

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl	AL	5 mg/ 2,5 mg Retardtabletten
Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl	AL	10 mg/ 5 mg Retardtabletten
Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl	AL	20 mg/ 10 mg Retardtabletten
Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl	AL	30 mg/ 15 mg Retardtabletten
Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl	AL	40 mg/ 20 mg Retardtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

*Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl AL 5 mg/
2,5 mg Retardtabletten*

Jede Retardtablette enthält 5 mg Oxycodonhydrochlorid (Ph.Eur.) (entsprechend 4,5 mg Oxycodon) und 2,5 mg Naloxonhydrochlorid (als 2,74 mg Naloxonhydrochlorid-Dihydrat, entsprechend 2,25 mg Naloxon).

*Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl AL 10 mg/
5 mg Retardtabletten*

Jede Retardtablette enthält 10 mg Oxycodonhydrochlorid (Ph.Eur.) (entsprechend 9 mg Oxycodon) und 5 mg Naloxonhydrochlorid (als 5,45 mg Naloxonhydrochlorid-Dihydrat, entsprechend 4,5 mg Naloxon).

*Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl AL 20 mg/
10 mg Retardtabletten*

Jede Retardtablette enthält 20 mg Oxycodonhydrochlorid (Ph.Eur.) (entsprechend 18 mg Oxycodon) und 10 mg Naloxonhydrochlorid (als 10,9 mg Naloxonhydrochlorid-Dihydrat, entsprechend 9 mg Naloxon).

*Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl AL 30 mg/
15 mg Retardtabletten*

Jede Retardtablette enthält 30 mg Oxycodonhydrochlorid (Ph.Eur.) (entsprechend 27 mg Oxycodon) und 15 mg Naloxonhydrochlorid (als 16,35 mg Naloxonhydrochlorid-Dihydrat, entsprechend 13,5 mg Naloxon).

*Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl AL 40 mg/
20 mg Retardtabletten*

Jede Retardtablette enthält 40 mg Oxycodonhydrochlorid (Ph.Eur.) (entsprechend 36 mg Oxycodon) und 20 mg Naloxonhydrochlorid (als 21,8 mg Naloxonhydrochlorid-Dihydrat, entsprechend 18 mg Naloxon).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Retardtablette

*Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl AL 5 mg/
2,5 mg Retardtabletten*

Weißer, runder, bikonvexer Retardtablette mit einem Durchmesser von 4,7 mm und einer Höhe von 2,9–3,9 mm.

*Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl AL 10 mg/
5 mg Retardtabletten*

Rosafarbene, längliche, bikonvexe Retardtablette mit einer Bruchkerbe auf beiden Seiten, einer Länge von 10,2 mm, einer Breite von 4,7 mm und einer Höhe von 3,0–4,0 mm.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

*Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl AL 20 mg/
10 mg Retardtabletten*

Weißer, länglicher, bikonvexer Retardtablette mit einer Bruchkerbe auf beiden Seiten, einer Länge von 11,2 mm, einer Breite von 5,2 mm und Höhe von 3,3–4,3 mm.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

*Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl AL 30 mg/
15 mg Retardtabletten*

Gelber, länglicher, bikonvexer Retardtablette mit einer Bruchkerbe auf beiden Seiten, einer Länge von 12,2 mm, einer Breite von 5,7 mm und Höhe von 3,3–4,3 mm.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

*Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl AL 40 mg/
20 mg Retardtabletten*

Rosafarbene, längliche, bikonvexe Retardtablette mit einer Bruchkerbe auf beiden Seiten, einer Länge von 14,2 mm, einer Breite von 6,7 mm und Höhe von 3,6–4,6 mm.

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.

Der Opioidantagonist Naloxon ist enthalten, um einer Opioid-induzierten Obstipation entgegenzuwirken, indem er die Wirkung des Oxycodons an den Opioidrezeptoren lokal im Darm blockiert.

Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl AL wird angewendet bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Analgesie

Die analgetische Wirksamkeit von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl AL entspricht der von Oxycodonhydrochlorid in retardierter Form.

Die Dosis soll an die Schmerzintensität und an die individuelle Empfindlichkeit des Patienten angepasst werden. Es gelten folgende allgemeine Dosierungsempfehlungen für Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl AL:

Erwachsene

Die Anfangsdosis für nicht opioidgewöhnte Patienten beträgt im Allgemeinen 10 mg/5 mg Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid alle 12 Stunden.

Patienten, die bereits Opiode erhalten haben, können unter Berücksichtigung des vorherigen Opioidbedarfs die Therapie mit Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl AL in einer höheren Dosis beginnen.

Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl AL 5 mg/2,5 mg ist für die Einstellung auf eine stabile Dosis bei Beginn der Opioidtherapie und zur individuellen Dosisanpassung bestimmt.

Die tägliche Maximaldosis von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl AL beträgt 80 mg Oxycodonhydrochlorid und 40 mg Naloxonhydrochlorid.

drochlorid. Für Patienten, die höhere Dosierungen benötigen, sollte im gleichen Zeitschema die zusätzliche Gabe von retardiertem Oxycodonhydrochlorid erwogen werden, wobei die Tagesmaximaldosis von 400 mg Oxycodonhydrochlorid zu berücksichtigen ist. Der günstige Einfluss von Naloxon auf die Darmtätigkeit kann hierbei beeinträchtigt werden.

Nach Absetzen der Therapie mit Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl AL mit anschließendem Wechsel auf ein anderes Opioid ist mit einer Verschlechterung der Darmfunktion zu rechnen.

Einige Patienten, die Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl AL nach einem festen Zeitschema erhalten, benötigen schnell freisetzende Analgetika als Bedarfsmedikation zur Therapie von Durchbruchschmerzen. Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl AL ist eine retardierte Formulierung und daher für die Behandlung von Durchbruchschmerzen nicht vorgesehen. Die Einzeldosis der Bedarfsmedikation sollte ungefähr 1/6 der entsprechenden Tagesdosis von Oxycodonhydrochlorid betragen. Wird eine Bedarfsmedikation häufiger als zweimal pro Tag benötigt, ist dies üblicherweise ein Anzeichen dafür, dass eine Dosiserhöhung von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl AL erforderlich ist. Diese Anpassung sollte alle 1–2 Tage in Dosis-schritten von zweimal täglich 5 mg/2,5 mg oder wenn nötig 10 mg/5 mg Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid bis zum Erreichen einer stabilen Dosis erfolgen. Das Ziel ist eine patientenspezifische Dosierung, die bei zweimal täglicher Gabe eine adäquate Analgesie so lange ermöglicht, wie eine Schmerztherapie notwendig ist, mit so wenig Bedarfsmedikation wie möglich.

Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl AL wird in der ermittelten Dosis zweimal täglich nach einem festen Zeitschema eingenommen. Obwohl die gleichmäßige Gabe (gleiche Dosis morgens und abends) nach einem festen Zeitschema (alle 12 Stunden) für die Mehrzahl der Patienten angemessen ist, kann es für einige Patienten von Vorteil sein – in Abhängigkeit von der individuellen Schmerzsituation – die Dosis ungleich zu verteilen. Im Allgemeinen sollte die kleinste analgetisch wirksame Dosis ausgewählt werden.

Bei der Behandlung von Nicht-Tumorschmerzen sind Tagesdosierungen bis 40 mg/20 mg Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid im Allgemeinen ausreichend; höhere Dosierungen können erforderlich sein.

Anwendungsdauer

Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl AL soll nicht länger als unbedingt notwendig angewendet werden. Falls im Hinblick auf Art und Schwere der Erkrankung eine Langzeit-Behandlung erforderlich ist, sollte eine sorgfältige und regelmäßige Überprüfung sicherstellen, in welchem Ausmaß eine Weiterbehandlung erforderlich ist.

Analgesie

Falls eine Opioid-Therapie nicht länger angezeigt ist, sollte die Therapie ausschleichend beendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl AL bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Ältere Patienten

Wie bei jüngeren Erwachsenen sollte die Dosis an die Schmerzintensität und an die individuelle Empfindlichkeit des Patienten angepasst werden.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

In einer klinischen Studie wurde gezeigt, dass die Plasmaspiegel von Oxycodon und Naloxon bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen erhöht waren. Naloxonplasmaspiegel waren dabei stärker erhöht als die von Oxycodon (siehe Abschnitt 5.2). Die klinische Relevanz der relativ hohen Naloxonplasmaspiegel bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist noch nicht bekannt. Bei Patienten mit geringfügig beeinträchtigter Leberfunktion ist bei der Anwendung von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl AL Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung ist Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl AL kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

In einer klinischen Studie wurde gezeigt, dass die Plasmaspiegel von Oxycodon und Naloxon bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen erhöht waren (siehe Abschnitt 5.2). Naloxonplasmaspiegel waren dabei stärker erhöht als die von Oxycodon. Die klinische Relevanz der relativ hohen Naloxonplasmaspiegel bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist noch nicht bekannt. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist bei der Anwendung von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl AL Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl AL wird in der ermittelten Dosis zweimal täglich nach einem festen Zeitschema eingenommen.

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

Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl AL 5 mg/2,5 mg Retardtabletten

Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl AL 5 mg/2,5 mg muss im Ganzen mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen und darf nicht zerteilt, zerbrochen, zerkaut oder zerkleinert werden.

Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl AL 10 mg/5 mg / - 20 mg/10 mg / - 30 mg/15 mg / - 40 mg/20 mg Retardtabletten

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden. Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl AL muss mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen und darf nicht zerbrochen, zerkaut oder zerkleinert werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,

- jegliche Situationen, in denen Opiode kontraindiziert sind,
- schwere Atemdepression mit Hypoxie und/oder Hyperkapnie,
- schwere chronisch obstruktive Lungenerkrankung,
- Cor pulmonale,
- schweres Bronchialasthma,
- nicht Opioid-bedingter paralytischer Ileus,
- mittlere bis schwere Leberfunktionsstörung.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Atemdepression

Eine Atemdepression ist die bedeutsamste Gefährdung einer Opioidüberdosierung. Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl AL bei älteren oder geschwächten Patienten, bei Patienten mit Opioid-bedingtem paralytischem Ileus, schwerer Beeinträchtigung der Lungenfunktion, Patienten mit Schlafapnoesyndrom, Myxödem, Hypothyreose, Addisonischer Krankheit (Nebennierenrinden-Insuffizienz), Intoxikations-Psychose, Cholelithiasis, Prostatahypertrophie, Alkoholismus, Delirium tremens, Pankreatitis, Hypotonie, Hypertonie, vorher bestehenden Herzkreislauferkrankungen, Kopfverletzungen (wegen des Risikos von Zuständen mit erhöhtem Hirndruck), Epilepsie oder Prädisposition zu Krampfanfällen oder Patienten, die MAO-Hemmer einnehmen.

Leber- oder Nierenfunktionsstörung

Vorsicht ist auch geboten bei der Anwendung von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl AL bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung oder mit Nierenfunktionsstörungen. Eine sorgsame medizinische Überwachung ist insbesondere bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung notwendig.

Diarrhö

Beim Auftreten von Diarrhö sollte als Ursache die Wirkung von Naloxon in Betracht gezogen werden.

Langzeitbehandlung

Die Umstellung von Patienten unter Langzeit-Anwendung mit hohen Dosierungen von Opioiden auf Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl AL kann anfänglich Entzugssymptome auslösen. Eine besondere Beobachtung dieser Patienten kann notwendig sein.

Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl AL ist zur Entzugsbehandlung nicht geeignet.

Bei längerfristiger Anwendung kann es zur Entwicklung einer Toleranz gegenüber dem Arzneimittel kommen, so dass eine höhere Dosierung zum Erzielen des erwünschten Effektes erforderlich sein könnte. Die chronische Anwendung von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl AL kann zu physischer Abhängigkeit führen. Bei abrupter Beendigung der Therapie können Entzugssymptome auftreten. Falls die Therapie mit Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl AL nicht länger erforderlich ist, kann es deshalb ratsam sein, die Tagesdosis allmählich zu reduzieren, um das Auftreten von Entzugssymptomen zu vermeiden.

Psychische Abhängigkeit (Arzneimittelsucht)

Eine psychische Abhängigkeit (Arzneimittelsucht) kann sich nach Gabe opioidhaltiger

Analgetika wie Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl AL entwickeln. Bei anamnestischem Alkohol-, Drogen- oder Arzneimittelmisbrauch ist Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl AL nur mit besonderer Vorsicht zu verordnen. Der Wirkstoff Oxycodon für sich hat, ähnlich wie andere stark wirksame Opioidrezeptoragonisten, ein Missbrauchspotenzial.

Um die Verzögerung der Wirkstofffreisetzung nicht zu beeinträchtigen, dürfen die Retardtabletten nicht zerbrochen, zerkaut oder zerkleinert werden. Die Einnahme zerbrochener, zerkauter oder zerkleinerter Retardtabletten führt zu einer schnelleren Wirkstofffreisetzung und Resorption einer möglicherweise letalen Dosis von Oxycodon (siehe Abschnitt 4.9).

Patienten, die an Benommenheit leiden, dürfen nicht Auto fahren oder Maschinen bedienen. Eine Dosisreduktion oder eine Beendigung der Therapie kann erwogen werden. Aufgrund möglicher additiver Wirkungen ist Vorsicht geboten, wenn Patienten andere sedierende Arzneimittel in Kombination mit Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl AL einnehmen (siehe Abschnitte 4.5 und 4.7).

Alkohol

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

Kinder und Jugendliche

Es gibt keine Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl AL bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren, so dass eine Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen wird.

Krebserkrankungen

Es liegen keine klinischen Erfahrungen bei Krebspatienten mit Peritonealkarzinose oder beginnender Darmobstruktion im fortgeschrittenen Stadium von Tumorerkrankungen des Verdauungstraktes oder Beckenbereichs vor. Daher wird eine Anwendung von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl AL bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Chirurgische Eingriffe

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

Missbrauch

Vor jedem Missbrauch von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl AL durch Drogenabhängige wird dringend gewarnt.

Wenn Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl AL von Personen, die von Opioidrezeptoragonisten wie Heroin, Morphin oder Methadon abhängig sind, parenteral, intranasal oder oral missbraucht wird, sind auf Grund der Opioidrezeptor-antagonistischen Eigenschaften

von Naloxon deutliche Entzugssymptome zu erwarten oder bereits bestehende Entzugssymptome können verstärkt werden (siehe Abschnitt 4.9).

Eine missbräuchliche parenterale Verabreichung der Tablettenbestandteile (insbesondere von Talkum) kann zur Nekrose lokalen Gewebes und zu Lungengranulomen oder zu anderen schwerwiegenden, potenziell letalen Nebenwirkungen führen.

Dopinghinweis

Die Anwendung von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl AL kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl AL als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Zentral dämpfend wirkende Substanzen (z.B. andere Opioide, Sedativa, Hypnotika, Antidepressiva, Phenothiazine, Neuroleptika, Antihistaminika und Antiemetika) können den ZNS-dämpfenden Effekt (z.B. die Atemdepression) von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl AL verstärken.

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

Bei gleichzeitiger Anwendung von Oxycodon und Cumarin-Derivaten sind relevante Veränderungen der Thromboplastinzeit (International Normalised Ratio/INR bzw. Quick-Wert) in beide Richtungen beobachtet worden.

Oxycodon wird hauptsächlich über CYP-3A4-abhängige Stoffwechselwege und zum Teil über CYP2D6 abgebaut (siehe Abschnitt 5.2). Die Aktivität dieser Abbauewege kann durch verschiedene gleichzeitig verabreichte Arzneimittel oder Nahrungsstoffe gehemmt oder induziert werden. Die Dosen von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl AL müssen unter Umständen entsprechend angepasst werden.

CYP3A4-Inhibitoren wie z.B. Makrolid-Antibiotika (z.B. Clarithromycin, Erythromycin, Telithromycin), Azol-Antimykotika (z.B. Ketoconazol, Voriconazol, Itraconazol, Posaconazol), Proteasehemmer (z.B. Ritonavir, Indinavir, Nelfinavir, Saquinavir), Cimetidin und Grapefruitsaft können zu einer verminderten Clearance von Oxycodon führen, was einen Anstieg der Plasmakonzentrationen von Oxycodon verursachen könnte. Unter Umständen sind eine Senkung der Dosis von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl AL und eine daran anschließende erneute Titration erforderlich.

CYP3A4-Induktoren wie z.B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin und Johanniskraut können den Abbau von Oxycodon beschleunigen und die Clearance des Wirkstoffs erhöhen, was zu einer Abnahme der Plasmakonzentrationen von Oxycodon führt. Vorsicht ist geboten und unter Umständen ist eine zusätzliche Titration erforderlich, um eine angemessene Symptomkontrolle zu erzielen.

Theoretisch können Arzneimittel mit hemmender Wirkung auf die Aktivität von CYP2D6 wie z.B. Paroxetin, Fluoxetin und Chinidin zu einer verminderten Clearance von Oxycodon führen, was zu einem Anstieg der Plasmakonzentrationen von Oxycodon führen könnte. Die gleichzeitige Gabe zusammen mit CYP2D6-Inhibitoren hatte keine bedeutenden Auswirkungen auf die Elimination von Oxycodon und gleichermaßen keinen Einfluss auf die pharmakodynamischen Wirkungen von Oxycodon.

In-vitro-Studien zur Metabolisierung zeigten, dass keine klinisch relevanten Wechselwirkungen zwischen Oxycodon und Naloxon zu erwarten sind. In therapeutischen Konzentrationen ist die Wahrscheinlichkeit für klinisch relevante Wechselwirkungen von Paracetamol, Acetylsalicylsäure oder Naltrexon mit der Kombination von Oxycodon und Naloxon äußerst gering.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl AL bei Schwangeren oder unter der Geburt vor. Begrenzte Daten über die Anwendung von Oxycodon während der Schwangerschaft am Menschen deuten nicht auf ein erhöhtes Risiko von angeborenen Fehlbildungen hin. Für Naloxon sind nur unzureichende klinische Daten über exponierte Schwangerschaften verfügbar. Die systemische Verfügbarkeit von Naloxon bei Frauen nach der Einnahme von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl AL ist jedoch relativ gering (siehe Abschnitt 5.2).

Sowohl Oxycodon als auch Naloxon passieren die Plazenta. Tierstudien für die Kombination von Oxycodon mit Naloxon wurden nicht durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3). Tierstudien mit Oxycodon oder Naloxon, als Einzelsubstanzen angewendet, haben keine teratogenen oder embryotoxischen Wirkungen gezeigt.

Oxycodon kann bei längerfristiger Anwendung während der Schwangerschaft zu Entzugssymptomen beim Neugeborenen führen. Unter der Geburt angewendet, kann Oxycodon beim Neugeborenen eine Atemdepression hervorrufen.

Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl AL sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der Nutzen die möglichen Risiken für das ungeborene Kind oder das Neugeborene überwiegt.

Stillzeit

Oxycodon geht in die Muttermilch über. Es wurde ein Milch-Plasma-Konzentrationsverhältnis von 3,4 : 1 gemessen, und Oxycodon-Effekte beim gestillten Kind sind daher denkbar. Es ist nicht bekannt, ob Naloxon ebenfalls in die Muttermilch übergeht. Systemische Naloxon-Spiegel sind nach Gabe von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl AL jedoch sehr niedrig (siehe Abschnitt 5.2).

Ein Risiko für das gestillte Kind kann, insbesondere nach wiederholter Einnahme von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl AL durch die stillende Mutter, nicht ausgeschlossen werden.

Das Stillen sollte während der Behandlung mit Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl AL unterbrochen werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten in Bezug auf die Fertilität vor.

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

Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl AL hat einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Dies trifft insbesondere zu Beginn einer Therapie mit Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl AL, nach einer Dosiserhöhung oder dem Wechsel des Arzneimittels sowie beim Zusammenwirken von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl AL mit anderen ZNS-dämpfenden Substanzen zu. Bei Patienten, deren Dosierung gut eingestellt ist, sind Beschränkungen nicht zwangsläufig erforderlich. Deshalb sollten Patienten mit ihrem behandelnden Arzt besprechen, ob sie Auto fahren oder Maschinen bedienen dürfen.

Patienten, die unter Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl AL Benommenheit entwickeln, müssen darüber aufgeklärt werden, dass sie kein Auto fahren oder keine anderen Aktivitäten (z.B. Bedienen von Maschinen) ausüben dürfen, bevor die Benommenheit nicht abgeklungen ist (siehe Abschnitte 4.5 und 4.7).

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen werden nachfolgend in zwei Abschnitten getrennt nach Schmerzbehandlung und dem Wirkstoff Oxycodonhydrochlorid dargestellt.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

- 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)

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle auf Seite 4

Für den Wirkstoff Oxycodonhydrochlorid sind die folgenden zusätzlichen Nebenwirkungen bekannt

Auf Grund seiner pharmakologischen Eigenschaften kann Oxycodonhydrochlorid Atemdepression, Miosis, Bronchospasmus und Spasmen der glatten Muskulatur hervorrufen sowie den Hustenreflex dämpfen.

Siehe Tabelle auf Seite 5

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,

Nebenwirkungen bei Schmerzbehandlung

MedDRA Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeitsreaktionen			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Appetitabnahme bis zum Appetitverlust				
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	Unruhe, Denkstörungen, Angstzustände, Verwirrheitszustände, Depressionen, Nervosität			Euphorische Stimmung, Halluzinationen, Alpträume
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindelgefühl, Kopfschmerz, Somnolenz	Konvulsionen ¹ , Aufmerksamkeitsstörungen, Sprachstörungen, Synkope, Tremor			Parästhesien, Sedierung
Augenerkrankungen		Sehstörungen			
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Vertigo				
Herzkrankungen		Angina pectoris ² , Palpitationen	Tachykardie		
Gefäßerkrankungen	Hitzewallungen	Blutdruckabfall, Blutdruckanstieg			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe, Rhinorrhoe, Husten	Gähnen		Atemdepression
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Abdominalschmerz, Obstipation, Diarrhö, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Erbrechen, Übelkeit, Flatulenz	Aufgetriebener Bauch	Zahnerkrankungen		Aufstoßen
Leber- und Gallenerkrankungen		Erhöhung leberspezifischer Enzyme, Gallenkolik			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Pruritus, Hautreaktionen, Hyperhidrosis				
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Muskelkrämpfe, Muskelzucken, Myalgie			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Harndrang			Harnretention
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse					Erektionsstörungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schwächezustände (Asthenie), Ermüdung	Arzneimittelentzugssyndrom, Schmerzen im Brustkorb, Schüttelfrost, Unwohlsein, Schmerzen, periphere Ödeme			
Untersuchungen		Gewichtsabnahme	Gewichtszunahme		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Verletzungen durch Unfälle			

¹ insbesondere bei Personen mit Epilepsie oder Prädisposition zu Krampfanfällen

² insbesondere bei Patienten mit vorher bestehender koronarer Herzkrankheit

jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung
Abhängig von der individuellen Anamnese kann sich eine Überdosierung von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl AL durch Symptome äußern, die entweder durch Oxycodon (Opioidrezeptoragonist) oder durch Naloxon

(Opioidrezeptorantagonist) hervorgerufen werden.

Symptome einer Oxycodon-Überdosierung sind Miosis, Atemdepression, Somnolenz bis hin zum Stupor, verminderte Spannung der Skelettmuskulatur, Bradykardie sowie Abfall des Blutdrucks. In schwereren Fällen können Koma, ein nicht kardiogenes Lungenödem und Kreislaufversagen, unter Umständen mit letalem Ausgang, auftreten.

Symptome einer reinen Überdosierung mit Naloxon sind kaum zu erwarten.

Therapie einer Überdosierung
Entzugssymptome aufgrund einer Überdosierung mit Naloxon sollten unter umfassender

der Beobachtung symptomatisch behandelt werden.

Bei klinischen Symptomen, die auf eine Oxycodon-Überdosierung hinweisen, ist gegebenenfalls die intravenöse Gabe eines Opioidrezeptorantagonisten (z.B. 0,4–2 mg Naloxonhydrochlorid intravenös) angezeigt. Diese Einzeldosis muss je nach klinischer Erfordernis in zwei- bis dreiminütigen Abständen wiederholt werden. Auch die Gabe durch Infusion von 2 mg Naloxonhydrochlorid in 500 ml isotonischer Kochsalz- oder 5%iger Dextroselösung (entsprechend 0,004 mg Naloxon/ml) ist möglich. Dabei soll die Infusionsgeschwindigkeit auf die zuvor verabreichten Bolusdosierungen und die Reaktion des Patienten abgestimmt sein.

MedDRA Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Herpes simplex		
Erkrankungen des Immunsystems					Anaphylaktische Reaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Dehydratation	Appetitsteigerung		
Psychiatrische Erkrankungen	Stimmungs- und Persönlichkeitsveränderungen, verminderte Aktivität, psychomotorische Hyperaktivität	Agitiertheit, Wahrnehmungsstörungen (z.B. Derealisation), verminderte Libido, Arzneimittelabhängigkeit			
Erkrankungen des Nervensystems		Konzentrationsstörungen, Migräne, Geschmacksstörungen, erhöhter Muskeltonus, unwillkürliche Muskelkontraktionen, Hypoästhesie, Koordinationsstörungen			
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Hörstörungen			
Gefäßerkrankungen		Vasodilatation			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dysphonie			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Schluckauf	Dysphagie, Ileus, Mundulzerationen, Stomatitis	Meläna, Zahnfleischbluten		
Leber- und Gallenerkrankungen					Cholestase
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Trockene Haut	Urtikaria		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Dysurie				
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse					Amenorrhoe
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Ödeme, Durst, Toleranz			

Eine Magenspülung kann in Erwägung gezogen werden.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nervensystem; Analgetika; Opiode; Natürliche Opium-Alkaloide
ATC-Code: N02AA55

Wirkmechanismus

Oxycodon und Naloxon besitzen eine Affinität zu Kappa-, My- und Delta-Opioidrezeptoren in Gehirn, Rückenmark und peripheren Organen (z.B. Darm). Oxycodon wirkt an diesen Rezeptoren als Opioidrezeptoragonist und bindet an die endogenen Opioidrezeptoren im ZNS. Im Gegensatz

dazu ist Naloxon ein reiner Antagonist an allen Opioidrezeptortypen.

Pharmakodynamische Wirkungen

Auf Grund des ausgeprägten *First-Pass-Metabolismus* liegt die Bioverfügbarkeit von Naloxon bei oraler Gabe bei <3%, so dass eine klinisch relevante systemische Wirkung kaum zu erwarten ist. Infolge des kompetitiven Antagonismus der Opioidrezeptor-vermittelten Wirkung von Oxycodon lokal im Darm reduziert Naloxon das Auftreten der für eine Behandlung mit Opioiden typischen Darmfunktionsstörungen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Opiode können die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren- oder -Gonaden-Achsen beeinflussen. Zu den Veränderungen, die beobachtet werden können, zählen ein Anstieg des Prolaktin im Serum und eine Abnahme von Kortisol und Testosteron im Plasma. Eine Manifestation klinischer Symptome auf Grund dieser Hormonveränderungen ist möglich.

Präklinische Studien zeigen unterschiedliche Effekte natürlicher Opiode auf Komponenten des Immunsystems. Die klinische Bedeutung dieser Befunde ist nicht bekannt. Es ist nicht bekannt, ob Oxycodon, ein semisynthetisches Opioid, ähnliche Wirkun-

gen auf das Immunsystem aufweist wie natürliche Opiode.

Analgesie

In einer zwölfwöchigen kontrollierten, verblindeten Parallelgruppenstudie mit 322 Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation hatten Patienten, die mit Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid behandelt wurden, im Vergleich zu denen, die nur Oxycodonhydrochlorid Retardtabletten erhielten, im Durchschnitt einen zusätzlichen spontanen Stuhlgang in der letzten Behandlungswoche (p <0,0001). Der Gebrauch von Laxantien in den ersten 4 Wochen war signifikant niedriger in der Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid-Gruppe im Vergleich zur Oxycodonhydrochlorid-Monotherapiegruppe (31% vs. 55%, p <0,0001). Gleichartige Ergebnisse wurden in einer Studie mit 265 Nicht-Tumorschmerzpatienten erzielt, in der Tagesdosierungen von 60 mg/30 mg bis 80 mg/40 mg Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid mit Oxycodonhydrochlorid-Monotherapie im gleichen Dosisbereich verglichen wurden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Oxycodonhydrochlorid

Resorption

Oxycodon hat nach Einnahme eine hohe absolute Bioverfügbarkeit von bis zu 87%.

Verteilung

Nach der Resorption wird Oxycodon im gesamten Körper verteilt. Die Plasmaproteinbindung beträgt etwa 45%. Oxycodon tritt in die Plazenta über und lässt sich in der Muttermilch nachweisen.

Biotransformation

Oxycodon wird im Darm und in der Leber zu Noroxycodon und Oxymorphon und mehreren Glucuroniden abgebaut. Noroxycodon, Oxymorphon, Noroxymorphon werden durch das Cytochrom-P450-System generiert. Chinidin reduziert die Entstehung von Oxymorphon im Menschen, ohne einen substantiellen Einfluss auf die Pharmakodynamik von Oxycodon zu haben. Der Beitrag von Metaboliten zur allgemeinen pharmakodynamischen Wirkung ist vernachlässigbar.

Elimination

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

Naloxonhydrochlorid

Resorption

Bei Einnahme hat Naloxon eine geringe systemische Verfügbarkeit von <3%.

Verteilung

Naloxon tritt in die Plazenta über. Es ist nicht bekannt, ob Naloxon ebenfalls in die Muttermilch übergeht.

Biotransformation und Elimination

Bei parenteraler Gabe beträgt die Plasma-Halbwertszeit ungefähr eine Stunde. Die Dauer der Wirksamkeit ist abhängig von der Dosis und der Art der Anwendung. Die intramuskuläre Injektion bewirkt einen längeren Effekt als die intravenöse Applikation. Naloxon wird in der Leber metabolisiert und über den Urin ausgeschieden. Die Hauptmetaboliten sind Naloxon-3-Glucuronid, 6β-Naloxol und seine Glucuronide.

Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid-Kombination (Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl AL)

Pharmakokinetische/Pharmakodynamische Zusammenhänge

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Oxycodon in Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid sind äquivalent zu Oxycodonhydrochlorid-Retardtabletten bei gleichzeitiger Verabreichung von Naloxonhydrochlorid-Retardtabletten.

Alle Wirkstärken von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl AL sind untereinander austauschbar.

Bei Einnahme von Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid in maximaler Dosierung sind die Plasmakonzentrationen von Naloxon so gering, dass eine sinnvolle pharmakokinetische Analyse nicht durchführbar ist. Die pharmakokinetische Analyse kann mit dem Surrogatparameter Naloxon-3-Glucuronid erfolgen, da mit diesem messbare Plasmakonzentrationen erreicht werden.

Im Allgemeinen waren die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) und die Bioverfügbarkeit von Oxycodon bei Einnahme nach einem fettreichen Frühstück im Durchschnitt um 16% bis 30% höher als bei Einnahme in nüchternem Zustand. Dies ist nicht klinisch

relevant, so dass Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid-Retardtabletten entweder während der Mahlzeiten oder unabhängig davon eingenommen werden können (siehe Abschnitt 4.2).

In-vitro-Studien zur Metabolisierung haben gezeigt, dass das Auftreten von klinisch relevanten Wechselwirkungen von Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid mit anderen Substanzen nicht zu erwarten ist.

Ältere Patienten

Oxycodon

Die Oxycodon AUC_t stieg bei älteren im Vergleich zu jüngeren Probanden auf durchschnittlich 118% (90% KI: 103, 135) an. Die Oxycodon C_{max} stieg auf durchschnittlich 114% (90% KI: 102, 127). Die Oxycodon C_{min} stieg auf durchschnittlich 128% (90% KI: 107, 152).

Naloxon

Die Naloxon AUC_t stieg bei älteren im Vergleich zu jüngeren Probanden auf durchschnittlich 182% (90% KI: 123, 270) an. Die Naloxon C_{max} stieg auf durchschnittlich 173% (90% KI: 107, 208). Die Naloxon C_{min} stieg auf durchschnittlich 317% (90% KI: 142, 708).

Naloxon-3-Glucuronid

Die Naloxon-3-Glucuronid AUC_t stieg bei älteren im Vergleich zu jüngeren Probanden auf durchschnittlich 128% (90% KI: 113, 147) an. Die Naloxon-3-Glucuronid C_{max} stieg durchschnittlich auf 127% (90% KI: 112, 144). Die Naloxon-3-Glucuronid C_{min} stieg durchschnittlich auf 125% (90% KI: 105, 148).

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Oxycodon

Die Oxycodon AUC_{INF} stieg bei Patienten mit geringer, mittelstarker und starker Leberfunktionsstörung im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 143% (90% KI: 111, 184), 319% (90% KI: 248, 411) und 310% (90% KI: 241, 398). Die Oxycodon C_{max} stieg im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 120% (90% KI: 99, 144), 201% (90% KI: 166, 242) und 191% (90% KI: 158, 231) bei geringer, mittelstarker und starker hepatischer Insuffizienz. Die Oxycodon t_{1/2Z} stieg im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 108% (90% KI: 70, 146), 176% (90% KI: 138, 215) und 183% (90% KI: 145, 221) bei geringer, mittelstarker und starker hepatischer Insuffizienz.

Naloxon

Die Naloxon AUC_t stieg im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 411% (90% KI: 152, 1.112), 11.518% (90% KI: 4.259, 31.149) und 10.666% (90% KI: 3.944, 28.847) bei geringer, mittelstarker und starker hepatischer Insuffizienz. Die Naloxon C_{max} stieg im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 193% (90% KI: 115, 324), 5.292% (90% KI: 3.148, 8.896) und 5.252% (90% KI: 3.124, 8.830) bei geringer, mittelstarker und starker hepatischer Insuffizienz. Die Naloxon t_{1/2Z} und die entsprechende AUC_{INF} konnte auf Grund einer ungenügenden Datenlage nicht errechnet werden. Der Vergleich der Bioverfügbarkeiten für Naloxon beruht daher auf AUC_t-Werten.

Naloxon-3-Glucuronid

Die Naloxon-3-Glucuronid AUC_{INF} stieg im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 157% (90% KI: 89, 279), 128% (90% KI: 72, 227) und 125% (90% KI: 71, 222) bei geringer, mittelstarker und starker hepatischer Insuffizienz. Die Naloxon-3-Glucuronid C_{max} stieg im Vergleich zu gesunden Probanden durchschnittlich bei geringer hepatischer Insuffizienz auf 141% (90% KI: 100, 197), bei mittelstarker hepatischer Insuffizienz auf durchschnittlich 118% (90% KI: 84, 166) und sank bei starker hepatischer Insuffizienz auf durchschnittlich 98% (90% KI: 70, 137). Die Naloxon-3-Glucuronid t_{1/2Z} stieg im Vergleich zu gesunden Probanden durchschnittlich bei geringer hepatischer Insuffizienz auf durchschnittlich 117% (90% KI: 72, 161), und sank auf durchschnittlich 77% (90% KI: 32, 121) und 94% (90% KI: 49, 139) bei mittelstarker und starker hepatischer Insuffizienz.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Oxycodon

Die Oxycodon AUC_{INF} stieg im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 153% (90% KI: 130, 182), 166% (90% KI: 140, 196) und 224% (90% KI: 190, 266) bei geringer, mittelstarker und starker renaler Insuffizienz. Die Oxycodon C_{max} stieg im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 110% (90% KI: 94, 129), 135% (90% KI: 115, 159) und 167% (90% KI: 142, 196) bei geringer, mittelstarker und starker renaler Insuffizienz. Die Oxycodon t_{1/2Z} stieg im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 149%, 123% und 142% bei geringer, mittelstarker und starker renaler Insuffizienz.

Naloxon

Die Naloxon AUC_t stieg im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 2.850% (90% KI: 369, 22.042), 3.910% (90% KI: 506, 30.243) und 7.612% (90% KI: 984, 58.871) bei geringer, mittelstarker und starker renaler Insuffizienz. Die Naloxon C_{max} stieg im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 1.076% (90% KI: 154, 7.502), 858% (90% KI: 123, 5.981) und 1.675% (90% KI: 240, 11.676) bei geringer, mittelstarker und starker renaler Insuffizienz. Die Naloxon t_{1/2Z} und die entsprechende AUC_{INF} konnte auf Grund einer ungenügenden Datenlage nicht errechnet werden. Der Vergleich der Bioverfügbarkeiten für Naloxon beruht daher auf AUC_t-Werten. Die Quotienten wurden möglicherweise dadurch beeinflusst, dass die Naloxonplasmaspiegel in gesunden Probanden nicht ausreichend charakterisiert werden konnten.

Naloxon-3-Glucuronid:

Die Naloxon-3-Glucuronid AUC_{INF} stieg im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 220% (90% KI: 148, 327), 370% (90% KI: 249, 550) und 525% (90% KI: 354, 781) bei geringer, mittelstarker und starker renaler Insuffizienz. Die Naloxon-3-Glucuronid C_{max} stieg im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 148% (90% KI: 110, 197), 202% (90% KI: 151, 271) und 239% (90% KI: 179, 320) bei geringer, mittelstarker und starker renaler Insuffizienz. Die Naloxon-3-Glucuronid t_{1/2Z} zeigte keine signifikante Änderung bei rena-

ler Insuffizienz im Vergleich zu gesunden Probanden.

Missbrauch

Um die Retardierung von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl AL nicht zu zerstören, dürfen die Tabletten nicht zerteilt, zerkaut oder zerkleinert werden, da dies zu einer schnelleren Wirkstofffreisetzung führt. Darüber hinaus verfügt Naloxon über eine langsamere Elimination bei intranasaler Gabe. Dies führt dazu, dass eine missbräuchliche Anwendung von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl AL nicht zu den beabsichtigten missbräuchlichen Effekten führt. Im Tierexperiment konnte bei Ratten, die von Oxycodon abhängig waren, bei der intravenösen Anwendung von Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid im Verhältnis 2 : 1 Entzugssymptome festgestellt werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es gibt keine Studiendaten zur Reproduktionstoxizität der Kombination von Oxycodon und Naloxon.

Studien mit den Einzelsubstanzen zeigten, dass Oxycodon in Dosierungen von bis zu 8 mg/kg Körpergewicht keine Auswirkung auf die Fertilität und die frühe embryonale Entwicklung bei männlichen und weiblichen Ratten hatte und keine Fehlbildungen in Ratten in Dosen bis zu 8 mg/kg und in Kaninchen in Dosen von bis zu 125 mg/kg Körpergewicht induzierte. Wurden beim Kaninchen Daten der einzelnen Feten zur statistischen Auswertung herangezogen, konnte jedoch eine dosisabhängige Zunahme an Entwicklungsvarianten beobachtet werden (erhöhte Inzidenz an 27 präsakralen Wirbeln, zusätzliche Rippenpaare). Wenn diese Parameter unter Berücksichtigung der Wurfgröße statistisch ausgewertet wurden, war nur die Inzidenz der 27 präsakralen Wirbel erhöht und dies nur in der 125 mg/kg Gruppe, einem Dosisniveau, das bei den trächtigen Muttertieren zu schweren pharmakotoxischen Wirkungen führte. In einer Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung in Ratten war das Körpergewicht der F1 Generation bei 6 mg/kg/Tag niedriger als in der Kontrollgruppe, bei einer Dosis, bei der Körpergewicht und Nahrungsaufnahme der Muttertiere verringert waren (NOAEL 2 mg/kg Körpergewicht). Es gab weder Wirkungen auf die physischen, reflexologischen und sensorischen Entwicklungsparameter noch auf die Verhaltens- oder Reproduktionskennzahlen.

Die Standardstudien zur Reproduktionstoxizität zeigen, dass Naloxon nach oraler Gabe in hohen Dosen weder teratogen noch embryo-/fetotoxisch war und die peri-/postnatale Entwicklung nicht beeinträchtigte.

In sehr hohen Dosen (800 mg/kg/Tag) bewirkte Naloxon eine erhöhte Jungtiersterblichkeit unmittelbar nach der Geburt in Dosen, die signifikante Toxizität in den Muttertieren hervorrief (z.B. Gewichtsverlust, Krämpfe). In überlebenden Jungtieren wurden jedoch keine Auswirkungen auf Entwicklung oder Verhalten festgestellt.

Langzeitstudien zur Kanzerogenität mit einer Kombination von Oxycodon und Naloxon oder Oxycodon als Einzelsubstanz wurden nicht durchgeführt. Für Naloxon wurde eine

24-monatige orale Kanzerogenitätsstudie in Ratten mit Naloxon-Dosen bis zu 100 mg/kg/Tag durchgeführt. Die Ergebnisse zeigen, dass Naloxon unter diesen Bedingungen nicht kanzerogen ist.

Die Einzelwirkstoffe Oxycodon und Naloxon zeigten in *In-vitro*-Untersuchungen ein klastogenes Potenzial. Unter *In-vivo*-Bedingungen wurden jedoch entsprechende Befunde selbst bei toxischen Dosierungen nicht beobachtet. Die Ergebnisse zeigen, dass ein mutagenes Risiko von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl AL beim Menschen bei therapeutischen Konzentrationen mit hinreichender Sicherheit ausgeschlossen werden kann.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern
Povidon (K30)
Poly(vinylacetat)
Natriumdodecylsulfat
Hochdisperses Siliciumdioxid
Mikrokristalline Cellulose
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug

Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E171)
Macrogol 3350
Talkum

Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl AL 10 mg/5 mg Retardtabletten zusätzlich:
Eisen(III)-oxid (E172)

Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl AL 30 mg/15 mg Retardtabletten zusätzlich:
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)

Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl AL 40 mg/20 mg Retardtabletten zusätzlich:
Eisen(III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Kindergesicherte Aluminium/PVC/PE/PVDC Blisterpackungen.

Originalpackung mit 20, 50 und 100 Retardtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. Inhaber der Zulassung

ALIUD PHARMA® GmbH
Gottlieb-Daimler-Str. 19
D-89150 Laichingen
Telefon: 07333 9651-0
Telefax: 07333 9651-6004
info@aliud.de

8. Zulassungsnummern

92682.00.00
92683.00.00

92684.00.00
92685.00.00
92686.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung

15. Dezember 2015

10. Stand der Information

August 2017

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel

Dieses Arzneimittel enthält eine Zubereitung aus Stoffen, deren Wirkung in Kombination in der medizinischen Wissenschaft noch nicht allgemein bekannt ist.

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin