retardtabletten
87948.00.00

Oxycodonhydrochlorid STADA® 80 mg Retardtabletten
87950.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
5. November 2013

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
30. April 2018

10. Stand der Information

März 2020

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel