



Oxycodon-HCl HEXAL® 5 mg Retardtabletten
Oxycodon-HCl HEXAL® 10 mg Retardtabletten
Oxycodon-HCl HEXAL® 20 mg Retardtabletten

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL
 Oxycodon-HCl HEXAL® 5 mg Retardtabletten
 Oxycodon-HCl HEXAL® 10 mg Retardtabletten
 Oxycodon-HCl HEXAL® 20 mg Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Oxycodon-HCl HEXAL 5 mg Retardtabletten

Jede Retardtablette enthält 5 mg Oxycodonhydrochlorid, entsprechend 4,5 mg Oxycodon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Retardtablette enthält 34,0 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Oxycodon-HCl HEXAL 10 mg Retardtabletten

Jede Retardtablette enthält 10 mg Oxycodonhydrochlorid, entsprechend 9,0 mg Oxycodon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Retardtablette enthält 67,9 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Oxycodon-HCl HEXAL 20 mg Retardtabletten

Jede Retardtablette enthält 20 mg Oxycodonhydrochlorid, entsprechend 17,9 mg Oxycodon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Retardtablette enthält 60,3 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

Oxycodon-HCl HEXAL 5 mg Retardtabletten

blaue, runde, bikonvexe, überzogene Retardtabletten

Oxycodon-HCl HEXAL 10 mg Retardtabletten

weiße, runde, bikonvexe, überzogene Retardtabletten

Oxycodon-HCl HEXAL 20 mg Retardtabletten

rosafarbene, runde, bikonvexe, überzogene Retardtabletten

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Starke Schmerzen, die nur mit Opioid-Analgetika ausreichend behandelt werden können.

Oxycodon-HCl HEXAL Retardtabletten werden bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahre angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung soll an die Schmerzintensität und an die individuelle Empfindlichkeit des Patienten angepasst werden.

Für Dosierungen, die mit diesem Arzneimittel nicht praktikabel sind, stehen andere Stärken zur Verfügung.

Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahre) Anfangsdosis

Die übliche Anfangsdosis für einen Opioid-naiven Patienten beträgt 10 mg Oxycodonhydrochlorid pro Dosis in 12-stündlichen Abständen. Einige Patienten können von einer Anfangsdosis von 5 mg profitieren, um die Häufigkeit von Nebenwirkungen zu reduzieren.

Patienten, die bereits Opioide erhalten haben, können die Behandlung unter Berücksichtigung ihrer Opioid-Erfahrungen bereits mit höheren Dosen von Oxycodon-HCl HEXAL beginnen.

10-13 mg Oxycodonhydrochlorid entsprechen etwa 20 mg Morphinsulfat, jeweils in retardierter Formulierung.

Dosisanpassung

Einige Patienten, die Oxycodon-HCl HEXAL Retardtabletten nach einem festen Zeitschema erhalten, benötigen schnell-freisetzende Analgetika als Bedarfsmedikation zur Beherrschung von Durchbruchschmerzen. Oxycodon-HCl HEXAL ist nicht für die Behandlung von Durchbruchschmerzen vorgesehen. Die Einzeldosis der Bedarfsmedikation soll 1/6 der äquianalgetischen Tagesdosis von Oxycodon-HCl HEXAL Retardtabletten betragen. Wird eine Bedarfsmedikation öfter als 2-mal pro Tag benötigt, ist dies ein Anzeichen dafür, dass eine Dosiserhöhung von Oxycodon-HCl HEXAL Retardtabletten erforderlich ist. Die Dosisanpassung sollte nicht häufiger als alle 1-2 Tage bis zum Erreichen einer stabilen 12-stündlichen Gabe erfolgen.

Nach einer Dosiserhöhung von 10 mg auf 20 mg Oxycodonhydrochlorid alle 12 Stunden ist eine Anpassung in Schritten von etwa einem Drittel der Tagesdosis durchzuführen, bis der gewünschte Effekt erreicht ist. Das Ziel ist eine patientenspezifische 12-stündliche Dosierung, die eine adäquate Analgesie mit akzeptablen Nebenwirkungen

gen und so wenig Bedarfsmedikation wie möglich so lange aufrechterhält, wie eine Schmerzkontrolle notwendig ist.

Obwohl die gleichmäßige Gabe (die gleiche Dosis am Morgen und am Abend) nach einem festen Zeitschema (alle 12 Stunden) für die Mehrzahl der Patienten angemessen ist, kann es für einige Patienten von Vorteil sein, die Dosen ungleich zu verteilen. Im Allgemeinen sollte die geringste analgetisch wirksame Dosis ausgewählt werden.

Bei der Behandlung von Nicht-Tumorschmerzen sind 40 mg Oxycodonhydrochlorid im Allgemeinen eine ausreichende Tagesdosis; höhere Dosen können jedoch erforderlich sein.

Patienten mit Tumorschmerzen benötigen im Allgemeinen Dosen von 80-120 mg Oxycodonhydrochlorid, die in Einzelfällen bis zu 400 mg gesteigert werden können.

Dauer der Anwendung

Oxycodon sollte nicht länger als unbedingt notwendig angewendet werden. 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 Einnahme

Falls eine Therapie mit Oxycodon nicht länger angezeigt ist, kann es ratsam sein, die Tagesdosis allmählich zu reduzieren, um das Auftreten von Entzugssymptomen zu vermeiden.

Ältere Patienten

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

Nieren- oder Leberfunktionsstörung

Die Doseinstellung sollte bei diesen Patienten konservativ erfolgen. Die empfohlene Anfangsdosis für Erwachsene sollte um 50 % reduziert werden (beispielsweise eine Gesamttagesdosis von 10 mg Oxycodonhydrochlorid oral bei Opioid-naiven Patienten) und jeder Patient sollte gemäß seiner klinischen Situation so eingestellt werden, dass eine ausreichende Schmerzkontrolle erreicht wird. In diesen Fällen können Oxycodon-HCl HEXAL 5 mg Retardtabletten angewendet werden.

Andere Risikopatienten

Bei Patienten mit geringem Körpergewicht oder mit langsamer Metabolisierung von Arzneimitteln, die zudem Opioid-naiv sind, sollte initial die Hälfte der normalerweise



Oxycodon-HCl HEXAL® 5 mg Retardtabletten
Oxycodon-HCl HEXAL® 10 mg Retardtabletten
Oxycodon-HCl HEXAL® 20 mg Retardtabletten

empfohlenen Dosis für Erwachsene gegeben werden. Daher kann es sein, dass 10 mg Oxycodonhydrochlorid pro Dosis in Intervallen von 12 Stunden nicht als Anfangsdosis geeignet ist. In diesen Fällen können Oxycodon-HCl HEXAL 5 mg Retardtabletten angewendet werden.

Kinder unter 12 Jahren

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Oxycodon-HCl HEXAL Retardtabletten werden in der ermittelten Dosierung 2-mal täglich nach einem festen Zeitschema eingenommen.

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

Oxycodon-HCl HEXAL Retardtabletten dürfen nicht geteilt, zerbrochen, zerrieben oder zerkaut werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- schwere Atemdepression mit Hypoxie
- erhöhter Kohlendioxidgehalt im Blut (Hyperkapnie)
- schwere chronisch obstruktive Lungenerkrankung
- Cor pulmonale
- schweres Bronchialasthma
- paralytischer Ileus

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine Atemdepression ist die bedeutsamste Gefährdung einer Opioid-Überdosierung.

Risiken einer gleichzeitigen Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder vergleichbaren Arzneimitteln

Die gleichzeitige Anwendung von Oxycodon und sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder vergleichbaren Arzneimitteln kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist eine 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 zusammen mit Sedativa für notwendig erachtet wird, sollte die niedrigste wirksame Dosis verwen-

det 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).

Vorsicht ist geboten bei

- älteren oder geschwächten Patienten
- Patienten mit einer schweren Beeinträchtigung der Lungenfunktion und bei Patienten mit einer Beeinträchtigung der Leber- oder Nierenfunktion
- Patienten mit Myxödem
- Hypothyreose
- Addison'scher Krankheit
- Prostatahypertrophie
- Intoxikationspsychose
- Alkoholismus, Delirium tremens, bekannter Opioid-Abhängigkeit
- Gallenwegserkrankungen
- Pankreatitis
- obstruktiven und entzündlichen Darm-erkrankungen
- Kopfverletzungen (wegen des Risikos von erhöhtem Hirndruck)
- Hypotonie
- Hypovolämie
- Epilepsie oder Prädisposition für Krampfanfälle
- Patienten, die sedierende Arzneimittel wie Benzodiazepine oder andere zentral dämpfende Wirkstoffe, einschließlich Alkohol, einnehmen (siehe auch Abschnitt 4.5)
- Patienten, die MAO-Hemmer einnehmen oder innerhalb von 2 Wochen nach Beendigung der Einnahme von MAO-Hemmern (siehe auch Abschnitt 4.5)

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

Toleranz und Abhängigkeit

Bei chronischer Anwendung kann es zur Entwicklung einer Toleranz gegenüber dem Wirkstoff mit dem Erfordernis von höheren Dosen zum Erzielen des erwünschten analgetischen Effekts kommen. Die längerfristige Anwendung von diesem Arzneimittel kann zu physischer Abhängigkeit führen und bei abrupter Beendigung der Therapie kann ein Entzugssyndrom auftreten. Wenn ein Patient die Therapie mit Oxycodon nicht mehr länger benötigt, kann es ratsam sein, die Tagesdosis allmählich zu reduzieren, um Entzugssymptome zu vermeiden. Entzugssymptome können Gähnen, Mydriasis, Tränenfluss, Rhinorrhö, Tremor, Hyperhidrose, Angstzustände, Unruhe, Krampfanfälle, Schlaflosigkeit oder Myalgie einschließen.

Insbesondere bei hohen Dosierungen kann eine Hyperalgesie auftreten, die auf eine weitere Dosissteigerung von Oxycodon nicht anspricht. Eine Dosisreduktion von Oxycodon oder ein Wechsel zu einem alternativen Opioid sollten in Erwägung gezogen werden.

Missbräuchliche und nicht bestimmungsgemäße Anwendung

Oxycodon hat ähnlich wie andere stark wirksame Opioidrezeptoragonisten ein Missbrauchspotential. 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 entwickeln. Bei anamnestischem oder bestehendem Alkohol-, Drogen- oder Arzneimittelmisbrauch ist Oxycodon-HCl HEXAL nur mit besonderer Vorsicht zu verordnen.

Eine missbräuchliche parenterale Verabreichung oraler Arzneiformen kann zu schwerwiegenden, potentiell letalen Ereignissen führen.

Um die Retardierung der Tabletten nicht zu beeinträchtigen, müssen die Oxycodon-HCl HEXAL Retardtabletten als Ganzes eingenommen und sie dürfen nicht zerteilt, zerbrochen, zerrieben oder zerkaut werden. Die Anwendung zerbrochener, zerriebener oder zerkauter Retardtabletten führt zu einer schnelleren Freisetzung und Resorption einer möglicherweise letalen Dosis von Oxycodon (siehe Abschnitt 4.9).

Chirurgische Eingriffe

Die Gabe von Oxycodon-HCl HEXAL 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 HEXAL nach sorgfältiger Abwägung von Nutzen und Risiko im Einzelfall festzulegen.

Wie alle Opioid-Präparate sollten oxycodonhaltige Arzneimittel nach abdominalchirurgischen Eingriffen aufgrund der bekannten Beeinträchtigung der Darmmotilität mit Vorsicht angewendet werden. Eine Anwendung sollte erst erfolgen, nachdem sich der Arzt von der Normalisierung der Darmfunktion überzeugt hat.

Endokrines System

Opiode wie Oxycodon können die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren- oder -Gonaden-Achsen beeinflussen. Zu den möglichen Veränderungen zählen ein



Oxycodon-HCl HEXAL® 5 mg Retardtabletten
Oxycodon-HCl HEXAL® 10 mg Retardtabletten
Oxycodon-HCl HEXAL® 20 mg Retardtabletten

Anstieg des Prolaktin im Serum und eine Abnahme von Kortisol und Testosteron im Plasma. Auf Grundlage dieser Hormonveränderungen können sich klinische Symptome manifestieren.

Kinder und Jugendliche

Oxycodon-HCl HEXAL wird für die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren aufgrund nicht ausreichender Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit nicht empfohlen.

Alkohol

Bei gleichzeitiger Einnahme von Alkohol und Oxycodon-HCl HEXAL können vermehrt Nebenwirkungen von Oxycodon auftreten. Die gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden.

Die leere (Tabletten-)Matrix wird möglicherweise sichtbar mit den Fäzes unterschieden.

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.

Doping

Die Anwendung des Arzneimittels Oxycodon-HCl HEXAL Retardtabletten kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Eine missbräuchliche Anwendung von Oxycodon-HCl HEXAL Retardtabletten zu Dopingzwecken kann die Gesundheit gefährden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Sedierende Arzneimittel wie Benzodiazepine oder vergleichbare Arzneimittel:

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden zusammen mit sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder vergleichbaren 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). Zu den Arzneimitteln, die das Zentralnervensystem (ZNS) beeinflussen, zählen unter anderem Sedativa (einschließlich Benzodiazepine), Hypnotika, Phenothiazine, Neuroleptika, Antidepressiva, Antihistaminika, Antiemetika sowie andere Opiode.

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

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, Rigidity) 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.

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

Oxycodon sollte mit Vorsicht bei Patienten eingesetzt werden, denen MAO-Hemmer verabreicht wurden oder die in den letzten 2 Wochen MAO-Hemmer 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 durch CYP3A4, unter Mitwirkung von CYP2D6, metabolisiert. Die Aktivität dieser Abbauewege kann durch eine Vielzahl von gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln oder Nahrungsbestandteilen gehemmt oder induziert werden. Die folgenden Absätze erläutern diese Wechselwirkungen ausführlicher.

CYP3A4-Inhibitoren wie Makrolid-Antibiotika (z. B. Clarithromycin, Erythromycin oder Telithromycin), Azol-Antimykotika (z. B. Ketoconazol, Voriconazol, Itraconazol oder Posaconazol), Protease-Inhibitoren (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 typische Beispiele der CYP3A4-Enzymhemmung werden im Folgenden aufgeführt:

- Itraconazol, ein potenter CYP3A4-Inhibitor: 200 mg oral, verabreicht über

5 Tage, erhöhte die AUC von oralem Oxycodon. Im Mittel war die AUC ungefähr 2,4-fach höher (Bereich 1,5-3,4).

- Voriconazol, ein CYP3A4-Inhibitor: 200 mg, 2-mal täglich verabreicht über 4 Tage (die ersten 2 Dosen 400 mg), erhöhte die AUC von oralem Oxycodon. Im Mittel war die AUC ungefähr 3,6-fach höher (Bereich 2,7-5,6).
- Telithromycin, ein CYP3A4-Inhibitor: 800 mg, verabreicht über 4 Tage, erhöhte die AUC von oralem Oxycodon. Im Mittel war die AUC ungefähr 1,8-fach höher (Bereich 1,3-2,3).
- Grapefruitsaft, ein CYP3A4-Inhibitor: 200 ml, 3-mal täglich über 5 Tage verabreicht, erhöhte die AUC von oralem Oxycodon. Im Mittel war die AUC ungefähr 1,7-fach höher (Bereich 1,1-2,1).

CYP3A4-Induktoren wie 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 typische Beispiele der CYP3A4-Enzyminduktion werden im Folgenden aufgeführt:

- Johanniskraut, ein CYP3A4-Induktor: 300 mg, 3-mal täglich über 15 Tage verabreicht, verringerte die AUC von oralem Oxycodon. Im Mittel war die AUC ungefähr 50 % niedriger (Bereich 37-57 %).
- Rifampicin, ein CYP3A4-Induktor: 600 mg, 1-mal täglich über 7 Tage verabreicht, verringerte die AUC von oralem Oxycodon. Im Mittel war die AUC ungefähr 86 % niedriger.

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

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 begrenzte Daten zur Anwendung von Oxycodon bei Schwangeren vor. Oxycodon passiert die Plazenta. Neugeborene von Müttern, die während der letzten 3-4 Wochen vor der Geburt mit Opioiden behandelt wurden, sollten bezüglich einer auftretenden Atemdepression überwacht werden. Bei Neugeborenen von Müttern, die mit Oxycodon behandelt werden, können möglicherweise Entzugserscheinungen beobachtet werden.



Oxycodon-HCl HEXAL® 5 mg Retardtabletten
Oxycodon-HCl HEXAL® 10 mg Retardtabletten
Oxycodon-HCl HEXAL® 20 mg Retardtabletten

Stillzeit

Oxycodon kann in die Muttermilch sezerniert werden und beim gestillten Kind eine Sedierung und Atemdepression verursachen. Deshalb soll Oxycodon nicht bei stillenden Müttern angewendet werden.

Fertilität

Daten für den Menschen sind nicht verfügbar. 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, Maschinen zu bedienen, beeinträchtigen. Dies ist insbesondere zu Beginn einer Therapie mit Oxycodon, nach Dosiserhöhung oder Präparatewechsel sowie beim Zusammenwirken von Oxycodon mit 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 Opioid-Überdosierung und tritt am ehesten bei älteren oder geschwächten Patienten auf.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	(≥ 1/10)
Häufig	(≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten	(≥ 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 Immunsystems

Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen

Nicht bekannt: anaphylaktische Reaktionen, anaphylaktoide Reaktionen

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Appetitabnahme bis zum Appetitverlust

Gelegentlich: Dehydratation

Selten: Appetitsteigerung

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Angstzustände, Verwirrtheitszustände, Depression, verminderte Aktivität, Unruhe, psychomotorische Hyperaktivität, Nervosität, Schlaflosigkeit, Denkstörungen
Gelegentlich: Agitiertheit, Affektlabilität, euphorische Stimmung, Wahrnehmungsstörungen (z. B. Halluzinationen, Derealisation), verminderte Libido, Arzneimittelabhängigkeit (siehe Abschnitt 4.4)

Nicht bekannt: Aggression

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Somnolenz, Sedierung, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen

Häufig: Tremor, Lethargie

Gelegentlich: Amnesie, Konvulsionen (insbesondere bei Personen mit Epilepsie oder Prädisposition für Krampfanfälle), Konzentrationsstörungen, Migräne, erhöhter Muskeltonus, unwillkürliche Muskelkontraktionen, Hypästhesie, Koordinationsstörungen, Sprachstörungen, Synkope, Parästhesien, Geschmacksstörungen

Nicht bekannt: Hyperalgesie

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Sehstörungen, Miosis

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Hörstörungen, Vertigo

Herzkrankungen

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

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Vasodilatation

Selten: erniedrigter Blutdruck, orthostatische Hypotonie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Dyspnoe, Bronchospasmus

Gelegentlich: Atemdepression, Dysphonie, Husten

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Verstopfung, Erbrechen, Übelkeit

Häufig: Abdominalschmerzen, Durchfall, Mundtrockenheit, Schluckauf, Dyspepsie
Gelegentlich: Mundgeschwüre, Stomatitis, Dysphagie, Flatulenz, Aufstoßen, Ileus
Selten: Teerstuhl, Zahnerkrankungen, Zahnfleischbluten

Nicht bekannt: Zahnkaries

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Erhöhung leberspezifischer Enzyme

Nicht bekannt: Cholestase, Gallenkolik

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig: Pruritus

Häufig: Hautreaktionen/Hautausschlag, Hyperhidrose

Gelegentlich: trockene Haut

Selten: Urtikaria

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: Dysurie, Harndrang

Gelegentlich: Harnretention

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: erektile Dysfunktion, Hypogonadismus

Nicht bekannt: Amenorrhö

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Asthenie, Erschöpfung

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

Selten: Gewichtszu- oder -abnahme
Nicht bekannt: Arzneimittelentzugssyndrom bei Neugeborenen

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

Gelegentlich: Verletzungen durch Unfälle

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 der 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.



Oxycodon-HCl HEXAL® 5 mg Retardtabletten
Oxycodon-HCl HEXAL® 10 mg Retardtabletten
Oxycodon-HCl HEXAL® 20 mg Retardtabletten

Therapie von Intoxikationen

Die Atemwege müssen freigehalten werden. Reine Opioidantagonisten wie Naloxon sind spezifische Gegenmittel zur Behandlung der Symptome einer Opioid-Überdosierung. Andere unterstützende Maßnahmen sollten nach Bedarf eingesetzt werden.

Opioidantagonisten: Naloxon (z. B. 0,4-2 mg intravenös). Diese Einzeldosis muss je nach klinischem Erfordernis in 2-3-minütigen Abständen wiederholt werden. Auch die Gabe durch Infusion von 2 mg Naloxon in 500 ml 0,9%iger Kochsalz- oder 5%iger Dextroselösung (entsprechend 0,004 mg/ml Naloxon) ist möglich. Dabei soll die Infusionsgeschwindigkeit auf die zuvor verabreichten Bolusdosierungen und das Ansprechen des Patienten abgestimmt 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: Analgetika, 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 schnell freisetzendem Oxycodon, allein oder in Kombination, bewirken die Oxycodon-Retardtabletten für einen erheblich längeren Zeitraum eine Schmerzlinderung ohne gesteigerte Nebenwirkungen.

Endokrines System

Siehe Abschnitt 4.4.

Gastrointestinalsystem

Opioide können zu Krämpfen des Sphinkter Oddi führen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Resorption von Oxycodon aus den Oxycodon-HCl HEXAL Retardtabletten erfolgt biphasisch mit einer initialen Halbwertszeit von 0,6 Stunden für einen kleineren Teil der Wirkstoffmenge, gefolgt von

einer langsameren 2. Phase mit 6,9 Stunden Halbwertszeit für den größeren Teil.

Um die Retardierung der Tabletten nicht zu zerstören, müssen die Oxycodon-HCl HEXAL Retardtabletten als Ganzes eingenommen und sie dürfen nicht zerteilt, zerbrochen, zerrieben oder zerkaut werden. Die Anwendung zerbrochener, zerriebener oder zerkauter Retardtabletten führt zu einer schnelleren Freisetzung und Resorption einer möglicherweise letalen Dosis von Oxycodon (siehe Abschnitt 4.9).

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

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

Die absolute Bioverfügbarkeit von Oxycodon beträgt etwa zwei Drittel relativ zur parenteralen Gabe.

Verteilung

Oxycodon hat im Steady State ein Verteilungsvolumen von 2,6 l/kg, eine Plasmaproteinbindung von 38-45 %, eine Eliminationshalbwertszeit von 4-6 Stunden und eine Plasmaclearance von 0,8 l/min. Die Eliminationshalbwertszeit von Oxycodon aus den Retardtabletten beträgt 4-5 Stunden mit einem Steady State, der im Mittel nach einem Tag erreicht wird.

Biotransformation

Oxycodon wird im Darm und in der Leber über das Cytochrom-P450-System zu Noroxycodon und Oxymorphon sowie zu mehreren Glucuronidkonjugaten verstoffwechselt. *In-vitro*-Studien deuten darauf hin, dass therapeutische Dosen von Cimetidin die Entstehung von Noroxycodon wahrscheinlich nicht wesentlich beeinflussen. Chinidin verringert beim Menschen die Produktion von Oxymorphon, wobei jedoch die Pharmakodynamik von Oxycodon im Wesentlichen unbeeinflusst bleibt. Der Beitrag der Stoffwechselprodukte zum pharmakodynamischen Gesamteffekt ist unbedeutend.

Elimination

Oxycodon und seine Stoffwechselprodukte werden sowohl mit dem Urin als auch mit den Fäzes ausgeschieden. Oxycodon

tritt in die Plazenta über und lässt sich in der Muttermilch nachweisen.

Linearität/Nicht-Linearität

Die 5, 10 und 20 mg Retardtabletten sind sowohl dosisproportional bioäquivalent in Bezug auf die resorbierte Wirkstoffmenge als auch vergleichbar miteinander in Bezug auf die Resorptionsgeschwindigkeit.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Oxycodon zeigte bei männlichen und weiblichen Ratten in Dosierungen bis 8 mg/kg KG keine Effekte auf die Fertilität und die frühe embryonale Entwicklung und induzierte keine Fehlbildungen bei Ratten in Dosen bis 8 mg/kg KG und bei Kaninchen bis 125 mg/kg KG. 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 27 präsakralen Wirbeln, zusätzliche Rippenpaare). Wenn diese Parameter unter Berücksichtigung der Würfgröße statistisch ausgewertet wurden, war nur die Inzidenz von 27 präsakralen Wirbeln erhöht und dies lediglich in der 125 mg/kg KG-Gruppe, einem Dosisbereich, der schwerwiegende pharmakotoxische Effekte bei den trächtigen Müttern verursachte.

In einer Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung bei Ratten waren die Körpergewichte in der F1-Generation bei 6 mg/kg/Tag, einer Dosierung, bei der das Körpergewicht der Muttertiere und deren Nahrungsaufnahme vermindert war, geringer, verglichen mit den Körpergewichten in der Kontrollgruppe (NOAEL 2 mg/kg KG). Es gab weder Effekte auf physische, reflexologische oder sensorische Entwicklungsparameter, noch auf Verhaltens- und Reproduktionsindizes. Es gab keine Effekte bei der F2-Generation.

Langzeitstudien zur Kanzerogenität wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

- hydriertes Rizinusöl
- Copovidon
- Glyceroldocosanoate-Macrogol-9-docosanoate-Gemisch
- Lactose-Monohydrat



Oxycodon-HCl HEXAL® 5 mg Retardtabletten
Oxycodon-HCl HEXAL® 10 mg Retardtabletten
Oxycodon-HCl HEXAL® 20 mg Retardtabletten

- Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]
- Maisstärke
- hochdisperses Siliciumdioxid
- mittelkettige Triglyceride

Filmüberzug

- mikrokristalline Cellulose
- Hypromellose
- Stearinsäure (Ph.Eur.) [pflanzlich]
- Titandioxid (E 171)

zusätzlich für Oxycodon-HCl HEXAL 5 mg Retardtabletten

- Indigocarmin, Aluminiumsalz (E 132)

zusätzlich für Oxycodon-HCl HEXAL 20 mg Retardtabletten

- Eisen(III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Oxycodon-HCl HEXAL 5 mg Retardtabletten

Nicht über 30 °C lagern.

Oxycodon-HCl HEXAL 10 mg/- 20 mg Retardtabletten

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Retardtabletten sind verpackt in kindergesicherten PVC/PE/PVDC-Aluminium-Blisterpackungen bestehend aus einer weiß-opaken PVC/PE/PVDC-Folie und einer Aluminiumfolie.

Packungsgrößen: 20, 50 und 100 Retardtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

Hexal AG
 Industriestraße 25
 83607 Holzkirchen
 Telefon: (08024) 908-0
 Telefax: (08024) 908-1290
 E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Oxycodon-HCl HEXAL 5 mg Retardtabletten
 69183.00.00

Oxycodon-HCl HEXAL 10 mg Retardtabletten
 69184.00.00

Oxycodon-HCl HEXAL 20 mg Retardtabletten
 69185.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassungen
 21. August 2008

Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen
 29. Januar 2013

10. STAND DER INFORMATION

März 2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel