

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Carenoxal 5 mg Retardtabletten
Carenoxal 10 mg Retardtabletten
Carenoxal 15 mg Retardtabletten
Carenoxal 20 mg Retardtabletten
Carenoxal 30 mg Retardtabletten
Carenoxal 40 mg Retardtabletten
Carenoxal 60 mg Retardtabletten
Carenoxal 80 mg Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Carenoxal 5 mg Retardtabletten

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

Carenoxal 10 mg Retardtabletten

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

Carenoxal 15 mg Retardtabletten

Jede Retardtablette enthält 15 mg Oxycodonhydrochlorid, entsprechend 13,5 mg Oxycodon.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Retardtablette enthält 51 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Carenoxal 20 mg Retardtabletten

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

Carenoxal 30 mg Retardtabletten

Jede Retardtablette enthält 30 mg Oxycodonhydrochlorid, entsprechend 26,9 mg Oxycodon.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Retardtablette enthält 36 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Carenoxal 40 mg Retardtabletten

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

Carenoxal 60 mg Retardtabletten

Jede Retardtablette enthält 60 mg Oxycodonhydrochlorid, entsprechend 53,8 mg Oxycodon.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Retardtablette enthält 86 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Carenoxal 80 mg Retardtabletten

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette.

Carenoxal 5 mg Retardtabletten

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

Carenoxal 10 mg Retardtabletten

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

Carenoxal 15 mg Retardtabletten

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

Carenoxal 20 mg Retardtabletten

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

Carenoxal 30 mg Retardtabletten

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

Carenoxal 40 mg Retardtabletten

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

Carenoxal 60 mg Retardtabletten

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

Carenoxal 80 mg Retardtabletten

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

Carenoxal wird bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren 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 zu erreichen sind, stehen andere Wirkstärken und Arzneimittel zur Verfügung.

Es gelten folgende allgemeine Dosierungsempfehlungen:

Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahre)

Dosiseinstellung

Die übliche Anfangsdosis für opioidnaive Patienten beträgt 10 mg Oxycodonhydrochlorid pro Dosis in 12-stündlichen Abständen. Bei einigen Patienten kann eine Anfangsdosis von 5 mg Oxycodonhydrochlorid angebracht sein, um das Auftreten von Nebenwirkungen zu minimieren.

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

Anhand der Erfahrungen in gut kontrollierten klinischen Studien entsprechen 10–13 mg Oxycodonhydrochlorid etwa 20 mg Morphinsulfat, jeweils in retardierter Formulierung.

Aufgrund der individuellen Unterschiede in der Empfindlichkeit gegenüber verschiedenen Opioiden wird empfohlen, dass die Patienten die Behandlung mit Carenoxal nach der Umstellung von einem anderen Opioid zurückhaltend mit 50–75 % der berechneten Oxycodon-Dosis beginnen.

Umstellung von Morphium auf Oxycodon

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

Dosisanpassung

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

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

Obwohl die gleichmäßige Gabe (gleiche Dosis morgens und abends) nach einem festen Zeitschema (alle 12 Stunden) für die Mehrzahl der Patienten ausreichend ist, kann es für einige Patienten von Vorteil sein – in Abhängigkeit von der individuellen Schmerzsituation – die Dosis ungleich zu verteilen. Im Allgemeinen sollte die geringste analgetisch ausreichend wirksame Dosis ausgewählt werden. Bei der Behandlung von non-malignen Schmerzen sind 40 mg im Allgemeinen eine ausreichende Tagesdosis, jedoch könnten auch höhere Dosen benötigt werden.

Patienten mit Tumorschmerzen benötigen unter Umständen Dosierungen von 80 bis 120 mg, die in Einzelfällen auf bis zu 400 mg gesteigert werden können. Wenn noch höhere Dosierungen notwendig sind, sollte die Dosis individuell unter Abwägung der Wirksamkeit gegenüber der Verträglichkeit und dem Risiko von Nebenwirkungen gewählt werden.

Ältere Patienten

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

Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion

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

Andere Risikopatienten

Bei Patienten mit geringem Körpergewicht oder mit langsamer Metabolisierung von Arzneimitteln ist – wenn sie Opioid-naiv sind – die empfohlene Anfangsdosis auf die Hälfte der normalerweise empfohlenen Anfangsdosis für Erwachsene zu reduzieren. Daher kann es sein, dass die niedrigste in dieser Fachinformation empfohlene Einzeldosis, d. h. 10 mg, nicht als Anfangsdosis geeignet ist. In diesen Fällen können Carenoxal 5 mg Retardtabletten angewendet werden.

Eine Doseinstellung sollte entsprechend der jeweiligen klinischen Situation erfolgen.

Kinder (unter 12 Jahre)

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Carenoxal wird in der ermittelten Dosierung zweimal täglich nach einem festen Zeitschema eingenommen.

Die Retardtabletten werden entweder zu den Mahlzeiten oder unabhängig davon mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen. Carenoxal darf nicht zerkaut, zerteilt oder zerkleinert werden.

Carenoxal sollte nicht zusammen mit alkoholischen Getränken eingenommen werden.

Behandlungsziele und Beendigung der Behandlung

Vor Beginn der Behandlung mit Carenoxal 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

Carenoxal sollte nicht länger als unbedingt notwendig angewendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- schwere Atemdepression mit Hypoxie und/oder Hyperkapnie,
- schwere chronisch obstruktive Lungenerkrankung,
- Cor pulmonale,
- schweres Bronchialasthma,

- paralytischer Ileus,
- akutes Abdomen, verzögerte Magenentleerung.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Es ist Vorsicht geboten bei der Verabreichung von Oxycodon bei geschwächten oder älteren Patienten, bei Patienten mit einer schweren Beeinträchtigung der Lungenfunktion, Schlafapnoe-Syndrom, gleichzeitiger Anwendung von anderen zentraldämpfend wirkenden Arzneimitteln (siehe unten und Abschnitt 4.5), Opioid-Toleranz, physischer Abhängigkeit oder Entzugserscheinungen (siehe unten), psychischer Abhängigkeit (Arzneimittelsucht), Missbrauchsprofil und Vorgeschichte von Drogen- und/oder Alkoholmissbrauch (siehe unten), bei Patienten mit einer Beeinträchtigung der Leber- oder Nierenfunktion, bei Patienten mit Myxödem, Hypothyreose, Addison'scher Krankheit (Nebennierenrindeninsuffizienz), Prostatahypertrophie, Intoxikationspsychose, Alkoholismus, Delirium tremens, Obstipation, Erkrankung der Gallenwege, Gallen- oder Harnleiterkoliken, Pankreatitis, obstruktiven und entzündlichen Darmerkrankungen, Kopfverletzungen, Hirnverletzungen (intrakranielle Läsionen) oder erhöhtem Hirndruck, Bewusstseinsstörungen unklaren Ursprungs, Störungen der Kreislaufregulation, Hypotonie, Hypovolämie, Epilepsie oder Prädisposition zu Krampfanfällen oder bei Patienten, die Monoaminoxidase-(MAO-)Hemmer einnehmen oder in den vergangenen zwei Wochen eingenommen haben.

Beim Auftreten von oder Verdacht auf paralytischen Ileus muss Carenoxal unverzüglich abgesetzt werden.

Um die Retardierung der Tabletten nicht zu beeinträchtigen, müssen die Retardtabletten als Ganzes eingenommen werden, und sie dürfen nicht zerkleinert, zerteilt oder zerkaut werden.

Die Anwendung zerkleinerter, zerteilter oder zerkauter Carenoxal-Retardtabletten führt zu einer schnelleren Freisetzung und Resorption einer möglicherweise letalen Dosis von Oxycodon (siehe Abschnitt 4.9).

Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion sollten engmaschig überwacht werden.

Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

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

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

Vor Beginn der Behandlung mit Carenoxal 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 Folgezepten). 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.

Opioide sind weder Mittel der ersten Wahl bei chronischen, nicht mit Krebs in Verbindung stehenden Schmerzen, noch werden sie als einzige Behandlung empfohlen. Opioide sollten als Teil eines umfassenden Behandlungsprogramms eingesetzt werden, das andere Medikamente und Behandlungsmodalitäten einschließt. Patienten mit chronischen, nicht mit Krebs in Verbindung stehenden Schmerzen sollten auf Abhängigkeitsentwicklung und Missbrauch überwacht werden. In Übereinstimmung mit den Schmerzrichtlinien ist regelmäßig zu überprüfen, ob die Behandlungsziele erreicht werden. Die Dosierung ist gegebenenfalls anzupassen sowie über die Fortsetzung bzw. Beendigung der Therapie zu entscheiden.

Carenoxal ist nur für die orale Einnahme bestimmt. Eine missbräuchliche parenterale Verabreichung von nicht für die parenterale Verabreichung zugelassenen Darreichungsformen kann zu schwerwiegenden, potenziell letalen Ereignissen führen. So können auch aufgrund der Tablettenbestandteile (insbesondere Talkum) Nekrosen lokalen Gewebes und Lungengranulome auftreten.

Atemdepression

Eine Atemdepression ist das bedeutsamste durch Opioide induzierte Risiko.

Carenoxal 60 mg Retardtabletten und Carenoxal 80 mg Retardtabletten werden für Opioid-naive Patienten nicht empfohlen, da diese Wirkstärken bei diesen Patienten eine lebensbedrohliche Atemdepression verursachen kann.

Schlafbezogene Atemstörungen

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

Opioid-Toleranz und Entzugserscheinungen

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

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

Entzugserscheinungen können Gähnen, Mydriasis, Tränenfluss, Rhinorrhö, Tremor, Hyperhidrosis, Angstzustände, Unruhe, Krampfanfälle, Schlaflosigkeit oder Myalgie einschließen.

Die gleichzeitige Anwendung von Carenoxal 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 Carenoxal zusammen mit Sedativa für notwendig erachtet wird, sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden und die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein.

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

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

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

Carenoxal darf bei Kindern unter 12 Jahren nicht angewendet werden, da Bedenken hinsichtlich der Sicherheit und Wirksamkeit bestehen.

Die Gabe von Carenoxal wird präoperativ und während der ersten 12 bis 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 Carenoxal nach sorgfältiger Abwägung von Nutzen und Risiko im Einzelfall festzulegen.

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

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

Auswirkungen bei Missbrauch zu Dopingzwecken

Die Anwendung von Carenoxal kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Der Missbrauch von Carenoxal als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

Sonstiger Bestandteil

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

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

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

Die gleichzeitige Gabe von Oxycodon und Arzneimitteln mit serotonerger Wirkung, wie z. B. selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) oder Serotonin-Noradrenalin-

Wiederaufnahmehemmer (SNRI), kann ein Serotonin-Syndrom verursachen. Die Symptome eines Serotonin-Syndroms können unter anderem Veränderungen des Gemütszustands (z. B. Agitiertheit, Halluzinationen, Koma), autonome Instabilität (z. B. Tachykardie, labiler Blutdruck, Hyperthermie), neuromuskuläre Störungen (z. B. Hyperreflexie, Koordinationsmangel, Rigidität) und/oder den Gastrointestinaltrakt betreffende Symptome (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö) verursachen. Oxycodon sollte bei Patienten, die diese Arzneimittel einnehmen, mit Vorsicht angewendet und die Dosierung möglicherweise reduziert werden.

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

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

Oxycodon wird hauptsächlich über Cytochrom-P450-(CYP)3A4-abhängige Stoffwechselwege und zum Teil über CYP2D6 abgebaut. Die Aktivität dieser Abbauewege kann durch verschiedene gleichzeitig verabreichte Arzneimittel oder Nahrungsstoffe gehemmt oder induziert werden. Die folgenden Absätze erläutern diese Wechselwirkungen ausführlicher.

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

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

- Die fünftägige orale Gabe von 200 mg Itraconazol, einem potenten CYP3A4-Hemmer, erhöhte die AUC von oral appliziertem Oxycodon auf im Mittel das 2,4-Fache (Spannbreite von 1,5 bis 3,4-fach).
- Die viertägige Gabe von 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 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 das 1,7-Fache (Spannbreite von 1,1 bis 2,1-fach).

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

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

- Die Gabe von Johanniskraut, einem CYP3A4-Induktor, über 15 Tage 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 oder Chinidin, können zu einer verminderten Clearance von Oxycodon führen, was einen Anstieg der Plasmakonzentrationen von Oxycodon verursachen könnte.

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von Oxycodon bei Schwangeren vor. Oxycodon passiert die Plazenta.

Neugeborene 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 Entzugserscheinungen auftreten.

Stillzeit

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

Fertilität

Zum Einfluss von Oxycodon auf die Fertilität beim Menschen liegen keine ausreichenden Daten vor. Studien an Ratten haben keine Auswirkungen auf die Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

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

Oxycodon kann die Aufmerksamkeit und das Reaktionsvermögen so weit einschränken, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt oder nicht mehr gegeben ist. Dies ist insbesondere zu Beginn einer Therapie mit Oxycodon, nach Dosiserhöhung oder Präparatewechsel sowie beim Zusammenwirken von Oxycodon mit anderen ZNS-dämpfenden Substanzen zu erwarten.

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

4.8 Nebenwirkungen

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

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

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

Bei dafür anfälligen Patienten können Opioide schwere Blutdruckabfälle hervorrufen.

Systemorgankl assen gemäß MedDRA- Datenbank	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)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				Herpes simplex	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Lymphadenop athie	
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichk eit		Anaphylaktisch e Reaktionen, anaphylaktoide Reaktionen
Endokrine Erkrankungen			Syndrom einer inadäquaten ADH- Sekretion		
Stoffwechsel- und Ernährungsstöru ngen		Appetitabnahm e bis zum Appetitverlust	Dehydratation	Appetitsteiger ung	
Psychiatrische Erkrankungen		Verschiedenarti ge psychische Nebenwirkunge n wie Angstzustände, Verwirrtheitszu stände, Depressionen, verminderte Aktivität (Dämpfung, gegebenenfalls mit Antriebsarmut), Unruhe, psychomotorisc he Hyperaktivität, Nervosität, Schlaflosigkeit, Denkstörungen	Depersonalisation, Agitiertheit, Affektlabilität, euphorische Stimmung, Wahrnehmungsstö rungen (z. B. Halluzinationen, Derealisation) Hyperakusis, verminderte Libido, Arzneimittelabhän gigkeit (siehe Abschnitt 4.4)		Aggressionen

Erkrankungen des Nervensystems	Somnolenz, Sedierung, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen	Tremor, Lethargie	Amnesie, Konvulsionen (insbesondere bei Personen mit Epilepsie oder Prädisposition zu Krampfanfällen), Konzentrationsstörungen, Migräne, sowohl erhöhter als auch verminderter Muskeltonus, unwillkürliche Muskelkontraktionen, Hypoästhesie, Koordinationsstörungen, Sprechstörungen, Synkope, Parästhesien, Geschmacksstörungen	Muskelkrämpfe	Hyperalgesie
Augenerkrankungen			Tränensekretionsstörungen, Sehstörungen, Miosis		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Hörstörungen, Vertigo, Tinnitus		
Herzerkrankungen			Tachykardie, Palpitationen (als Symptom eines Entzugssyndroms)		
Gefäßerkrankungen			Vasodilatation	Erniedrigter Blutdruck, Orthostasesyndrom	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe, Bronchospasmen	Atemdepression, Dysphonie, Husten, Pharyngitis, Rhinitis		Zentrales Schlafapnoe-Syndrom

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Obstipation, Erbrechen, Übelkeit,	Magen-Darm-Beschwerden wie Abdominalschmerzen, Diarrhö, Mundtrockenheit, selten auch mit Durstgefühl und Schluckbeschwerden, Schluckauf, Dyspepsie	Mundulzerationen, Gingivitis, Stomatitis, Dysphagie, Flatulenz, Aufstoßen, Ileus	Meläna, Zahnerkrankungen, Zahnfleischbluten, Zahnverfärbungen	Karies
Leber- und Gallenerkrankungen			Erhöhung leberspezifischer Enzyme		Cholestase, Gallenkolik
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Pruritus	Hautreaktionen/ Hautausschlag, Hyperhidrosis, Hauteruptionen einschließlich in seltenen Fällen erhöhte Lichtempfindlichkeit, in Einzelfällen exfoliative Dermatitis	Trockene Haut	Urtikaria	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Dysurie, Miktionsstörungen (Harndrang)	Harnretention		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Erektionsstörungen, Hypogonadismus		Amenorrhö
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie, Ermüdung	Schüttelfrost, Arzneimittelentzugssyndrom, Schmerzen (z. B. Brustkorbschmerzen), Unwohlsein, Ödeme, periphere Ödeme, körperliche Abhängigkeit mit Entzugssymptomen, Toleranzentwicklung, Durst	Gewichtszunahme- oder -abnahme, Phlegmone	Arzneimittelentzugssyndrom bei Neugeborenen

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			Verletzungen durch Unfälle		
--	--	--	-------------------------------	--	--

Arzneimittelabhängigkeit

Die wiederholte Anwendung von Carenoxal 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

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. Toxische Leukenzephalopathie wurde bei Überdosierung von Oxycodon beobachtet.

Therapie von Intoxikationen:

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

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

Naloxon: z. B. 0,4 bis 2 mg Naloxon intravenös. Diese Einzeldosis muss je nach klinischer Erfordernis in zwei- bis dreiminütigen Abständen wiederholt werden. Die Infusion von 2 mg Naloxon in 500 ml isotonischer Kochsalz- oder 5%iger Dextroselösung (entsprechend 0,004 mg Naloxon/ml) ist ebenfalls möglich. Dabei soll die Infusionsgeschwindigkeit auf die zuvor verabreichten Bolusdosierungen und das Ansprechen des Patienten abgestimmt sein.

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

Eine Magenspülung kann in Erwägung gezogen werden. Die Gabe von Aktivkohle ist in Erwägung zu ziehen (50 g bei Erwachsenen, 10-15 g bei Kindern), wenn eine erhebliche Menge innerhalb von 1 Stunde eingenommen wurde, vorausgesetzt, dass die Atemwege geschützt werden können. Es erscheint plausibel, dass bei der Überdosierung von verzögert freisetzenden Präparaten eine späte Gabe von Aktivkohle von Vorteil ist; es gibt hierfür jedoch keinen Beleg.

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

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; Opioide; Natürliche Opium-Alkaloide, ATC-Code: N02AA05.

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

Endokrines System

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

Gastrointestinal System

Opioide können zu Krämpfen des Sphincter Oddi führen.

Sonstige pharmakologische Wirkungen

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die relative Bioverfügbarkeit von Oxycodon Retardtabletten ist vergleichbar mit der von nicht retardiertem Oxycodon, wobei nach Einnahme der Retardtabletten maximale Plasmakonzentrationen nach etwa 3 Stunden gegenüber 1 bis 1,5 Stunden auftreten. Spitzenkonzentrationen und Fluktuationen der Konzentrationen von Oxycodon aus der Retardtablette und einer nicht retardierten Formulierung sind bei 12- bzw. 6-stündiger Gabe bei gleicher Tagesdosis vergleichbar. Eine fettreiche Mahlzeit verändert weder die Maximalkonzentration noch das Ausmaß der Resorption von Oxycodon.

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

Verteilung

Die absolute Bioverfügbarkeit von Oxycodon beträgt 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 Gesamtplasmaclearance von 0,8 l/min. Die Eliminationshalbwertszeit von Oxycodon aus den Retardtabletten beträgt 4 bis 5 Stunden mit einem Steady-State, der im Mittel nach einem Tag erreicht wird.

Biotransformation

Oxycodon wird im Darm und in der Leber über CYP3A4 und CYP2D6 zu Noroxycodon, Oxymorphon und Noroxymorphon verstoffwechselt, die anschließend glukuronidiert werden. Es wird angenommen, dass keiner dieser Metaboliten wesentlich zur schmerzstillenden Wirkung von Oxycodon beiträgt. In-vitro-Studien deuten darauf hin, dass therapeutische Dosen von Cimetidin die Entstehung von Noroxycodon wahrscheinlich nicht wesentlich beeinflussen. Chinidin verringert beim Menschen die Produktion von Oxymorphon, wobei jedoch die Pharmakodynamik von Oxycodon im Wesentlichen unbeeinflusst bleibt. Der Beitrag der Stoffwechselprodukte zum pharmakodynamischen Gesamteffekt ist unbedeutend.

Elimination

Oxycodon und seine Stoffwechselprodukte werden sowohl mit dem Urin als auch mit dem Stuhl ausgeschieden. Oxycodon tritt in die Plazenta über und lässt sich in der Muttermilch nachweisen. Frauen haben unter Berücksichtigung des jeweiligen Körpergewichtes im Durchschnitt eine um 25 % höhere Plasmakonzentration als Männer.

Linearität/Nichtlinearität

Die Linearität der Plasmakonzentration der Retardtabletten im Dosisbereich von 5–80 mg wurde in Bezug auf die Resorptionsgeschwindigkeit und die resorbierte Wirkstoffmenge demonstriert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Reproduktions- und Entwicklungstoxikologie

Oxycodon hatte bei männlichen und weiblichen Ratten in Dosierungen von bis zu 8 mg/kg/Tag keinen Effekt auf die Fertilität oder die frühe embryonale Entwicklung. Ebenso induzierte Oxycodon in Dosierungen von bis zu 8 mg/kg/Tag bei Ratten und von bis zu 125 mg/kg/Tag bei Kaninchen keine Fehlbildungen. Dosisbedingte Erhöhungen der Entwicklungsvariationen (erhöhte Inzidenz von zusätzlichen (27) präsakralen Wirbeln und zusätzlichen Rippenpaaren) wurden bei Kaninchen beobachtet, wenn die Daten für einzelne Föten analysiert wurden. Wenn jedoch dieselben Daten wurfbezogen anstatt zu einzelnen Föten analysiert wurden, gab es keinen dosisbedingten Anstieg der Entwicklungsvariationen, obwohl die Häufigkeit zusätzlicher präsakraler Wirbel in der 125 mg/kg/Tag-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant höher blieb. Da dieser Dosierungsbereich mit schweren pharmakotoxischen Effekten bei schwangeren Tieren verbunden war, können die fetalen Befunde eine sekundäre Folge einer schweren mütterlichen Toxizität gewesen sein. In einer prä- und postnatalen Entwicklungsstudie bei Ratten wurden das mütterliche Körpergewicht und die Parameter der Nahrungsaufnahme für Dosierungen höher als 2 mg/kg/Tag im Vergleich zur Kontrollgruppe reduziert. Die Körpergewichte waren in der F1-Generation von mütterlichen Ratten der 6 mg/kg/Tag-Dosisgruppe niedriger. Es gab keine Auswirkungen auf physische, reflexologische oder sensorische Entwicklungsparameter oder auf Verhaltens- und Reproduktionskennzahlen bei den F1-Jungtieren (der NOEL der F1-Jungtiere betrug 2 mg/kg/Tag basierend auf Körpergewichtseffekten, die bei 6 mg/kg/Tag beobachtet wurden). Es gab bei keiner Studien-Dosis Auswirkungen auf die F2-Generation.

Genotoxizität

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

Kanzerogenität

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat
Ammoniummethacrylat-Copolymer (Typ B) (Ph. Eur.)
Povidon (K 29/32)
Talkum
Triacetin
Stearylalkohol (Ph. Eur.)
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Tablettenüberzug

Carenoxal 5 mg Retardtabletten

Hypromellose

Talkum

Macrogol 400

Titandioxid (E 171)

Brillantblau FCF (E 133)

Carenoxal 10 mg Retardtabletten

Hypromellose

Talkum

Macrogol 400

Titandioxid (E 171)

Carenoxal 15 mg Retardtabletten

Hypromellose

Talkum

Macrogol 400

Titandioxid (E 171)

Eisen(II, III)-oxid (E 172)

Carenoxal 20 mg Retardtabletten

Hypromellose

Talkum

Macrogol 400

Titandioxid (E 171)

Eisen(III)-oxid (E 172)

Carenoxal 30 mg Retardtabletten

Hypromellose

Talkum

Macrogol 400

Titandioxid (E 171)

Eisenoxide und -hydroxide (E 172)

Eisen(II, III)-oxid (E 172)

Carenoxal 40 mg Retardtabletten

Hypromellose

Talkum

Macrogol 400

Titandioxid (E 171)

Eisen(III)-oxid (E 172)

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)

Carenoxal 60 mg Retardtabletten

Hypromellose

Talkum

Macrogol 400

Titandioxid (E 171)

Eisen(III)-oxid (E 172)

Erythrosin (E 127)

Carenoxal 80 mg Retardtabletten

Hypromellose

Macrogol 400

Titandioxid (E 171)
Indigocarmin Aluminium Salz (E 132)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Carenoxal 5 mg Retardtabletten
2 Jahre.

Carenoxal 10 mg Retardtabletten
Carenoxal 15 mg Retardtabletten
Carenoxal 20 mg Retardtabletten
Carenoxal 30 mg Retardtabletten
Carenoxal 40 mg Retardtabletten
Carenoxal 60 mg Retardtabletten
Carenoxal 80 mg Retardtabletten
3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Carenoxal 5 mg Retardtabletten
Carenoxal 10 mg Retardtabletten
Nicht über 25 °C lagern.

Carenoxal 15 mg Retardtabletten
Carenoxal 20 mg Retardtabletten
Carenoxal 30 mg Retardtabletten
Carenoxal 40 mg Retardtabletten
Carenoxal 60 mg Retardtabletten
Carenoxal 80 mg Retardtabletten
Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Kindergesicherte perforierte PVC/PVDC-Aluminium-Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen mit 10 x 1, 14 x 1, 20 x 1, 25 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 40 x 1, 50 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 98 x 1 und 100 x 1 Retardtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

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*

Mitvertrieb
Winthrop Arzneimittel GmbH
65927 Frankfurt am Main

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Carenoxal 5 mg Retardtabletten
87919.00.00

Carenoxal 10 mg Retardtabletten
87920.00.00

Carenoxal 15 mg Retardtabletten
87921.00.00

Carenoxal 20 mg Retardtabletten
87922.00.00

Carenoxal 30 mg Retardtabletten
87923.00.00

Carenoxal 40 mg Retardtabletten
87924.00.00

Carenoxal 60 mg Retardtabletten
87925.00.00

Carenoxal 80 mg Retardtabletten
87926.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 05. November 2013
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 27. März 2019

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel

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