

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Oxycodon-HCl Zentiva 5 mg Hartkapseln
Oxycodon-HCl Zentiva 10 mg Hartkapseln
Oxycodon-HCl Zentiva 20 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Oxycodon-HCl Zentiva 5 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 5 mg Oxycodonhydrochlorid, entsprechend 4,48 mg Oxycodon.

Oxycodon-HCl Zentiva 10 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 10 mg Oxycodonhydrochlorid, entsprechend 8,96 mg Oxycodon.

Oxycodon-HCl Zentiva 20 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 20 mg Oxycodonhydrochlorid, entsprechend 17,93 mg Oxycodon.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel.

Oxycodon-HCl Zentiva 5 mg Hartkapseln

14,4 mm lange Hartkapseln mit einem dunkelrosaroten Unterteil mit der Beschriftung „5“ und einem braunen Oberteil mit der Beschriftung „OXY“.

Oxycodon-HCl Zentiva 10 mg Hartkapseln

14,4 mm lange Hartkapseln mit einem weißen Unterteil mit der Beschriftung „10“ und einem braunen Oberteil mit der Beschriftung „OXY“.

Oxycodon-HCl Zentiva 20 mg Hartkapseln

14,4 mm lange Hartkapseln mit einem hellrosaroten Unterteil mit der Beschriftung „20“ und einem braunen Oberteil mit der Beschriftung „OXY“.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Starke Schmerzen, die nur mit Opioidanalgetika ausreichend behandelt werden können.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Einige Patienten, die ein retardiertes Oxycodon-Präparat nach einem festen Zeitschema erhalten, benötigen schnell freisetzende Analgetika als Bedarfsmedikation zur Beherrschung von Durchbruchschmerzen. Oxycodon-HCl Zentiva ist für die Behandlung dieser Durchbruchschmerzen vorgesehen.

Dosierung

Die Dosierung soll an die Schmerzintensität und an die individuelle Empfindlichkeit des Patienten angepasst werden. Im Allgemeinen sollte die geringste analgetisch wirksame Dosis ausgewählt werden. Patienten, die bereits Opioide erhalten haben, können eine Therapie unter Berücksichtigung ihrer Opioid-Erfahrungen bereits mit höheren Dosierungen beginnen.

Für Patienten, die vor der Oxycodon-Therapie orales Morphin erhalten haben, wird die Tagesdosis auf Basis der Tatsache festgelegt, dass 10 mg Oxycodon p. o. 20 mg Morphin p. o. entsprechen. Es ist zu beachten, dass es sich hierbei um einen Richtwert für die erforderliche Dosis an Hartkapseln mit Oxycodonhydrochlorid handelt. Aufgrund der interindividuellen Variabilität muss die Behandlung bei jedem Patienten individuell bis zur angemessenen Dosis titriert werden.

Eine schrittweise und rechtzeitige Erhöhung der Dosis kann notwendig werden, wenn die Schmerzlinderung unzureichend ist oder die Schmerzstärke zunimmt.

Es gelten folgende allgemeine Dosierungsempfehlungen:

Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren)

Dosiseinstellung

Die übliche Anfangsdosis für Opioid-naive Patienten beträgt 5 mg Oxycodonhydrochlorid alle 6 Stunden. Die Dosis sollte sorgfältig, falls notwendig täglich, bis zum Erreichen einer ausreichenden Schmerzlinderung titriert werden. Dabei kann das Dosierungsintervall von Oxycodon-HCl Zentiva bei Bedarf auf einen 4-stündigen Abstand verringert werden. Oxycodon-HCl Zentiva sollte aber insgesamt nicht häufiger als 6x täglich eingenommen werden.

Wenn die individuell analgetisch ausreichende Dosierung erreicht ist, sollte die tägliche Basismedikation auf eine zweimal tägliche Dosierung mit einer retardierten Darreichungsform von Oxycodon umgestellt werden. Die korrekte Dosis für den einzelnen Patienten ist diejenige, die den Schmerz lindert und über die Behandlungsdauer gut vertragen wird.

Für die meisten Patienten ist eine Tagesdosis bis zu 400 mg ausreichend. Einige Patienten benötigen jedoch eventuell höhere Dosen.

Behandlung von Durchbruchschmerzen („Bedarfsmedikation“)

Die Einzeldosis der Bedarfsmedikation ist individuell zu ermitteln. Für die Höhe der Bedarfsmedikation kann orientierend von 1/8 bis 1/6 der Tagesdosis von dem retardierten Oxycodon-Präparat ausgegangen werden.

Wird eine Bedarfsmedikation häufiger als zweimal pro Tag benötigt, ist dies ein Anzeichen dafür, dass eine Dosiserhöhung von einem retardierten Oxycodon-Präparat („Basismedikation“) erforderlich ist. Das Ziel ist eine patientenspezifische Dosierung, die bei 2x täglicher Gabe von einem retardierten Oxycodon-Präparat eine adäquate Analgesie mit tolerierbaren Nebenwirkungen und so wenig wie möglich Bedarfsmedikation so lange ermöglicht, wie eine Schmerztherapie notwendig ist.

Kinder unter 12 Jahren

Oxycodon-HCl Zentiva wird nicht empfohlen bei Kindern unter 12 Jahren aufgrund nicht ausreichender Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit.

Ältere Patienten

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

Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion

Der Therapiebeginn sollte bei diesen Patienten einem konservativen Ansatz folgen. Die empfohlene Anfangsdosis für Erwachsene sollte um 50 % reduziert werden (z. B. tägliche orale Gesamtdosis

10 mg bei bisher nicht mit Opioiden behandelten 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 Dosierung von 5 mg Oxycodonhydrochlorid alle 6 Stunden nicht als Anfangsdosis geeignet ist.

Andere Risikopatienten

Bei Patienten mit geringem Körpergewicht oder langsamer Metabolisierung von Arzneimitteln ist die empfohlene Anfangsdosis auf die Hälfte der normalerweise empfohlenen Anfangsdosis für Erwachsene zu reduzieren, wenn Sie bisher nicht mit Opioiden behandelt worden sind. Daher kann es sein, dass die niedrigste in dieser Fachinformation empfohlene Dosierung von 5 mg Oxycodonhydrochlorid alle 6 Stunden nicht als Anfangsdosis geeignet ist. Die Dosistitrierung sollte entsprechend der individuellen klinischen Situation und unter Verwendung der am besten geeigneten verfügbaren Zubereitungsform vorgenommen werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Bei Anwendung von Oxycodon-HCl Zentiva zur Dosiseinstellung sollte die Einnahme nach einem festen Zeitschema (z. B. alle 6 Stunden) erfolgen. Bei Anwendung von Oxycodon-HCl Zentiva zur Behandlung von Durchbruchschmerzen sollte die Einnahme nach Bedarf erfolgen. Die Anwendung sollte jedoch nicht häufiger als alle 4 bis 6 Stunden erfolgen.

Oxycodon-HCl Zentiva kann entweder zu den Mahlzeiten oder unabhängig davon mit ausreichend Flüssigkeit geschluckt werden.

Oxycodon-HCl Zentiva darf nicht zusammen mit einem alkoholhaltigen Getränk eingenommen werden.

Dauer der Anwendung

Oxycodon-HCl Zentiva sollte nicht länger als unbedingt notwendig eingenommen werden. Nach bzw. während einer Dosiseinstellung sollte so früh wie möglich die 2x tägliche Gabe mit einem retardierten Oxycodon-Präparat erfolgen.

Falls in Abhängigkeit von Art und Schwere der Erkrankung eine Langzeitbehandlung erforderlich ist, soll eine sorgfältige und regelmäßige Beobachtung sicherstellen, ob und in welchem Ausmaß eine Weiterbehandlung notwendig ist.

Beendigung der Therapie

Falls eine Oxycodon-Therapie nicht länger angezeigt ist, kann es ratsam sein, die Tagesdosis allmählich zu reduzieren, um das Auftreten der Symptome eines Entzugssyndroms zu vermeiden.

4.3 Gegenanzeigen

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

Oxycodon-HCl Zentiva darf nicht in Situationen angewendet werden, in denen allgemeine Kontraindikationen gegen Opioide vorliegen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine Atemdepression ist die bedeutsamste Gefährdung einer Opioidanwendung.

Vorsicht ist geboten bei der Verabreichung von Oxycodon bei:

- älteren oder geschwächten Patienten,
- Patienten mit einer schweren Beeinträchtigung der Lungenfunktion,
- Patienten mit einer Beeinträchtigung der Leber- oder Nierenfunktion,
- Patienten mit Myxödem, Hypothyreose,
- Addison'scher Krankheit,
- Nebennierenrindeninsuffizienz,
- Prostatahypertrophie,
- Intoxikations-Psychose, Alkoholismus, Delirium tremens, bekannter Opioidabhängigkeit,
- Erkrankung der Gallenwege, Gallen- oder Harnleiterkolik, Pankreatitis,
- obstruktiven oder entzündlichen Darmerkrankungen,
- Hypotonie, Hypovolämie,
- Kopfverletzungen, Erkrankungen mit erhöhtem Hirndruck (z. B. Schädeltrauma), Kreislaufstörungen,
- Epilepsie oder Prädisposition zu Krampfanfällen,
- Einnahme von MAO-Hemmern.

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

Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen sollten engmaschig überwacht werden.

Bei prädisponierten Patienten können Opioide einen starken Blutdruckabfall auslösen.

Bei chronischer Anwendung von Oxycodon-HCl Zentiva kann es zu einer Toleranzentwicklung mit der Erfordernis höherer Dosen zum Erzielen des erwünschten analgetischen Effektes kommen. Die längerfristige Anwendung von Oxycodon-HCl Zentiva kann zu physischer Abhängigkeit führen. Bei abrupter Beendigung der Therapie kann ein Entzugssyndrom auftreten. Wenn die Therapie mit Oxycodon-HCl Zentiva 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, Rhinorrhö, Tremor, Hyperhidrosis, Angst, Unruhe, Krampfanfälle, Schlaflosigkeit oder Myalgie einschließen.

Oxycodon hat ähnlich wie andere stark wirksame Opioidrezeptoragonisten ein Missbrauchspotenzial. Oxycodon kann von Menschen mit latenten oder manifesten Suchterkrankungen verlangt und missbraucht werden. Eine psychische Abhängigkeit (Arzneimittelsucht) kann sich nach Gabe opioidhaltiger Analgetika wie Oxycodon-HCl Zentiva entwickeln. Bei anamnestischem oder bestehendem Alkohol-, Drogen- oder Arzneimittelmissbrauch ist Oxycodon-HCl Zentiva nur mit besonderer Vorsicht zu verordnen.

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden und Benzodiazepinen kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und zum Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gemeinsame Verordnung von Opioiden und Benzodiazepinen nur bei Patienten angebracht, für die keine geeigneten alternativen Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen.

Wird die Entscheidung für eine gemeinsame Verordnung von Oxycodon und einem Benzodiazepin getroffen, sind die niedrigsten wirksamen Dosen und die kürzest mögliche Dauer der gleichzeitigen Anwendung zu wählen. Die Patienten sind engmaschig in Hinblick auf Anzeichen und Symptome einer Sedierung oder Atemdepression zu überwachen.

Oxycodon-HCl Zentiva darf nicht zusammen mit alkoholischen Getränken eingenommen werden. Bei gleichzeitiger Anwendung von Alkohol und Oxycodon-HCl Zentiva können vermehrt Nebenwirkungen von Oxycodon auftreten. So kann die gleichzeitige Anwendung von Opioiden und Alkohol zu Sedierung, Atemdepression, Koma und zum Tod führen. Die Einnahme von Alkohol während der Behandlung mit Oxycodon-HCl Zentiva sollte vermieden werden.

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

Eine Anwendung von Oxycodon-HCl Zentiva bei Kindern unter 12 Jahren wird nicht empfohlen, da keine ausreichenden Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit vorliegen.

Oxycodon-HCl Zentiva ist präoperativ und während der ersten 12–24 Stunden postoperativ nur mit Vorsicht anzuwenden. 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 Zentiva nach sorgfältiger Abwägung von Nutzen und Risiko im Einzelfall festzulegen.

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 Zentiva ist ausschließlich zum Einnehmen vorgesehen. Eine missbräuchliche parenterale Verabreichung der Kapselbestandteile kann zu schwerwiegenden, potenziell letalen unerwünschten Ereignissen führen.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Therapie mit Arzneimitteln, die das Zentralnervensystem (ZNS) beeinflussen wie Sedativa, Hypnotika, Phenothiazine, Neuroleptika, Antidepressiva, Antihistaminika, Antiemetika, sowie mit anderen Opioiden kann eine verstärkte ZNS-dämpfende Wirkung eintreten und die Nebenwirkungen von Oxycodon, insbesondere die Atemdepression, können verstärkt werden.

Bei gleichzeitiger Therapie mit Benzodiazepinen und Opioiden ist das Risiko von Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund der additiven ZNS-dämpfenden Wirkung erhöht. Sowohl die Dosen als auch die Dauer einer gleichzeitigen Anwendung sind zu beschränken (siehe Abschnitt 4.4).

Alkohol kann die pharmakodynamischen Effekte von Oxycodon-HCl Zentiva verstärken. So erhöht die gleichzeitige Anwendung von Alkohol und Opioiden das Risiko von Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund der additiven ZNS-dämpfenden Wirkung (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittel mit anticholinergem Wirkung (z. B. trizyklische Antidepressiva, Psychopharmaka, Neuroleptika, Antihistaminika, Antiemetika, Muskelrelaxanzien, Arzneimittel bei Morbus Parkinson) können anticholinerge Nebenwirkungen von Oxycodon verstärken, wie z. B. Verstopfung, Mundtrockenheit oder Störungen beim Wasserlassen.

MAO-Hemmer interagieren mit narkotisch wirkenden Analgetika und können eine zentrale Erregung oder Dämpfung mit hypertensiven bzw. hypotensiven Krisen auslösen (siehe Abschnitt 4.4). Oxycodon ist mit Vorsicht bei Patienten anzuwenden, die MAO-Hemmer verwenden oder während der letzten zwei Wochen erhalten haben.

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

Oxycodon wird hauptsächlich über CYP3A4-abhängige Stoffwechselwege und zum Teil über CYP2D6 abgebaut. Die Aktivität dieser Abbauwege 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 und Telithromycin), Azol-Antimykotika (z. B. Ketoconazol, Voriconazol, Itraconazol und Posaconazol), Proteasehemmer (z. B. Boceprevir, Ritonavir, Indinavir, Nelfinavir und Saquinavir), Cimetidin und Grapefruitsaft, können zu einer verminderten Clearance von Oxycodon führen, was einen Anstieg der Plasmakonzentrationen von Oxycodon verursachen kann. 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 2x 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 etwa das 1,8-Fache (Spannbreite von 1,3- bis 2,3-fach).
- Der Genuss von 3x täglich 200 ml Grapefruitsaft, einem CYP3A4-Hemmer, über fünf Tage erhöhte die AUC von oral appliziertem Oxycodon auf im Mittel etwa das 1,7-Fache (Spannbreite von 1,1- bis 2,1-fach).

CYP3A4-Induktoren, wie z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin und Johanniskraut, können den Abbau von Oxycodon beschleunigen und die Clearance von Oxycodon erhöhen, was zu einer Abnahme der Plasmakonzentrationen von Oxycodon führen kann. 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 3x 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 1x 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 und Chinidin, können zu einer verminderten Clearance von Oxycodon führen, was einen Anstieg der Plasmakonzentrationen von Oxycodon verursachen kann.

Die Wirkung von Inhibitoren anderer relevanter Isoenzyme auf den Metabolismus von Oxycodon ist nicht bekannt. Die Möglichkeit von Wechselwirkungen sollte berücksichtigt werden. Die Wirkung von Oxycodon auf Cytochrom-P450-Enzyme wurde weder in vitro noch in vivo untersucht.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

Schwangerschaft

Es liegen begrenzte Daten zur Anwendung von Oxycodon bei Schwangeren vor. Kinder von Müttern, die in den letzten 3 bis 4 Wochen vor der Geburt Opioide erhalten haben, sollten hinsichtlich einer Atemdepression überwacht werden. Bei Neugeborenen von Müttern, die mit Oxycodon behandelt werden, können Entzugsserscheinungen beobachtet werden. Oxycodon ist plazentagängig.

Bei Anwendung während der Entbindung kann Oxycodon Atemdepression beim Neugeborenen hervorrufen. Oxycodon sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der Nutzen die möglichen Risiken für das ungeborene Kind oder Neugeborene überwiegt.

Aufgrund des Risikos einer Atemdepression und/oder von Entzugssymptomen sollten Neugeborene, deren Mütter während der Schwangerschaft oder der Geburt mit Oxycodon behandelt wurden, engmaschig überwacht werden.

Stillzeit

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

Fertilität

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

Bei einer stabilen Therapie ist ein generelles Fahrverbot nicht zwingend erforderlich. Der behandelnde Arzt sollte im Einzelfall entscheiden, ob der Patient aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen darf.

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 Opioidüberdosierung und tritt am ehesten bei älteren oder geschwächten Patienten auf.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

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 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: verschiedene unerwünschte psychische Reaktionen einschließlich Angst, Verwirrheitszustände, Depressionen, verminderter Aktivität, Unruhe, psychomotorischer Hyperaktivität, Nervosität, Schlaflosigkeit, Denkstörungen.

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

Nicht bekannt: Aggressionen.

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Somnolenz, Sedierung, Schwindel/Schwindelgefühl, Kopfschmerzen.

Häufig: Tremor, Lethargie.

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

Nicht bekannt: Hyperalgesie.

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Sehstörungen, Miosis, Tränensekretionsstörungen.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Hörstörungen, Hyperakusis, Vertigo.

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Tachykardie, Palpitationen (als Symptom eines Entzugssyndroms)

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Vasodilatation.

Selten: erniedrigter Blutdruck, Orthostasesyndrom.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Bronchospasmus, Dyspnoe.
Gelegentlich: Atemdepression, Dysphonie, Husten, Pharyngitis, Rhinitis.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Obstipation, Erbrechen, Übelkeit.
Häufig: Abdominalschmerzen, Diarrhö, Mundtrockenheit, Schluckauf, Dyspepsie.
Gelegentlich: Mundulzerationen, Gingivitis, Stomatitis, Dysphagie, Flatulenz, Aufstoßen, Ileus.
Selten: Melaena, Zahnerkrankungen, Zahnfleischbluten, Zahnverfärbung.
Nicht bekannt: Karies.

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Erhöhung leberspezifischer Enzyme.
Nicht bekannt: Cholestase, Gallenkolik.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig: Pruritus.
Häufig: Hautreaktionen einschließlich Hautausschlag; Hyperhidrosis.
Gelegentlich: trockene Haut.
Selten: Urtikaria, Photosensibilität.
Sehr selten: exfoliative Dermatitis.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Selten: Muskelkrämpfe.

Erkrankungen der Niere 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, Erschöpfungszustände.
Gelegentlich: Schüttelfrost, Arzneimittelentzugssyndrom, Schmerzen (z. B. Brustkorbschmerzen), Unwohlsein, Ödeme, periphere Ödeme, physische Abhängigkeit mit Entzugssymptomen, Toleranzentwicklung, Durst.
Selten: Gewichtszu- oder -abnahme, Zellulitis.
Nicht bekannt: Arzneimittelentzugssyndrom bei Neugeborenen.

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

Gelegentlich: Verletzungen durch Unfälle.

Gegenmaßnahmen

Da Obstipation eine sehr häufige Nebenwirkung ist, kann es nützlich sein, den Patienten darauf hinzuweisen, dass er dieser durch eine ballaststoffreiche Diät und verstärkte Flüssigkeitsaufnahme vorbeugen kann.

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 einer Intoxikation

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.

Missbrauch hoher Dosen starker Opioide wie Oxycodon kann tödlich ausgehen.

Therapie von Intoxikationen

Die Atemwege müssen freigehalten werden und für eine assistierte oder kontrollierte Beatmung ist zu sorgen. Reine Opioidantagonisten wie Naloxon sind spezifische Gegenmittel zur Behandlung der Symptome einer Opioidüberdosierung. Andere unterstützende Maßnahmen sollten nach Bedarf eingesetzt werden.

Opioidantagonisten: 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 möglich. Dabei soll die Infusionsgeschwindigkeit auf die zuvor verabreichten Bolusdosierungen und das Ansprechen des Patienten abgestimmt sein.

Eine Magenspülung kann in Erwägung gezogen werden. Aktivkohle (50 g für Erwachsene, 10–15 g für Kinder) kann innerhalb einer Stunde nach Aufnahme einer erheblichen Menge angewendet werden, sofern die Atemwege gesichert werden können. Es erscheint plausibel, dass bei Retardformulierungen auch eine spätere Gabe von Aktivkohle nützlich ist; allerdings ist dies nicht erwiesen.

Zur Beschleunigung der Passage kann ein geeignetes Laxans (z. B. eine Lösung auf PEG-Basis) hilfreich sein.

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: 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.

Endokrines System

Opioide können die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden- 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.

Gastrointestinalsystem

Opioide können zu Krämpfen des Oddi-Sphinkter führen.

Andere pharmakologische Effekte

Präklinische Studien zeigen unterschiedliche Effekte natürlicher Opioide auf Komponenten des Immunsystems. Die klinische Bedeutung dieser Befunde ist nicht bekannt. Es ist nicht bekannt, ob Oxycodon, ein semisynthetisches Opioid, ähnliche Wirkungen auf das Immunsystem aufweist wie natürliche Opioide.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach Einnahme der Hartkapseln treten maximale Plasmakonzentrationen nach etwa 1 bis 1,5 Stunden auf. In einer Bioverfügbarkeitsstudie zu einer anderen schnell freisetzenden Oxycodonzubereitung (Lösung) war das Ausmaß der Resorption (AUC) nach Einnahme einer fettreichen Mahlzeit um ca. 20 % erhöht, während die Rate der Resorption (C_{\max}) um ca. 20 % gegenüber der Nüchterngabe erniedrigt war. Klinische Konsequenzen werden nicht angenommen und spezifische Empfehlungen sind zu der Einnahme von Oxycodon-HCl Zentiva in Bezug auf den Zeitpunkt der Mahlzeiten nicht notwendig.

Die absolute Bioverfügbarkeit von Oxycodon beträgt 42–87 % relativ zur parenteralen Gabe. Nach Absorption wird Oxycodon im gesamten Körper verteilt. Oxycodon hat im Steady State ein Verteilungsvolumen von 2,6 l/kg, eine Plasmaproteinbindung von ca. 45 % und eine Eliminationshalbwertszeit von 4 bis 6 Stunden.

Oxycodon wird im Darm und in der Leber über das P450-Cytochromsystem zu Noroxycodon, Oxymorphon und Noroxymorphon sowie zu mehreren Glucuronidkonjugaten verstoffwechselt, wobei CYP2D6 und CYP3A4 die größte Rolle spielen. Noroxycodon und Noroxymorphon sind die zirkulierenden Hauptmetaboliten. Noroxycodon ist ein schwacher μ -Opioidagonist. Noroxymorphon ist ein starker μ -Opioidagonist. Allerdings passiert Noroxymorphon die Blut-Hirn-Schranke nicht in einem signifikanten Ausmaß. Oxymorphon ist ein starker μ -Opioidagonist, der nach Verabreichung von Oxycodon allerdings nur in sehr niedriger Konzentration vorhanden ist.

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. Separat publizierte Untersuchungen an gesunden Freiwilligen zeigten, dass die zeitgleiche Einnahme von Voriconazol (ein Enzyminhibitor) mit Oxycodon den Oxycodon-Plasmaspiegel erhöht und dass die zeitgleiche Einnahme von Rifampicin (ein Enzyminduktor) und Oxycodon den Oxycodon-Plasmaspiegel erniedrigt. Der Beitrag der Stoffwechselprodukte zum pharmakodynamischen Gesamteffekt ist unbedeutend. 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.

Die Plasmakonzentration von Oxycodon wird nur minimal durch das Alter beeinflusst. Bei älteren Menschen ist die Plasmakonzentration ca. 15 % höher als bei jüngeren Menschen.

Frauen haben unter Berücksichtigung des jeweiligen Körpergewichtes im Durchschnitt eine um 25 % höhere Plasmakonzentration als Männer.

Im Vergleich zu Gesunden haben Patienten mit leichten bis schweren Leberfunktionsstörungen eine höhere Plasmakonzentration an Oxycodon und Noroxycodon sowie eine geringere Plasmakonzentration an Oxymorphon. Patienten mit leichten bis schweren Nierenfunktionsstörungen haben im Vergleich zu Gesunden eine höhere Plasmakonzentration an Oxycodon und seinen Metaboliten. Die Eliminationshalbwertszeit von Oxycodon kann bei Patienten mit Leber- und/oder Nierenfunktionsstörungen erhöht sein, was zu einer Wirkungsverstärkung führen kann.

Nach Gabe der Kapselformulierung von Oxycodonhydrochlorid steigt die Plasmakonzentration im Dosisbereich von 5 bis 20 mg linear an.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie und zur Toxizität bei wiederholter Gabe lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Oxycodon zeigte bei männlichen und weiblichen Ratten in Dosierungen bis 8 mg/kg/Tag keine Effekte auf die Fertilität und die frühe embryonale Entwicklung. Dosierungen bei Ratten bis 8 mg/kg/Tag und bei Kaninchen bis 125 mg/kg/Tag induzierten keine Fehlbildungen. Allerdings wurde bei Kaninchen eine dosisabhängige Zunahme von fetalen Variationen beobachtet, wenn in die statistische Auswertung lediglich die Befunde der einzelnen Feten einbezogen wurden (erhöhte Inzidenz von zusätzlichen [27] präsakralen Wirbeln und zusätzlichen Rippenpaaren). Wenn diese Parameter unter Berücksichtigung der Wurfgröße statistisch ausgewertet wurden, war nur die Inzidenz von zusätzlichen präsakralen Wirbeln erhöht und dies lediglich in der 125-mg/kg/Tag-Gruppe, einem Dosierungsbereich, der schwerwiegende pharmakotoxische Effekte bei den Muttertieren verursachte. In einer Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung in Ratten war das Körpergewicht der F1-Generation in der 6 mg/kg/Tag-Gruppe, bei einer Dosis, die Gewicht und Nahrungseinnahme der Muttertiere reduzierte, niedriger als in der Kontrollgruppe (NOAEL 2 mg/kg Körpergewicht). Es gab weder Wirkungen auf physische, reflexologische und sensorische Entwicklungsparameter noch auf Verhaltens- und Reproduktionskennzahlen. Effekte auf die F2-Generation wurden nicht beobachtet.

Langzeitstudien zur Kanzerogenität sind nicht durchgeführt worden.

Oxycodon zeigte in *In-vitro*-Untersuchungen ein klastogenes Potenzial. Unter *In-vivo*-Bedingungen wurden jedoch entsprechende Wirkungen selbst bei toxischen Dosierungen nicht beobachtet. Die Ergebnisse zeigen, dass ein mutagenes Risiko von Oxycodon beim Menschen unter therapeutischen Konzentrationen mit ausreichender Sicherheit ausgeschlossen werden kann.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Mikrokristalline Cellulose

Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Kapselhülle

Gelatine
Natriumdodecylsulfat
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)
Eisen(III)-oxid (E 172)
Indigocarmin (E 132)

Drucktinte

Schellack
Eisen(II,III)-oxid (E 172)
Kaliumhydroxid (zur pH-Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

24 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Kindergesicherte weiße PVC/PVdC/Al/PET/Papier-Blisterpackung.
Packungsgrößen: 20 x 1, 50 x 1 und 100 x 1 Hartkapseln.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

Hinweise für die Verwendung von kindergesicherten Blisterpackungen:

1. Drücken Sie die Hartkapsel nicht direkt aus der Blisterpackung heraus.
2. Trennen Sie eine Blisterzelle an der Perforation von der Blisterpackung ab.
3. Ziehen Sie die rückseitige Folie vorsichtig ab, um die Blisterzelle zu öffnen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Zentiva Pharma GmbH
65927 Frankfurt am Main
Telefon: (01 80) 2 02 00 10*
Telefax: (01 80) 2 02 00 11*

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

Mitvertrieb

Winthrop Arzneimittel GmbH
65927 Frankfurt am Main

und

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Oxycodon-HCl Zentiva 5 mg Hartkapseln: 92113.00.00
Oxycodon-HCl Zentiva 10 mg Hartkapseln: 92114.00.00
Oxycodon-HCl Zentiva 20 mg Hartkapseln: 92115.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

06.03.2015

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2017

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel.