

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Oxycodon/Naloxon Aristo 5 mg/2,5 mg Retardtabletten
 Oxycodon/Naloxon Aristo 10 mg/5 mg Retardtabletten
 Oxycodon/Naloxon Aristo 20 mg/10 mg Retardtabletten
 Oxycodon/Naloxon Aristo 30 mg/15 mg Retardtabletten
 Oxycodon/Naloxon Aristo 40 mg/20 mg Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Oxycodon/Naloxon Aristo 5 mg/2,5 mg

Jede Retardtablette enthält 5 mg Oxycodonhydrochlorid (entsprechend 4,5 mg Oxycodon) und 2,5 mg Naloxonhydrochlorid (als 2,75 mg Naloxonhydrochlorid-Dihydrat, entsprechend 2,25 mg Naloxon).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Retardtablette enthält 39,4 mg Lactose (als Monohydrat).

Oxycodon/Naloxon Aristo 10 mg/5 mg

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Retardtablette enthält 50,2 mg Lactose (als Monohydrat).

Oxycodon/Naloxon Aristo 20 mg/10 mg

Jede Retardtablette enthält 20 mg Oxycodonhydrochlorid (entsprechend 18 mg Oxycodon) und 10 mg Naloxonhydrochlorid (als 10,99 mg Naloxonhydrochlorid-Dihydrat, entsprechend 9 mg Naloxon).

Oxycodon/Naloxon Aristo 30 mg/15 mg

Jede Retardtablette enthält 30 mg Oxycodonhydrochlorid (entsprechend 26,9 mg Oxycodon) und 15 mg Naloxonhydrochlorid (als 16,485 mg Naloxonhydrochlorid-Dihydrat, entsprechend 13,5 mg Naloxon).

Oxycodon/Naloxon Aristo 40 mg/20 mg

Jede Retardtablette enthält 40 mg Oxycodonhydrochlorid (entsprechend 36 mg Oxycodon) und 20 mg Naloxonhydrochlorid (als 21,98 mg Naloxonhydrochlorid-Dihydrat, entsprechend 18 mg Naloxon).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

Oxycodon/Naloxon Aristo 5 mg/2,5 mg Retardtabletten

Hellblaue, runde, bikonvexe Retardtabletten mit einem Filmüberzug und der Prägung „5“ auf einer Seite.

Durchmesser: 7,5 mm

Dicke: 3,6 mm

Oxycodon/Naloxon Aristo 10 mg/5 mg Retardtabletten

Weiß bis gebrochen weiß, runde, bikonvexe Retardtabletten mit einem Filmüberzug und der Prägung „10“ auf einer Seite.

Durchmesser: 7,5 mm

Dicke: 3,6 mm

Oxycodon/Naloxon Aristo 20 mg/10 mg Retardtabletten

Hellrosafarbene, runde, bikonvexe Retardtabletten mit einem Filmüberzug und der Prägung „20“ auf einer Seite.

Durchmesser: 6,0 mm

Dicke: 2,9 mm

Oxycodon/Naloxon Aristo 30 mg/15 mg Retardtabletten

Braune, runde, bikonvexe Retardtabletten mit einem Filmüberzug und der Prägung „30“ auf einer Seite.

Durchmesser: 7,0 mm

Dicke: 3,1 mm

Oxycodon/Naloxon Aristo 40 mg/20 mg Retardtabletten

Gelbe, runde, bikonvexe Retardtabletten mit einem Filmüberzug und der Prägung „40“ auf einer Seite.

Durchmesser: 7,5 mm

Dicke: 3,7 mm

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/Naloxon Aristo wird angewendet bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Analgesie

Die analgetische Wirksamkeit von Oxycodon/Naloxon Aristo entspricht der von Oxycodonhydrochlorid in retardierter Form.

Die Dosierung ist an die Schmerzintensität und an die individuelle Empfindlichkeit des Patienten anzupassen.

Erwachsene

Die übliche Anfangsdosis für nicht Opioid-gewöhnte Patienten beträgt 10 mg/5 mg Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid alle 12 Stunden.

Patienten, die bereits Opiode erhalten haben, können unter Berücksichtigung des vorherigen Opioid-Bedarfs eine Therapie mit Oxycodon/Naloxon Aristo in einer höheren Dosis beginnen.

Oxycodon/Naloxon Aristo 5 mg/2,5 mg ist für die Titration der Dosis zu Beginn der Opioidtherapie und zur individuellen Dosisanpassung vorgesehen.

Die maximale Tagesdosis von Oxycodon/Naloxon Aristo beträgt 160 mg Oxycodonhydrochlorid und 80 mg Naloxonhydrochlorid. Die maximale Tagesdosis ist nur Patienten vorbehalten, die schon zuvor auf eine stabile Tagesdosis von Oxycodon/Naloxon Aristo eingestellt waren und nun eine höhere Dosis benötigen.

Bei Patienten, die eine höhere Dosierung von Oxycodon/Naloxon Aristo benötigen,

solte im gleichen Zeitschema die zusätzliche Gabe von retardiertem Oxycodonhydrochlorid erwogen werden, wobei die Tageshöchst-dosis von 400 mg Oxycodonhydrochlorid zu berücksichtigen ist. Im Falle einer zusätzlichen Gabe von Oxycodonhydrochlorid, kann der günstige Einfluss von Naloxonhydrochlorid auf die Darmtätigkeit beeinträchtigt werden.

Einige Patienten, die Oxycodon/Naloxon Aristo nach einem festen Zeitschema erhalten, benötigen schnellfreisetzen Analgetika als Bedarfsmedikation zur Therapie von Durchbruchschmerzen. Oxycodon/Naloxon Aristo ist eine retardierte Formulierung und daher nicht für die Behandlung von Durchbruchschmerzen vorgesehen. Die Einzeldosis der Bedarfsmedikation sollte ungefähr $\frac{1}{6}$ 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/Naloxon Aristo erforderlich ist. Diese Anpassung sollte alle 1–2 Tage in Dosisschritten 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 zweimal tägliche Dosierung, die eine adäquate Analgesie mit so wenig Bedarfsmedikation wie möglich so lange aufrechterhält, wie eine Schmerztherapie notwendig ist.

Oxycodon/Naloxon Aristo wird in der ermittelten Dosierung 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 gewählt werden.

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

Dauer der Anwendung

Oxycodon/Naloxon Aristo sollte nicht länger als unbedingt notwendig angewendet werden. Falls mit Blick auf die Art und Schwere der Erkrankung eine Langzeitbehandlung erforderlich ist, ist eine sorgfältige und regelmäßige Überwachung erforderlich, um festzustellen, ob und in welchem Ausmaß eine weitere Behandlung erforderlich ist.

Analgesie

Wenn der Patient keine Opioid-Therapie mehr benötigt, sollte die Therapie ausschleichend beendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Wie bei jüngeren Erwachsenen sollte die Dosierung 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. Der Naloxonplasma Spiegel war dabei stärker erhöht als der von Oxycodon (siehe Abschnitt 5.2). Die klinische Relevanz des relativ hohen Naloxonplasma Spiegels bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist bisher nicht bekannt. Bei der Anwendung von Oxycodon/Naloxon Aristo bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4). Gleichmaßen ist besondere Vorsicht bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung geboten, wenn eine Erhöhung der Dosis angedacht wird.

Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung ist Oxycodon/Naloxon Aristo kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

In einer klinischen Studie wurde gezeigt, dass die Plasmaspiegel von Oxycodon und Naloxon bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen erhöht waren (siehe Abschnitt 5.2). Die Naloxonplasma Spiegel waren dabei stärker erhöht als die von Oxycodon. Die klinische Relevanz des relativ hohen Naloxonplasma Spiegels bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist bisher nicht bekannt. Bei der Anwendung von Oxycodon/Naloxon Aristo bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist Vorsicht geboten, vor allem wenn eine Erhöhung der Dosis angedacht wird (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Oxycodon/Naloxon Aristo 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. Die Retardtabletten müssen im Ganzen geschluckt und dürfen nicht zerbrochen, zerkaut oder zerkleinert werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe 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,
- Nicht Opioid-bedingter paralytischer Ileus,
- Mittelschwere bis schwere Leberfunktionsstörung.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**Atemdepression**

Das Hauptrisiko einer Opioidüberdosierung ist eine Atemdepression.

Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Oxycodon/Naloxon Aristo bei älteren oder geschwächten Patienten, bei Patienten mit opioidbedingtem paralytischem Ileus, bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Lungenfunktion, bei Patienten mit Schlafapnoesyndrom, Myxödem, Hypothyreose, Addisonscher Krankheit (Nebennierenrinden-Insuffizienz), Intoxikationspsychose, Cholelithiasis, Prostatahypertrophie, Alkoholismus, Delirium tremens, Pankreatitis, Hypotonie, Hypertonie, vorbestehenden Herzkreislaufkrankungen, Kopfverletzungen (aufgrund des Risikos eines erhöhten Hirndruckes), Epilepsie oder Prädisposition zu Krampfanfällen oder Patienten, die MAO-Hemmer einnehmen.

Leber- oder Nierenfunktionsstörung

Vorsicht ist auch geboten bei der Anwendung von Oxycodon/Naloxon Aristo bei Patienten mit leichter Leber- oder Nierenfunktionsstörung. Sorgsame medizinische Überwachung ist insbesondere bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung notwendig.

Diarrhoe

Bei Auftreten von Diarrhoe ist als Ursache die Wirkung von Naloxon in Betracht zu ziehen.

Langzeitbehandlung

Bei Patienten unter Langzeitbehandlung mit höher dosierten Opioiden können bei der Umstellung auf Oxycodon/Naloxon Aristo anfänglich Entzugssymptome auftreten. Eine besondere Beobachtung dieser Patienten kann notwendig sein.

Oxycodon/Naloxon Aristo ist zur Behandlung von Entzugssymptomen 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 kann. Die chronische Anwendung von Oxycodon/Naloxon Aristo kann zu physischer Abhängigkeit führen. Bei abrupter Beendigung der Therapie können Entzugssymptome auftreten. Wenn die Therapie mit Oxycodon/Naloxon Aristo nicht länger erforderlich ist, kann es deshalb ratsam sein, die Tagesdosis allmählich zu reduzieren, um das Auftreten von Entzugssymptomen zu vermeiden. (siehe Abschnitt 4.2)

Psychische Abhängigkeit (Arzneimittelsucht)

Die nachfolgende Information ist nur zutreffend für die Behandlung von starken Schmerzen.

Eine psychische Abhängigkeit (Arzneimittelsucht) kann sich nach Gabe opioidhaltiger Analgetika einschließlich Oxycodon/Naloxon Aristo entwickeln. Bei Patienten mit einer Vorgeschichte von Alkohol- und Drogenmissbrauch sollte Oxycodon/Naloxon Aristo nur mit besonderer Vorsicht verordnet werden. Der Wirkstoff Oxycodon für sich hat, ähnlich wie andere stark wirksame Opioidrezeptoragonisten, ein Missbrauchspotenzial.

Patienten, die an Benommenheit und/oder Episoden plötzlichen Einschlafens leiden, dürfen keine Fahrzeuge führen oder Maschinen bedienen. Überdies sollte eine Reduktion der Dosis oder Beendigung der The-

rapie in Erwägung gezogen werden. Aufgrund möglicher additiver Wirkungen ist Vorsicht geboten, wenn Patienten andere sedierende Arzneimittel in Kombination mit Oxycodon/Naloxon Aristo einnehmen (siehe Abschnitte 4.5 und 4.7).

Alkohol

Die gleichzeitige Einnahme von Alkohol und Oxycodon/Naloxon Aristo kann die Nebenwirkungen von Oxycodon/Naloxon Aristo verstärken. Die gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden.

Krebs

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/Naloxon Aristo bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Operationen

Die Anwendung von Oxycodon/Naloxon Aristo 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/Naloxon Aristo nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Bewertung im Einzelfall festzulegen.

Vorsichtsmaßnahmen für die korrekte Anwendung

Um die Verzögerung der Wirkstofffreisetzung nicht zu beeinträchtigen, müssen die Retardtabletten im Ganzen eingenommen werden und dürfen nicht zerteilt, zerbrochen, zerkaut oder zerrieben werden. Die Einnahme zerteilter, zerbrochener, zerkauter oder zerriebener Retardtabletten führt zu einer schnelleren Wirkstofffreisetzung und Resorption einer möglicherweise letalen Dosis von Oxycodon (siehe Abschnitt 4.9).

Missbrauch

Vor jedem Missbrauch von Oxycodon/Naloxon Aristo durch Drogenabhängige wird dringend gewarnt.

Wenn Oxycodon/Naloxon Aristo von Personen, die von Opioidrezeptoragonisten wie Heroin, Morphin oder Methadon abhängig sind, parenteral, intranasal oder oral missbraucht wird, sind aufgrund der Opioidrezeptor-antagonistischen Eigenschaften von Naloxon deutliche Entzugssymptome zu erwarten oder bereits bestehende Entzugssymptome können verstärkt werden (siehe Abschnitt 4.9).

Oxycodon/Naloxon Aristo besteht aus einer dualen Polymer-Matrix und ist nur zum Einnehmen bestimmt. Eine missbräuchliche parenterale Anwendung der Tablettenbestandteile (insbesondere von Talkum) kann zur Nekrose lokalen Gewebes und zu Lungengranulomen oder zu anderen schwerwiegenden, potenziell letalen Nebenwirkungen führen.

Die leere Matrix der Retardtabletten wird unter Umständen sichtbar mit dem Stuhl ausgeschieden.

Die Anwendung von Oxycodon/Naloxon Aristo kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Die Anwendung von Oxycodon/Naloxon Aristo als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

Oxycodon/Naloxon Aristo 5 mg/2,5 mg und 10 mg/5 mg

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Oxycodon/Naloxon Aristo nicht einnehmen.

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit von Oxycodon/Naloxon Aristo bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren durchgeführt. Aus diesem Grund wird eine Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Zentral dämpfend wirkende Substanzen (z. B. andere Opiode, Sedativa, Hypnotika, Antidepressiva, Phenothiazine, Neuroleptika, Antihistaminika und Antiemetika) können die ZNS-dämpfende Wirkung (z. B. Atemdepression) von Oxycodon/Naloxon Aristo verstärken.

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

Bei gleichzeitiger Anwendung von Oxycodon und Cumarin-Antikoagulantien sind klinisch relevante Veränderungen der Thromboplastinzeit (International Normalized 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 Stoffwechselwege kann durch verschiedene gleichzeitig angewendete Arzneimittel oder Nahrungsbestandteile gehemmt oder induziert werden. Eine Anpassung der Dosis von Oxycodon/Naloxon Aristo kann notwendig sein.

CYP3A4-Hemmer wie 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 die Oxycodon-Clearance herabsetzen, was einen Anstieg der Konzentration von Oxycodon im Plasma zur Folge haben kann. Eine Dosisreduktion von Oxycodon/Naloxon Aristo und anschließende erneute Titration kann notwendig sein.

CYP3A4-Induktoren wie Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin und Johanniskraut können die Verstoffwechslung von Oxycodon induzieren und eine verstärkte Clearance des Wirkstoffs bewirken, was die Oxycodon-Plasmaspiegel herabsetzen kann. Vorsicht ist geboten, und eine weitere Dosis Titration kann für die Erreichung einer

adäquaten Kontrolle der Symptome erforderlich sein.

Theoretisch können Arzneimittel wie Paroxetin, Fluoxetin und Chinidin, die die CYP-2D6-Aktivität hemmen, eine verminderte Oxycodon-Clearance verursachen, was zu einem Anstieg der Oxycodon-Plasmaspiegel führen kann. Die gleichzeitige Anwendung mit CYP2D6-Hemmern hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Elimination von Oxycodon, und hatte auch keinen Einfluss auf die pharmakodynamische Wirkung von Oxycodon.

In vitro-Studien zur Metabolisierung zeigten, dass keine klinisch relevanten Wechselwirkungen zwischen Oxycodon und Naloxon zu erwarten sind.

Die Wahrscheinlichkeit von klinisch relevanten Wechselwirkungen zwischen Paracetamol, Acetylsalicylsäure oder Naltrexon und der Kombination von Oxycodon und Naloxon in therapeutischen Konzentrationen ist äußerst gering.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Oxycodonehydrochlorid/Naloxonehydrochlorid bei schwangeren Frauen und während der Geburt vor. Begrenzte Daten über die Anwendung von Oxycodon während der Schwangerschaft deuten nicht auf ein erhöhtes Risiko von angeborenen Fehlbildungen hin. Für Naloxon liegen nur unzureichende klinische Daten über exponierte Schwangerschaften vor. Die systemische Exposition mit Naloxon ist bei Frauen nach der Einnahme von Oxycodon/Naloxon Aristo jedoch relativ gering (siehe Abschnitt 5.2). Sowohl Oxycodon als auch Naloxon passieren die Placenta. Tierstudien für die Kombination von Oxycodon mit Naloxon wurden nicht durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3). Tierstudien mit Oxycodon oder Naloxon, angewendet als Einzelsubstanzen, haben keine teratogenen oder embryotoxischen Wirkungen gezeigt.

Die langfristige Anwendung von Oxycodon während der Schwangerschaft kann zu Entzugssymptomen beim Neugeborenen führen. Während der Geburt angewendet, kann Oxycodon beim Neugeborenen eine Atemdepression hervorrufen.

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

Stillzeit

Oxycodon tritt 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 auch in die Muttermilch übertritt. Die systemischen Naloxonplasmaspiegel sind jedoch nach Gabe von Oxycodon/Naloxon Aristo sehr niedrig (siehe Abschnitt 5.2). Ein Risiko für das gestillte Kind kann insbesondere nach wiederholter Einnahme von Oxycodon/Naloxon Aristo durch die stillende Mutter nicht ausgeschlossen werden.

Während einer Behandlung mit Oxycodon/Naloxon Aristo sollte das Stillen unterbrochen werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Fertilität vor.

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

Oxycodon/Naloxon Aristo hat einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Dies ist insbesondere zu Beginn einer Therapie, nach Dosiserhöhung oder dem Wechsel des Arzneimittels sowie beim Zusammenwirken von Oxycodon/Naloxon Aristo mit anderen ZNS-dämpfenden Substanzen zu erwarten. Bei Patienten, die stabil auf eine bestimmte Dosis eingestellt sind, sind Beschränkungen nicht zwangsläufig erforderlich. Deshalb sollten Patienten mit ihrem behandelnden Arzt besprechen, ob sie ein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen dürfen.

Patienten, die unter einer Behandlung mit Oxycodon/Naloxon Aristo Benommenheit entwickeln und/oder plötzlich einschlafen, müssen darüber aufgeklärt werden, dass sie kein Fahrzeug führen oder andere Aktivitäten ausüben dürfen, bei denen eine beeinträchtigte Aufmerksamkeit sie selbst oder anderen Personen dem Risiko ernsthafter Verletzungen oder des Todes aussetzt (z. B. Bedienen von Maschinen), bevor solche wiederkehrenden Episoden und die Benommenheit abgeklungen sind (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.5).

4.8 Nebenwirkungen

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 Oxycodonehydrochlorid sind die folgenden zusätzlichen Nebenwirkungen bekannt:

Aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften kann Oxycodonehydrochlorid 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

Systemorganklasse (MedDRA)	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeitsreaktionen		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Appetitabnahme bis zum Appetitverlust			
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	Denkstörungen, Angstzustände, Verwirrheitszustände, Depressionen, Nervosität, Unruhe		euphorische Stimmung, Halluzinationen, Alpträume
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel, 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, Diarrhoe, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Erbrechen, Übelkeit, Flatulenz	Aufgeblähter Bauch	Zahnerkrankungen	Aufstoßen
Leber- und Gallenerkrankungen		Erhöhung leberspezifischer Enzyme, Gallenkolik		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Pruritus, Hautreaktionen, Hyperhidrosis			
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Muskelspasmen, Muskelzucken, Myalgie		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Harndrang		Harnretention
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				Erektionsstörungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schwäche (Asthenie), Erschöpfung	Brustschmerz, Schüttelfrost, Arzneimittelentzugssyndrom, 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 Personen mit koronarer Herzkrankung in der Anamnese

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/Naloxon Aristo durch Symptome äußern, die entweder durch Oxycodon (Opioidrezeptor-Agonist) oder durch Naloxon (Opioidrezeptor-Antagonist) hervorgerufen werden.

Symptome einer Oxycodon-Überdosierung sind Miosis, Atemdepression, Somnolenz bis hin zum Stupor, verminderter Muskeltonus, Bradykardie sowie niedriger Blutdruck. 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 Naloxon-Überdosierung sind unter engmaschiger Überwachung symptomatisch zu behandeln.

Bei klinischen Symptomen, die auf eine Oxycodon-Überdosierung hinweisen, ist gegebenenfalls die intravenöse Gabe eines Opiat-Antagonisten (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

einer Infusion von 2 mg Naloxonhydrochlorid in 500 ml Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) oder Glucoselösung 50 mg/ml (5 %) (entsprechend 0,004 mg Naloxon/ml) ist möglich. Dabei ist die Infusionsgeschwindigkeit auf die zuvor verabreichten Bolusdosierungen und die Reaktion des Patienten abzustimmen.

Eine Magenspülung kann in Erwägung gezogen werden.

Unterstützende Maßnahmen (künstliche Beatmung, Sauerstoffzufuhr, Gabe von Vasopressoren und Infusionstherapie) sind, falls erforderlich, zur Behandlung eines begleitend auftretenden Kreislaufschocks anzuwenden. Bei Herzstillstand oder Arrhythmien kann eine Herzdruckmassage oder Defibrillation notwendig sein. Falls erforderlich, sollte eine assistierte Beatmung sowie Aufrecht-

Systemorganklasse (MedDRA)	Häufig	Gelegentlich	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, Dysgeusie, Hypertonus, unwillkürliche Muskelkontraktionen, Hypästhesie, 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	Melaena, 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, Arzneimittel-toleranz		

erhaltung des Wasser- und Elektrolythaushaltes erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetika; Opiode; natürliche Opiumalkaloide
 ATC-Code: N02AA55

Wirkmechanismus

Oxycodon und Naloxon haben 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

Aufgrund des ausgeprägten first-pass Metabolismus liegt die Bioverfügbarkeit von Naloxon bei oraler Gabe bei <3 %, so dass kaum eine klinisch relevante systemische Wirkung zu erwarten ist. Aufgrund des lokalen kompetitiven Antagonismus der Opioidrezeptor-vermittelten Wirkung von Oxycodon durch Naloxon 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-Achse beeinflussen. Zu den Veränderungen, die beobachtet werden können, zählen ein Anstieg des Serum-Prolaktins, eine Senkung des Plasma-Cortisols und -Testosterons. Klinische Symptome bedingt durch diese Hormon-veränderungen sind möglich.

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

Analgesie

In einer 12-wöchigen Doppelblind-Studie mit Parallelgruppen-Design an 322 Patienten mit opioidinduzierter Obstipation hatten die mit Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid behandelten Patienten im Vergleich zu denen, die weiterhin ähnliche Dosen von Oxycodonhydrochlorid Retardtabletten erhielten, in der letzten Behandlungswoche im Durchschnitt einen zusätzlichen kompletten, spontanen Stuhlgang (ohne Laxantien) ($p < 0,0001$). Der Gebrauch von Laxantien in den ersten 4 Wochen war signifikant niedriger in der Oxycodon-Naloxon-Gruppe als in der Oxycodon-

Monotherapie-Gruppe (31 % vs. 55 %, $p < 0,0001$). Ähnliche Ergebnisse zeigte eine Studie mit 265 Nicht-Tumorpatienten, die mit Tagesdosierungen von Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid von 60 mg/30 mg bis 80 mg/40 mg im Vergleich zur Oxycodonhydrochlorid-Monotherapie-Gruppe im gleichen Dosisbereich behandelt wurden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Oxycodonhydrochlorid

Resorption

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

Verteilung

Nach der Aufnahme wird Oxycodon im gesamten Körper verteilt. Etwa 45 % ist an Plasmaprotein gebunden. Oxycodon passiert die Plazenta und lässt sich in der Muttermilch nachweisen.

Biotransformation

Oxycodon wird im Darm und in der Leber zu Noroxycodon und Oxymorphon und mehreren Glucuroniden metabolisiert. Noroxycodon, Oxymorphon und Noroxymorphon werden über das Cytochrom-P450-System gebildet. Chinidin reduziert die Produktion von Oxymorphon ohne die Pharmakodynamik von Oxycodon im Wesentlichen zu beeinflussen. Der Beitrag der Metaboliten an den gesamten pharmakodynamischen Effekten ist nicht signifikant.

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 passiert die Plazenta. Es ist nicht bekannt, ob Naloxon auch in die Muttermilch übergeht.

Biotransformation und Elimination

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

Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid-Kombination**Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge**

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid Retardtabletten sind äquivalent zu Oxycodonhydrochlorid-Retardtabletten bei gleichzeitiger Anwendung mit Naloxonhydrochlorid-Retardtabletten.

Alle Wirkstärken von Oxycodon/Naloxon Aristo sind austauschbar.

Die Plasmakonzentrationen von Naloxon sind bei oraler Gabe von Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid an gesunde Probanden in maximaler Dosierung so gering, dass keine pharmakokinetische Analyse durchführbar ist. Mittels Naloxon-3-glucuronid als Surrogatparameter kann eine pharmakokinetische Analyse erfolgen, da damit messbare Plasmakonzentrationen erreicht werden.

Die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) und die Bioverfügbarkeit von Oxycodon war bei Einnahme nach einem fettreichen Frühstück um etwa 16–30% höher als in nüchternem Zustand. Dies wurde als klinisch nicht relevant eingestuft, so dass Oxycodon/Naloxon Aristo Retardtabletten entweder mit Nahrung oder ohne 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 % C.I.: 103, 135) an. Die Oxycodon C_{max} stieg auf durchschnittlich 114 % (90 % C.I.: 102, 127). Die Oxycodon C_{min} stieg auf durchschnittlich 128 % (90 % C.I.: 107, 152).

Naloxon

Die Naloxon AUC_t stieg bei älteren im Vergleich zu jüngeren Probanden auf durchschnittlich 182 % (90 % C.I.: 123, 270) an. Die Naloxon C_{max} stieg auf durchschnittlich 173 % (90 % C.I.: 107, 280). Die Naloxon C_{min} stieg auf durchschnittlich 317 % (90 % C.I.: 142, 708).

Naloxon-3-Glucuronid

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

Patienten mit Leberfunktionsstörungen**Oxycodon**

Die AUC_{inf} von Oxycodon nahm bei Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung im Vergleich zu Gesunden auf durchschnittlich 143 % (90 % C.I.: 111, 184), 319 % (90 % C.I.: 248, 411) und 310 % (90 % C.I.: 241, 398) zu. Die C_{max} von Oxycodon stieg im Vergleich zu Gesunden auf durchschnittlich 120 % (90 % C.I.: 99, 144), 201 % (90 % C.I.: 166, 242) und 191 % (90 % C.I.: 158, 231) bei Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung. Die terminale Halbwertszeit ($t_{1/2z}$) von Oxycodon nahm im Vergleich zu Gesunden auf durchschnittlich 108 % (90 % C.I.: 70, 146), 176 % (90 % C.I.: 138, 215) und 183 % (90 % C.I.: 145, 221) bei Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung zu.

Naloxon

Die AUC_t von Naloxon nahm im Vergleich zu Gesunden auf durchschnittlich 411 % (90 % C.I.: 152, 1112), 11518 % (90 % C.I.: 4259, 31149) und 10666 % (90 % C.I.: 3944, 28847) bei Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung zu. Die C_{max} von Naloxon stieg im Vergleich zu Gesunden auf durchschnittlich 193 % (90 % C.I.: 115, 324), 5292 % (90 % C.I.: 3148, 8896) und 5252 % (90 % C.I.: 3124, 8830) bei Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung. Die $t_{1/2z}$ von Naloxon und die entsprechende AUC_{inf} konnte auf Grund einer ungenügenden Datenlage nicht errechnet werden. Der Vergleich der Bioverfügbarkeiten für Naloxon beruht daher auf Werten der AUC_t .

Naloxon-3-Glucuronid

Die AUC_{inf} von Naloxon-3-glucuronid nahm im Vergleich zu Gesunden auf durchschnittlich 157 % (90 % C.I.: 89, 279), 128 % (90 % C.I.: 72, 227) und 125 % (90 % C.I.: 71, 222) bei Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung zu. Die C_{max} von Naloxon-3-glucuronid stieg im Vergleich zu Gesunden durchschnittlich auf 141 % (90 % C.I.: 100, 197), 118 % (90 % C.I.: 84, 166) und sank auf durchschnittlich 98 % (90 % C.I.: 70, 137) bei Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung. Die $t_{1/2z}$ von Naloxon-3-glucuronid nahm im Vergleich zu Gesunden auf durchschnittlich 117 % (90 % C.I.: 72, 161) zu und sank auf durchschnittlich

77 % (90 % C.I.: 32, 121) und 94 % (90 % C.I.: 49, 139) bei Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen**Oxycodon**

Die AUC_{inf} von Oxycodon nahm im Vergleich zu Gesunden auf durchschnittlich 153 % (90 % C.I.: 130, 182), 166 % (90 % C.I.: 140, 196) und 224 % (90 % C.I.: 190, 266) bei Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Nierenfunktionsstörung zu. Die C_{max} von Oxycodon stieg im Vergleich zu Gesunden auf durchschnittlich 110 % (90 % C.I.: 94, 129), 135 % (90 % C.I.: 115, 159) und 167 % (90 % C.I.: 142, 196) bei Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Nierenfunktionsstörung. Die $t_{1/2z}$ von Oxycodon nahm im Vergleich zu Gesunden auf durchschnittlich 149 %, 123 % und 142 % bei Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Nierenfunktionsstörung zu.

Naloxon

Die AUC_t von Naloxon nahm im Vergleich zu Gesunden auf durchschnittlich 2850 % (90 % C.I.: 369, 22042), 3910 % (90 % C.I.: 506, 30243) und 7612 % (90 % C.I.: 984, 58871) bei Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Nierenfunktionsstörung zu. Die C_{max} von Naloxon stieg im Vergleich zu Gesunden auf durchschnittlich 1076 % (90 % C.I.: 154, 7502), 858 % (90 % C.I.: 123, 5981) und 1675 % (90 % C.I.: 240, 11676) bei Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Nierenfunktionsstörung. Die $t_{1/2z}$ von Naloxon und die AUC_{inf} konnte auf Grund einer ungenügenden Datenlage nicht errechnet werden. Der Vergleich der Bioverfügbarkeit für Naloxon beruht daher auf Werten der AUC_t . Die Verhältniszahlen könnten dadurch beeinflusst sein, dass die völlige Charakterisierung der Naloxon-Plasmaprofile bei Gesunden nicht möglich war.

Naloxon-3-glucuronid

Die AUC_{inf} von Naloxon-3-glucuronid nahm im Vergleich zu Gesunden auf durchschnittlich 220 % (90 % C.I.: 148, 327), 370 % (90 % C.I.: 249, 550) und 525 % (90 % C.I.: 354, 781) bei Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Nierenfunktionsstörung zu. Die C_{max} von Naloxon-3-glucuronid stieg im Vergleich zu Gesunden auf durchschnittlich 148 % (90 % C.I.: 110, 197), 202 % (90 % C.I.: 151, 271) und 239 % (90 % C.I.: 179, 320) bei Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Nierenfunktionsstörung. Die $t_{1/2z}$ von Naloxon-3-glucuronid zeigte keine signifikante Änderung bei eingeschränkter Nierenfunktion im Vergleich zu Gesunden.

Missbrauch

Um die Retardwirkung von Oxycodon/Naloxon Aristo nicht zu zerstören, dürfen die Retardtabletten nicht zerteilt, zerrieben oder zerkaut werden, da dies zu einer schnelleren Wirkstofffreisetzung führt. Darüber hinaus kommt es bei intranasaler Anwendung zu einer langsameren Elimination von Naloxon. Beides führt dazu, dass eine missbräuchliche Anwendung von Oxycodon/Naloxon Aristo nicht die beabsichtigte Wirkung zeigt. Bei Ratten, die von Oxycodon abhängig

waren, führte die intravenöse Anwendung von Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid im Verhältnis 2 : 1 zu Entzugssymptomen.

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 bei Dosen von 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 Wirbeln erhöht und dies nur in der 125 mg/kg Gruppe, einem Dosisniveau, dass bei den trächtigen Muttertieren zu schweren pharmakotoxischen Wirkungen führte. In einer Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung an Ratten war das Körpergewicht der F₁-Generation bei 6 mg/kg/Tag niedriger als in der Kontrollgruppe, bei einer Dosis, bei der Körpergewicht und Nahrungseinnahme der Muttertiere reduziert 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 hoher 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 eine signifikante Toxizität in den Muttertieren hervorriefen (z. B. Gewichtsverlust, Krämpfe). In überlebenden Jungtieren wurden jedoch keine Auswirkungen auf Entwicklung oder Verhalten festgestellt.

Langzeitstudien zur Kanzerogenität einer Kombination von Oxycodon und Naloxon oder Oxycodon als Einzelsubstanz wurden nicht durchgeführt. Für Naloxon wurde eine 24-monatige Karzinogenitätsstudie an Ratten mit oralen Naloxon-Dosen bis zu 100 mg/kg/Tag durchgeführt. Die Ergebnisse zeigen, dass Naloxon unter diesen Studienbedingungen nicht karzinogen ist.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Poly(vinylacetat)/Povidon, enthält:

Poly(vinylacetat)
 Povidon K 30
 Natriumdodecylsulfat
 Hochdisperses Siliciumdioxid

Poly(vinylacetat)-Dispersion 30 %, enthält:

Poly(vinylacetat)
 Povidon K30
 Natriumdodecylsulfat

Lactose-Monohydrat (*Oxycodon/Naloxon Aristo 5 mg/2,5 mg und 10 mg/5 mg*)
 Mikrokristalline Cellulose
 Hochdisperses Siliciumdioxid
 Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug

Poly(vinylalkohol)
 Macrogol 3350
 Titandioxid (E 171)
 Talkum
 Brillantblau-FCF-Aluminiumsalz (E 133 Al) (*Oxycodon/Naloxon Aristo 5 mg/2,5 mg*)
 Eisen(III)-oxid (E 172) (*Oxycodon/Naloxon Aristo 20 mg/10 mg und 30 mg/15 mg*)
 Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E 172) (*Oxycodon/Naloxon Aristo 30 mg/15 mg und 40 mg/20 mg*)
 Eisen(II,III)-oxid (E 172) (*Oxycodon/Naloxon Aristo 30 mg/15 mg*)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Kindergesicherte PVC/PVdC//Al-Blisterpäckungen mit 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98 und 100 Retardtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Aristo Pharma GmbH
 Wallenroder Straße 8–10
 13435 Berlin
 Deutschland
 Tel.: + 49 30 71094-4200
 Fax: + 49 30 71094-4250

8. ZULASSUNGSNUMMERN

96715.00.00
 96716.00.00
 96717.00.00
 96718.00.00
 96719.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

28.09.2017

10. STAND DER INFORMATION

März 2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin