HORMOSAN

Oxycan® uno Retardtabletten

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Oxycan® uno 10 mg Retardtabletten
Oxycan® uno 20 mg Retardtabletten
Oxycan® uno 40 mg Retardtabletten
Oxycan® uno 80 mg Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Oxycan® uno 10 mg Retardtabletten
Jede Retardtablette enthält 10 mg Oxycodonhydrochlorid entsprechend 8,97 mg Oxycodon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Retardtablette enthält maximal 5 mg Saccharose.

Oxycan® uno 20 mg Retardtabletten
Jede Retardtablette enthält 20 mg Oxycodonhydrochlorid entsprechend 17,94 mg Oxycodon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Retardtablette enthält maximal 10 mg Saccharose.

Oxycan® uno 40 mg Retardtabletten
Jede Retardtablette enthält 40 mg Oxycodonhydrochlorid entsprechend 35,87 mg Oxycodon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Retardtablette enthält maximal 20 mg Saccharose.

Oxycan® uno 80 mg Retardtabletten
Jede Retardtablette enthält 80 mg Oxycodonhydrochlorid entsprechend 71,75 mg Oxycodon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Retardtablette enthält maximal 40 mg Saccharose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette.

Oxycan® uno 10 mg Retardtabletten
Weiße, runde, bikonvexe Retardtabletten mit einem Durchmesser von 6,16 mm.

Oxycan® uno 20 mg Retardtabletten
Gelbliche bis gelbe, längliche, bikonvexe Retardtabletten mit einem Durchmesser von 10,2 mm × 4,7 mm und einer Bruchkerbe auf beiden Seiten.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Oxycan® uno 40 mg Retardtabletten
Rosafarbene, längliche, bikonvexe Retardtabletten mit einem Durchmesser von 12,3 mm × 5,8 mm und einer Bruchkerbe auf beiden Seiten.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Oxycan® uno 80 mg Retardtabletten
Weiße, längliche, bikonvexe Retardtabletten mit einem Durchmesser von 16,3 mm × 7,8 mm und einer Bruchkerbe auf beiden Seiten.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Starke Schmerzen, die nur mit Opioid-Analgetika ausreichend behandelt werden können.
Oxycan® uno wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Die Dosierung ist abhängig von der Schmerzintensität und vom individuellen Ansprechen des Patienten auf die Behandlung.

Es gelten die folgenden allgemeinen Dosierungsempfehlungen:

Erwachsene und Jugendliche (≥ 12 Jahre)
Dosiseinstellung
Im Allgemeinen beträgt die Anfangsdosis bei opioidnaiven Patienten einmal täglich 10 mg Oxycodonhydrochlorid. Einige Patienten profitieren von einer Anfangsdosis von 5 mg, da damit das Risiko für unerwünschte Arzneimittelreaktionen minimiert wird. Für die niedrigere Anfangsdosis stehen andere Arzneimittel mit geeigneteren Wirkstärken zur Verfügung.

Patienten, die bereits mit einem Opioid behandelt werden, können die Behandlung unter Berücksichtigung ihrer Erfahrungen mit früheren Opioid-Therapien mit einer höheren Dosierung beginnen.
Für Dosierungen, die mit diesem Arzneimittel nicht praktikabel sind, stehen andere Stärken und Arzneimittel zur Verfügung.

Gut kontrollierten klinischen Studien zufolge entsprechen 10 – 13 mg Oxycodonhydrochlorid etwa 20 mg Morphinsulfat – beide in der retardierten Formulierung.

Aufgrund individueller Unterschiede hinsichtlich der Empfindlichkeit gegenüber unterschiedlichen Opioiden wird empfohlen, die Behandlung mit Oxycan® uno nach Umstellung von anderen Opioiden konservativ mit 50 – 75 % der berechneten Oxycodon-Dosis zu beginnen.

Dosisanpassung
Einige Patienten, die Oxycan® uno einnehmen, benötigen ein schnell freisetzendes Analgetikum als Bedarfsmedikation zur Kontrolle von Durchbruchschmerzen. Oxycan® uno ist für die Behandlung von akuten Schmerzen und/oder Durchbruchschmerzen nicht angezeigt. Die Einzeldosis der Bedarfsmedikation sollte 1/6 der äquianalgetischen Tagesdosis von Oxycan® uno betragen. Eine mehr als zweimal tägliche Anwendung der Bedarfsmedikation ist ein Zeichen dafür, dass die Dosis von Oxycan® uno erhöht werden muss. Die Dosis sollte nicht häufiger als einmal alle 1 – 2 Tage angepasst werden, bis eine stabile einmal tägliche Einnahme erreicht ist.

Nach einer Dosissteigerung von 10 mg auf 20 mg einmal täglich sollten weitere Dosisanpassungen in Schritten von etwa einem Drittel der Tagesdosis vorgenommen werden. Das Ziel der Anpassung ist eine auf den Patienten abgestimmte Dosierung, die bei einmal täglicher Einnahme für die Dauer der Schmerztherapie eine ausreichende Schmerzlinderung bei tolerierbaren Nebenwirkungen und eine möglichst geringe Bedarfsmedikation ermöglicht.

Im Allgemeinen gilt es, die niedrigste wirksame analgetische Dosis zu wählen. Zur Behandlung nicht tumorbedingter Schmerzen ist generell eine Tagesdosis von 40 mg ausreichend; höhere Dosen können aber notwendig sein. Bei Patienten mit tumorbedingten Schmerzen können Dosierungen von 80 bis 120 mg erforderlich sein, die in Einzelfällen auf bis zu 400 mg erhöht werden können. Sollte eine noch höhere Dosierung notwendig sein, ist die Entscheidung darüber im Einzelfall unter Abwägung der Wirksamkeit und Verträglichkeit sowie des Risikos für Nebenwirkungen zu treffen.

Behandlungsziele und Beendigung der Behandlung
Vor Beginn der Behandlung mit Oxycan® uno sollte eine Behandlungsstrategie, wie z. B. die Behandlungsdauer und die Behandlungsziele sowie ein Plan für das Behandlungsende gemeinsam mit dem Patienten und in Übereinstimmung mit den Leitlinien zum Schmerzmanagement vereinbart werden. Während der Behandlung sollte ein häufiger Kontakt zwischen Arzt und Patient stattfinden, um die Notwendigkeit einer fortgesetzten Behandlung zu beurteilen, die Beendigung der Behandlung in Erwägung zu ziehen und die Dosis bei Bedarf anzupassen. Wenn ein Patient die Behandlung mit Oxycodon nicht mehr benötigt, kann es ratsam sein, die Dosis allmählich zu reduzieren, um das Auftreten von Entzugserscheinungen zu vermeiden. Bei fehlender adäquater Schmerzkontrolle sollte die Möglichkeit einer Hyperalgesie, einer Toleranz und einer Progression der zugrundeliegenden Erkrankung in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Dauer der Anwendung
Oxycan® uno sollte nicht länger als notwendig eingenommen werden.

Ältere Patienten
Bei älteren Patienten ohne klinisch manifeste Einschränkung der Leber- und/oder Nierenfunktion ist in der Regel keine Dosisanpassung erforderlich.

Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung
Die Dosiseinleitung bei diesen Patienten sollte zurückhaltend erfolgen. Die empfohlene Anfangsdosis für Erwachsene sollte um 50 % (z. B. Tagesgesamtdosis von 10 mg oral bei opioid-naiven Patienten) reduziert werden, und jeder Patient sollte entsprechend seiner klinischen Situation auf eine ausreichende Schmerzkontrolle eingestellt werden.

Risikopatienten
Risikopatienten, wie zum Beispiel Patienten mit niedrigem Körpergewicht oder langsamer Verstoffwechselung von Arzneimitteln, die noch nicht mit einem Opioid behandelt wurden, sollten anfänglich die Hälfte der empfohlenen Dosis für Erwachsene erhalten. Die niedrigste empfohlene Dosis von 10 mg kann deshalb als Anfangsdosis für diese Patienten ungeeignet sein. Die Dosis sollte entsprechend des klinischen Bildes des einzelnen Patienten titriert werden.

Kinder und Jugendliche
Kinder unter 12 Jahren
Oxycan® uno darf bei Kindern unter 12 Jahren nicht angewendet werden, da Bedenken hinsichtlich der Sicherheit und Wirksamkeit bestehen.

Art der Anwendung
Zum Einnehmen.
Oxycan® uno wird einmal täglich in der festgesetzten Dosis eingenommen.

Die Retardtabletten können zu oder unabhängig von den Mahlzeiten mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen werden. Oxycan® uno Retardtabletten müssen im Ganzen eingenommen werden und dürfen nicht zerkaut, zerrieben oder zerkleinert werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

Oxycodon darf in Situationen, in denen Opioide kontraindiziert sind, nicht verwendet werden:
- schwere Atemdepression in Verbindung mit Hypoxie und/oder Hyperkapnie
- schwere chronisch-obstruktive Lungenerkrankung
- Cor pulmonale
- schweres Bronchialasthma
- paralytischer Ileus
- akutes Abdomen, verzögerte Magenentleerung

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine Atemdepression ist das bedeutsamste durch Opioide induzierte Risiko.

Vorsicht ist geboten bei der Anwendung bei:
- geschwächten älteren Patienten,
- Patienten mit schwerer Einschränkung der Lungen-, Leber- oder Nierenfunktion,
- Patienten mit Myxödem, Hypothyreose,
- Addison-Krankheit,
- Intoxikationspsychose,
- Prostatahypertrophie,
- Nebennierenrindeninsuffizienz,
- Alkoholismus, bekannter Opioidabhängigkeit,
- Delirium tremens,
- Pankreatitis,
- Erkrankungen der Gallenwege,
- obstruktive und entzündliche Darmerkrankungen,
- Hypotonie, Hypovolämie,
- Kopfverletzungen (aufgrund des Risikos von erhöhtem Hirndruck),
- Störungen der Kreislaufregulierung,
- Epilepsie oder Anfallsneigung,
- Patienten, die MAO-Hemmer einnehmen.

Bei Verdacht auf oder bei vorliegendem paralytischen Ileus muss Oxycan® uno sofort abgesetzt werden.

Leber- und Gallenerkrankungen
Oxycodon kann Funktionsstörungen und Spasmen des Sphinkter Oddi verursachen, wodurch sich der intrabiläre Druck erhöht und das Risiko für biliäre Störungen und Pankreatitis steigt. Daher muss Oxycodon bei Patienten mit Pankreatitis und Erkrankungen der Gallenwege mit Vorsicht angewendet werden.

Risiken einer gleichzeitigen Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel:
Die gleichzeitige Anwendung von Oxycan® uno und sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verschreibung mit diesen sedierenden Arzneimitteln nur bei den Patienten angebracht, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn dennoch eine gleichzeitige Verschreibung von Oxycan® uno 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).

Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)
Bei wiederholter Anwendung von Opioiden wie Oxycodon können sich eine Toleranz und eine körperliche und/oder psychische Abhängigkeit entwickeln.
Die wiederholte Anwendung von Oxycan® uno kann zu einer Opioidgebrauchsstörung (Opioid Use Disorder, OUD) führen. Eine höhere Dosis und längere Dauer der Opioidbehandlung kann das Risiko erhöhen, eine Opioidgebrauchsstörung zu entwickeln. Missbrauch oder absichtliche Falschanwendung von Oxycan® uno kann Überdosierung und/oder Tod zur Folge haben. Das Risiko für die Entwicklung einer Opioidgebrauchsstörung ist erhöht bei Patienten mit Substanzgebrauchsstörungen (einschließlich Alkoholgebrauchsstörung) in der persönlichen oder familiären (Eltern oder Geschwister) Vorgeschichte, bei Rauchern oder bei Patienten mit anderen psychischen Erkrankungen (z. B. Major Depression, Angststörungen und Persönlichkeitsstörungen) in der Anamnese.

Vor Beginn der Behandlung mit Oxycan® uno und während der Behandlung sollten die Behandlungsziele und ein Plan für die Beendigung der Behandlung mit dem Patienten vereinbart werden (siehe Abschnitt 4.2). Vor und während der Behandlung sollte der Patient auch über die Risiken und Anzeichen einer Opioidgebrauchsstörung aufgeklärt werden. Den Patienten sollte geraten werden, sich bei Auftreten dieser Anzeichen mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen.

Die Patienten müssen auf Anzeichen eines Suchtverhaltens (drug-seeking behaviour) überwacht werden (z. B. zu frühes Nachfragen nach Folgerezepten). Hierzu gehört auch die Überprüfung der gleichzeitigen Anwendung von Opioiden und psychoaktiven Arzneimitteln (wie Benzodiazepinen). Bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Opioidgebrauchsstörung sollte die Konsultation eines Suchtspezialisten in Betracht gezogen werden.

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

Chirurgische Verfahren
Wie alle Opioidpräparate sollten Oxycodonprodukte nach Bauchoperationen vorsichtig angewendet werden, da Opioide bekanntlich die Darmmotilität beeinträchtigen. Eine Anwendung sollte erst erfolgen, nachdem sich der Arzt vom Vorliegen einer normalen Darmfunktion überzeugt hat.

Eine Anwendung von Oxycodon vor oder innerhalb der ersten 12 – 24 Stunden nach einer Operation wird nicht empfohlen.

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

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

Die Retardtabletten müssen 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 potentiell letalen Dosis von Oxycodon (siehe Abschnitt 4.9).

Im Fall einer missbräuchlichen parenteralen Verabreichung der oralen Darreichungsform ist zu erwarten, dass es zu schwerwiegenden, potenziell letalen Ereignissen kommt.

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

Auswirkung bei Fehlgebrauch zu Dopingzwecken
Athleten sollten sich darüber im Klaren sein, dass die Einnahme dieses Arzneimittels zu positiven Ergebnissen bei Dopingkontrollen führen kann.
Die Anwendung von Oxycan® uno als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

Sonstige Bestandteile
Dieses Arzneimittel enthält Saccharose. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-

Mangel sollten Oxycan® uno nicht einnehmen.

Oxycan® uno enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

- Die gleichzeitige Gabe von Oxycodon und Arzneimitteln mit serotonerger Wirkung, wie z. B. selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI), kann ein Serotonin-Syndrom verursachen. Die Symptome eines Serotonin-Syndroms können, unter anderem, Veränderungen des Gemütszustands (z. B. Agitiertheit, Halluzinationen, Koma), autonome Instabilität (z. B. Tachykardie, labiler Blutdruck, Hyperthermie), neuromuskuläre Störungen (z. B. Hyperreflexie, Koordinationsmangel, Rigidität) und/oder den Gastrointestinaltrakt betreffende Symptome (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö) verursachen. Oxycodon sollte bei Patienten, die diese Arzneimittel einnehmen, mit Vorsicht angewendet und die Dosierung möglicherweise reduziert werden.
- Es kann zu einer verstärkten ZNS-dämpfenden Wirkung kommen, wenn gleichzeitig eine Behandlung mit Arzneimitteln erfolgt, die eine Wirkung auf das ZNS besitzen. Hierzu zählen andere Opioide, Sedativa, Hypnotika, Antidepressiva, Phenothiazine und Neuroleptika.
- Sedativa wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel: Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden zusammen mit sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel erhöht das Risiko von Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund einer additiven ZNS-dämpfenden Wirkung. Die Dosis und Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollten begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.4).
- Es ist bekannt, dass Monoaminoxidase (MAO)-Hemmer mit Narkoanalgetika interagieren. MAO-Hemmer induzieren eine zentralnervöse Erregung oder Dämpfung mit hyper- oder hypotensiver Entgleisung. Oxycodon sollte bei Patienten, die MAO-Hemmer erhalten oder während der vergangenen zwei Wochen erhalten haben, vorsichtig angewendet werden.
- Alkohol kann die pharmakodynamischen Wirkungen von Oxycodon verstärken, eine gemeinsame Anwendung sollte daher vermieden werden.
- Arzneimittel mit anticholinerger Wirkung (z. B. trizyklische Antidepressiva, Antihistaminika, Antiemetika, Psychopharmaka, Muskelrelaxantien, Arzneimittel bei Morbus Parkinson) können anticholinerge Nebenwirkungen von Oxycodon verstärken, wie z. B. Verstopfung, Mundtrockenheit oder Störungen beim Wasserlassen.

Oxycodon wird vorwiegend über CYP3A4 metabolisiert, unter Mitwirkung von CYP2D6. Die Aktivität dieser Stoffwechselwege kann durch verschiedene gleichzeitig angewendete Arzneimittel oder Nahrungsbestandteile gehemmt oder induziert werden. Arzneimittel, die die CYP2D6-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 Makrolidantibiotika (z. B. Clarithromycin, Erythromycin und Telithromycin), Azol-Antimykotika (z. B. Ketoconazol, Voriconazol, Itraconazol und Posaconazol), Proteaseinhibitoren (z. B. Boceprevir, Ritonavir, Indinavir, Nelfinavir und Saquinavir), Cimetidin und Grapefruitsaft können zu einer reduzierten Clearance von Oxycodon und einer daraus folgenden Erhöhung der Plasmakonzentration von Oxycodon führen. Die Oxycodon-Dosis muss daher gegebenenfalls entsprechend angepasst werden.

Einige spezifische Beispiele werden im Folgenden genannt:

- Itraconazol, ein potenter CYP3A4-Inhibitor, führte nach oraler Gabe in einer Dosis von 200 mg über fünf Tage zu einer Erhöhung der AUC von oralem Oxycodon. Im Mittel war die AUC um etwa das 2,4-Fache erhöht (Spanne 1,5 – 3,4).
- Voriconazol, ein CYP3A4-Inhibitor, führte nach Gabe in einer Dosis von 200 mg zweimal täglich über vier Tage (die ersten beiden Dosen betrugen 400 mg) zu einer Erhöhung der AUC von oralem Oxycodon. Im Mittel war die AUC um etwa das 3,6-Fache erhöht (Spanne 2,7 – 5,6).
- Telithromycin, ein CYP3A4-Inhibitor, führte nach oraler Gabe in einer Dosis von 800 mg über vier Tage zu einer Erhöhung der AUC von oralem Oxycodon. Im Mittel war die AUC um etwa das 1,8-Fache erhöht (Spanne 1,3 – 2,3).
- Grapefruitsaft, ein CYP3A4-Inhibitor, führte in einer Menge von 200 ml dreimal täglich über fünf Tage zu einer Erhöhung der AUC von oralem Oxycodon. Im Mittel war die AUC um etwa das 1,7-Fache erhöht (Spanne 1,1 – 2,1).

CYP3A4-Induktoren wie Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin oder Johanniskraut können die Metabolisierung von Oxycodon induzieren und so eine verstärkte Clearance von Oxycodon bewirken. Dies kann zu einer Reduktion der Plasmakonzentration von Oxycodon führen. Die Oxycodon-Dosis muss daher gegebenenfalls entsprechend angepasst werden.

Einige spezifische Beispiele werden im Folgenden genannt:

- Johanniskraut, ein CYP3A4-Induktor, führte nach Gabe in einer Dosis von 300 mg dreimal täglich über fünfzehn Tage zu einer Verminderung der AUC von oralem Oxycodon. Im Mittel war die AUC um etwa 50 % erniedrigt (Spanne 37 – 57 %).
- Rifampicin, ein CYP3A4-Induktor, führte nach Gabe in einer Dosis von 600 mg einmal täglich über sieben Tage zu einer Verminderung der AUC von oralem Oxycodon. Im Mittel war die AUC um etwa 86 % erniedrigt.

Der Einfluss anderer relevanter Isoenzyminhibitoren auf den Metabolismus von Oxycodon ist nicht bekannt. Mögliche Wechselwirkungen sollten bedacht werden.

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

Klinisch relevante Abweichungen der International Normalised Ratio (INR) in beide Richtungen bei gleichzeitiger Einnahme von Oxycodon und Antikoagulantien vom Cumarin-Typ wurden beobachtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

Schwangerschaft
Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Oxycodon bei Schwangeren vor. Oxycodon passiert die Plazenta.
Säuglinge von Müttern, die in den letzten 3 bis 4 Wochen vor der Geburt Opioide 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 Sedierung und Atemdepression beim gestillten Kind führen. Oxycodon sollte daher nicht bei stillenden Frauen angewendet werden.

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

Oxycodon kann die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Unter stabil eingestellter Therapie ist ein generelles Fahrverbot nicht notwendig. Der behandelnde Arzt muss die Situation des einzelnen Patienten beurteilen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Oxycodon kann Atemdepression, Miosis, Krämpfe der Bronchialmuskulatur und der glatten Muskulatur hervorrufen und den Hustenreflex unterdrücken. Toleranz und Abhängigkeit können sich entwickeln (siehe weiter unten).

Im Folgenden sind die unerwünschten Arzneimittelreaktionen, deren Zusammenhang mit der Behandlung als zumindest möglich eingestuft wurde, nach Systemorganklassen und absoluter Häufigkeit aufgelistet. Die folgenden Häufigkeitskategorien sind die Basis für die Klassifikation der unerwünschten Ereignisse:

Sehr häufig	(≥ 1/10)
Häufig	(≥ 1/100, < 1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1.000, < 1/100)
Selten	(≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Sehr selten	(< 1/10.000)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Infektionen und parasitäre Erkrankungen
Selten: Herpes simplex

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
Selten: Lymphadenopathie

Erkrankungen des Immunsystems
Gelegentlich: Überempfindlichkeit
Nicht bekannt: Anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen

Endokrine Erkrankungen
Gelegentlich: Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Häufig: Verminderter Appetit, Anorexie
Gelegentlich: Dehydratation

Psychiatrische Erkrankungen
Häufig: Angst, Verwirrtheitszustände, Depressionen, verminderte Aktivität, Unruhe, psychomotorische Hyperaktivität, Schlaflosigkeit, Nervosität, Denkstörungen
Gelegentlich: Agitiertheit, Affektlabilität, euphorische Stimmung, Halluzinationen, verminderte Libido, Arzneimittelabhängigkeit (siehe Abschnitt 4.4)
Nicht bekannt: Aggressivität

Erkrankungen des Nervensystems
Sehr häufig: Somnolenz, Sedierung, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen
Häufig: Tremor, Lethargie
Gelegentlich: Amnesie, Krampfanfälle (insbesondere bei Personen mit Epilepsie oder Prädisposition zu Krampfanfällen), Konzentrationsstörungen, Migräne, erhöhter Muskeltonus, Hypästhesie, unwillkürliche Muskelkontraktionen, Koordinationsstörungen, Sprachstörungen, Synkope, Parästhesie, Geschmacksstörungen
Nicht bekannt: Hyperalgesie

Augenerkrankungen
Gelegentlich: Sehstörungen, Miosis

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths
Gelegentlich: Vertigo, Hyperakusis

Herzerkrankungen
Gelegentlich: Supraventrikuläre Tachykardie, Palpitationen (im Kontext eines Entzugssyndroms)

Gefäßerkrankungen
Gelegentlich: Vasodilatation
Selten: Hypotonie, orthostatische Hypotonie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
Häufig: Dyspnoe
Gelegentlich: Atemdepression, vermehrtes Husten, Veränderung der Stimme
Nicht bekannt: Zentrales Schlafapnoe-Syndrom

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Sehr häufig: Verstopfung, Übelkeit, Erbrechen
Häufig: Abdominalschmerz, Durchfall, Mundtrockenheit, Schluckauf, Dyspepsie
Gelegentlich: Dysphagie, Flatulenz, Aufstoßen, Darmverschluss, Mundgeschwüre, Entzündung der Mundschleimhaut
Selten: Zahnfleischbluten, Teerstuhl, Zahnerkrankungen
Nicht bekannt: Karies

Leber- und Gallenerkrankungen
Gelegentlich: Erhöhte Leberenzymwerte
Nicht bekannt: Cholestase, Gallenkoliken, Funktionsstörung des Sphinkter Oddi

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Sehr häufig: Juckreiz
Häufig: Hautreaktion/Hautausschlag, Hyperhidrosis
Gelegentlich: Trockene Haut
Selten: Urtikaria

Erkrankungen der Nieren und Harnwege
Häufig: Dysurie, Harndrang
Gelegentlich: Harnverhalten

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse
Gelegentlich: Erektile Dysfunktion, Hypogonadismus
Nicht bekannt: Amenorrhoe

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Häufig: Asthenie, Ermüdung
Gelegentlich: Schüttelfrost, Entzugserscheinungen, Schmerzen (z. B. Brustkorbschmerzen), Unwohlsein, Ödeme, periphere Ödeme, Arzneimitteltoleranz, Durst
Selten: Gewichtsveränderungen (Abnahme oder Zunahme)
Nicht bekannt: Arzneimittelentzugssyndrom bei Neugeborenen

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen
Gelegentlich: Verletzungen durch Unfälle

Arzneimittelabhängigkeit
Die wiederholte Anwendung von Oxycan® uno kann, selbst in therapeutischen Dosen, zu einer Arzneimittelabhängigkeit führen. Das Risiko für eine Arzneimittelabhängigkeit kann je nach individuellen Risikofaktoren des Patienten, Dosierung und Dauer der Opioidbehandlung variieren (siehe Abschnitt 4.4).

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

Eine akute Oxycodon-Überdosierung manifestiert sich in einer Atemdepression, Somnolenz fortschreitend bis hin zu Stupor und Koma, verminderter Muskeltonus, Miosis, Bradykardie, Hypotonie, Lungenödem und Tod.

Toxische Leukenzephalopathie wurde bei Überdosierung von Oxycodon beobachtet.

Freie Atemwege sind sicherzustellen. Reine Opioid-Antagonisten, wie z. B. Naloxon sind spezifische Antidots gegen die Symptome einer Opioid-Überdosierung. Andere unterstützende Maßnahmen sollten, falls erforderlich, angewendet werden.

Bei Überdosierung ist gegebenenfalls die intravenöse Gabe eines Opioid-Antagonisten (z. B. 0,4 – 2 mg Naloxon intravenös) angezeigt. Einzeldosen müssen je nach klinischer Erfordernis in Abständen von 2 bis 3 Minuten wiederholt werden. Auch eine Infusion von 2 mg Naloxon in 500 ml isotonischer Kochsalz- oder 5%iger Dextroselösung (entsprechend 0,004 mg Naloxon/ml) ist möglich. Die Infusionsgeschwindigkeit richtet sich dabei nach den zuvor gegebenen Bolusinjektionen und dem Ansprechen des Patienten.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus
Oxycodon zeigt eine Affinität zu Kappa-, My- und Delta-Opiatrezeptoren in Gehirn, Rückenmark und peripheren Organen. 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 mit anderen Substanzen, bewirken die Retardtabletten eine Schmerzlinderung über einen erheblich längeren Zeitraum ohne vermehrtes Auftreten von Nebenwirkungen.

Endokrines System
Opioide können die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren- oder -Gonaden-Achse beeinflussen. Zu beobachtende Veränderungen sind z. B. ein Anstieg des Prolaktinspiegels im Blut und eine Abnahme der Kortisol- und Testosteronspiegel im Plasma. Diese hormonellen Veränderungen können sich als klinische Symptome manifestieren.

Gastrointestinal-System
Opioide können zu Krämpfen des Sphinkter Oddi führen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Die zugelassene Controlled-release-(CR)-Formulierung von Oxycodon zur zweimal täglichen Anwendung zeigt *in vitro* eine erkennbare biphasische Antwort (zweiphasige Formulierung) mit einer initialen Freisetzung nach 40 Minuten (38 % der Dosis) und einem verzögert freigesetzten Anteil (62 % der Dosis). Diese biphasische Wirkstofffreisetzung ist bei der neu entwickelten Oxycodon Prolonged-release-(PR)-Formulierung zur einmal täglichen Anwendung nicht erkennbar.

Die Konzentrations-Zeitkurven von Oxycodon im Plasma zeigten das typische Muster einer PR-Formulierung zur einmal täglichen Anwendung. Dieses zeichnet sich durch einen Anstieg über 4 Stunden, einem Plateau für etwa 10 Stunden gefolgt von einer kontinuierlichen Abnahme bis 24 Stunden nach Einnahme aus. Mit dem neuen Arzneimittel ließen sich demnach im Vergleich zu CR-Oxycodon die gewünschten kontinuierlichen Plasmaspiegel in Verbindung mit geringeren Schwankungen zwischen Spitzen- und Talspiegel erzielen.

Eine fettreiche Mahlzeit vor der Einnahme der Tabletten verändert weder die Spitzenkonzentration noch das Ausmaß der Resorption von Oxycodon in klinisch relevantem Ausmaß.

Die Tabletten dürfen nicht zerkleinert oder zerkaut werden, da dies aufgrund der Aufhebung der retardierenden Eigenschaften zu einer schnellen Freisetzung von Oxycodon führt.

Verteilung
Die absolute Bioverfügbarkeit von Oxycodon beträgt etwa zwei Drittel relativ zur parenteralen Gabe. Oxycodon hat im Steady State ein Verteilungsvolumen von 2,6 l/kg, eine Plasmaproteinbindung von 38–45 %, eine Eliminationshalbwertszeit von 4 bis 6 Stunden und eine Plasma-Clearance von 0,8 l/min. Die Eliminationshalbwertzeit von Oxycodon aus Retardtabletten beträgt 4–5 Stunden; Steady-State-Werte werden im Mittel nach einem Tag erreicht.

Biotransformation
Oxycodon wird im Darm und in der Leber über das P450-Cytochromsystem zu Noroxycodon und Oxymorphon sowie zu mehreren Glucuronidkonjugaten verstoffwechselt. *In-vitro*-Studien lassen den Schluss zu, dass therapeutische Dosierungen von Cimetidin vermutlich keine relevanten Auswirkungen auf die Bildung von Noroxycodon haben. Beim Menschen verringert Chinidin die Bildung von Oxymorphon während die pharmakodynamischen Eigenschaften von Oxycodon weitgehend unverändert bleiben. Der Anteil der Stoffwechselprodukte am pharmakodynamischen Gesamteffekt ist unbedeutend.

Elimination
Oxycodon und seine Stoffwechselprodukte werden sowohl mit dem Urin als auch mit dem Stuhl ausgeschieden. Oxycodon passiert die Plazenta und lässt sich in der Muttermilch nachweisen.

Linearität/Nicht-Linearität
Bei der Dosierungsspanne der Oxycodon-Retardtabletten von 10–80 mg wurde die Linearität der Plasmakonzentrationen hinsichtlich der resorbierten Menge und der Resorptionsgeschwindigkeit nachgewiesen.

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.

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität
Oxycodon hatte in Dosierungen bis zu 8 mg/kg Körpergewicht keine Auswirkungen auf die Fertilität bei männlichen und weiblichen Ratten und auf die frühe embryonale Entwicklung bei weiblichen Ratten und führte bei Ratten in Dosierungen bis zu 8 mg/kg Körpergewicht und bei Kaninchen in Dosierungen von bis zu 125 mg/kg Körpergewicht nicht zu Missbildungen. Allerdings zeigte sich bei Kaninchen, wenn einzelne Feten bei der statistischen Auswertung berücksichtigt wurden, eine dosisabhängige Zunahme von Entwicklungsvariationen (gesteigerte Inzidenz von 27 präsakralen Wirbeln, zusätzliche Rippenpaare). Wenn diese Parameter unter Betrachtung ganzer Würfe statistisch ausgewertet wurden, war nur die Inzidenz 27 präsakraler Wirbel erhöht und dies nur in der 125-mg/kg-Gruppe (eine Dosierung, die bei den trächtigen Tieren schwere pharmakotoxische Wirkungen hatte). In einer Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung bei Ratten waren die F1-Körpergewichte bei 6 mg/kg/Tag niedriger im Vergleich zu Körpergewichten der Kontrollgruppe bei Dosierungen, die das mütterliche Körpergewicht und die Nahrungsaufnahme (NOAEL 2 mg/kg Körpergewicht) verringerten. Es gab weder Auswirkungen auf physische, reflektorische und sensorische Entwicklungsparameter noch auf Verhaltens- und Reproduktionsindizes. Auswirkungen auf die F2-Generation wurden nicht beobachtet.

Langzeitstudien zum kanzerogenen Potential von Oxycodon wurden nicht durchgeführt.

Oxycodon zeigte in einigen *In-vitro*-Untersuchungen ein klastogenes Potential. Unter *In-vivo*-Bedingungen, auch bei toxischen Dosierungen, wurden vergleichbare Wirkungen allerdings nicht beobachtet. Die Ergebnisse zeigen, dass das mutagene Risiko von Oxycodon beim Menschen für therapeutische Konzentrationen mit hinreichender Sicherheit ausgeschlossen werden kann.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern
Zucker-Stärke-Pellets (Saccharose, Maisstärke)
Hypromellose
Talkum
Ethylcellulose
Hyprolose
Propylenglycol
Carmellose-Natrium (Ph. Eur.)
Mikrokristalline Cellulose
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
Hochdisperses Siliciumdioxid

Filmüberzug
Opadry II Weiß (bestehend aus Polyvinylalkohol, Talkum, Titandioxid (E171), Macrogol 3350)
Opadry II Gelb (bestehend aus Polyvinylalkohol, Talkum, Macrogol 3350, Eisen(III)-hydroxid-oxid × H_2O (E172)) *(zusätzlich bei Oxycan® uno 20 mg)*
Opadry II Rot (bestehend aus Polyvinylalkohol, Talkum, Macrogol 3350, Eisen(III)-oxid (E172)) *(zusätzlich bei Oxycan® uno 40 mg)*

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Kindergesicherter perforierter PVC/PE/PVDC-Aluminiumblister zur Abgabe von Einzeldosen bestehend aus weißer lichtundurchlässiger PVC/PE/PVDC-Laminatfolie und Aluminiumfolie.

Packungsgrößen:
10 × 1, 30 × 1 und 90 × 1 Retardtablette.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hormosan Pharma GmbH
Hanauer Landstraße 139-143
60314 Frankfurt am Main
Tel. 0 69/47 87 30
Fax 0 69/47 87 316
E-Mail: info@hormosan.de
www.hormosan.de

8. ZULASSUNGSNUMMERN

88009.00.00
88010.00.00
88011.00.00
88012.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 18.06.2013
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 08.12.2017

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel

Oxycan® uno Retardtabletten

HORMOSAN

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt