1. Bezeichnung des Arzneimittels

Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl STADA®
5 mg/2,5 mg Retardtabletten
Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl STADA®
10 mg/5 mg Retardtabletten
Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl STADA®
20 mg/10 mg Retardtabletten
Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl STADA®
40 mg/20 mg Retardtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl STADA® 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 STADA® 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 STADA® 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 STADA® 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 STADA® 5 mg/2,5 mg Retardtabletten
Weiße, runde, bikonvexe Retardtablette mit einem Durchmesser von 4,7 mm und einer Höhe von 2,9 – 3,9 mm.

Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl STADA® 10 mg/5 mg Retardtabletten
Rosa, oblonge, bikonvexe Retardtablette mit beidseitiger Bruchkerbe, 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 STADA® 20 mg/10 mg Retardtabletten
Weiße, oblonge, bikonvexe Retardtablette mit beidseitiger Bruchkerbe, 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 STADA® 40 mg/20 mg Retardtabletten
Rosa, oblonge, bikonvexe Retardtablette mit beidseitiger Bruchkerbe, 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 STADA® wird angewendet bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Die Dosierung soll an die Schmerzintensität und an die individuelle Empfindlichkeit des Patienten angepasst werden. Es gelten folgende allgemeine Dosierungsempfehlungen für diese Tabletten:

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

Zur einfacheren Dosistitrierung bei Beginn einer Opioidtherapie und zur individuellen Dosiseinstellung stehen niedrigere Stärken zur Verfügung.

Patienten, die bereits Opioide erhalten haben, können unter Berücksichtigung des vorherigen Opioidbedarfs die Therapie in einer höheren Dosis beginnen.

Die tägliche Maximaldosis beträgt 160 mg Oxycodonhydrochlorid und 80 mg Naloxonhydrochlorid. Diese Tageshöchstdosis wird nur für Patienten empfohlen, die zuvor bereits eine Dauertherapie erhalten haben und nun eine höhere Dosis benötigen. Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und Patienten mit geringfügig beeinträchtigter Leberfunktion geboten, wenn eine erhöhte Dosis in Erwägung gezogen wird. 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 diesen Tabletten mit anschließendem Wechsel auf ein anderes Opioid ist mit einer Verschlechterung der Darmfunktion zu rechnen.

Einige Patienten, die diese Tabletten nach einem festen Zeitschema erhalten, benötigen schnell freisetzende Analgetika als Bedarfsmedikation zur Therapie von Durchbruchschmerzen. Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl STADA® ist eine retardierte Formulierung und daher für die Behandlung von Durchbruchschmerzen nicht vorgesehen. Die Einzeldosis der Bedarfsmedikation sollte ungefähr ⅙ der entsprechenden Tagesdosis von Oxycodonhydrochlorid betragen. Wird eine Bedarfsmedikation häufiger als zweimal pro Tag benötigt, ist dies üblicherweise ein Anzeichen dafür, dass eine Dosiserhöhung 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 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 STADA® 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 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.

Für Dosen, die mit dieser Stärke nicht realisierbar/praktikabel sind, sind andere Stärken von Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid enthaltenden Arzneimitteln erhältlich.

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 dieser Tabletten Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung ist Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl STADA® kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit Nierenfunktionsstörung
In einer klinischen Studie wurde gezeigt, dass die Plasmaspiegel von Oxycodon und Naloxon bei Patienten mit Nierenfunk-

tionsstörungen 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 dieser Tabletten Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

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

Art der Anwendung
Zum Einnehmen.

Diese Tabletten werden in der ermittelten Dosierung 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 STADA® 5 mg/2,5 mg Retardtabletten
Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl STADA® 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 STADA® 10 mg/5 mg / - 20 mg/10 mg / - 40 mg/ 20 mg Retardtabletten
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden. Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl STADA® muss mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen und darf nicht zerbrochen, zerkaut oder zerkleinert werden.

Anwendungsdauer
Diese Tabletten sollen nicht länger als unbedingt notwendig angewendet werden. Falls in Abhängigkeit von Art und Schwere der Erkrankung eine Langzeit-Behandlung erforderlich ist, sollte eine sorgfältige und regelmäßige Überprüfung sicherstellen, in welchem Ausmaß eine Weiterbehandlung erforderlich ist.

Falls eine Opioid-Therapie nicht länger angezeigt ist, sollte die Therapie ausschleichend beendet 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,
- mittlere bis schwere Leberfunktionsstörung.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vorsicht ist geboten bei der Anwendung dieser Tabletten bei schwerer Beeinträchtigung der Lungenfunktion, Patienten mit Schlafapnoesyndrom, gleichzeitiger Anwendung von anderen zentraldämpfend wirkenden Arzneimitteln (siehe unten und Abschnitt 4.5), Therapie mit Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmer, 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 älteren oder geschwächten Patienten, Kopfverletzungen, Hirnverletzungen (intrakranielle Läsionen) oder erhöhtem Hirndruck, Bewusstseinsstörungen unklaren Ursprungs, Epilepsie oder Prädisposition zu Krampfanfällen, Hypotonie, Hypertonie, Pankreatitis, einer milden Beeinträchtigung der Leberfunktion, einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion, Opioid-bedingtem paralytischem Ileus, Myxödem, Hypothyreose, Addisonscher Krankheit (Nebennierenrinden-Insuffizienz), Prostatahypertrophie, Intoxikations-Psychose, Alkoholismus, Delirium tremens, Cholelithiasis, vorher bestehenden Herzkreislauferkrankungen.

Atemdepression
Eine Atemdepression ist die bedeutsamste Gefährdung einer Opioid-Überdosierung.

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

Risiken einer gleichzeitigen Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln:

- Die gleichzeitige Anwendung von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl STADA® und sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln 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 Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl STADA® 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).

MAO-Hemmer
Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl STADA® muss mit Vorsicht bei Patienten verabreicht werden, die MAO-Hemmer einnehmen oder die innerhalb der letzten zwei Wochen MAO-Hemmer erhalten haben.

Leber- oder Nierenfunktionsstörung
Vorsicht ist auch geboten bei der Anwendung von diesen Tabletten 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.

Opioid-Toleranz, physische Abhängigkeit und Entzugserscheinungen
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 dieser Tabletten kann zu physischer Abhängigkeit führen. Bei abrupter Beendigung der Therapie können Entzugssymptome auftreten. Falls die Therapie 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).

Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl STADA® ist zur Entzugsbehandlung nicht geeignet.

Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)
Bei wiederholter Anwendung von Opioiden wie Oxycodon können sich eine Toleranz und eine physische und/oder eine psychische Abhängigkeit entwickeln. Nach therapeutischer Anwendung von Opioiden kann eine iatrogene Abhängigkeit auftreten.

Die wiederholte Anwendung von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl STADA® kann zu einer Opioidgebrauchsstörung führen. Missbrauch oder absichtliche Falschanwendung von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl STADA® kann Überdosierung und/oder Tod zur Folge haben. Das Risiko für die Entwicklung einer Opioidgebrauchsstörung ist erhöht bei Patienten mit Substanzgebrauchsstörungen (einschließlich Alkoholgebrauchsstörung) in der persönlichen oder familiären (Eltern oder Geschwister) Vorgeschichte, bei Rauchern oder bei Patienten mit anderen psychischen Erkrankungen (z.B. Major Depression, Angststörungen und Persönlichkeitsstörungen) in der Anamnese.

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

Handhabung der Tabletten
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 möglicher-

weise letalen Dosis von Oxycodon (siehe Abschnitt 4.9).

Benommenheit
Patienten, die an Benommenheit und/oder Episoden plötzlichen Einschlafens 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 STADA® einnehmen (siehe Abschnitte 4.5 und 4.7).

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

Kinder und Jugendliche
Es gibt keine Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl STADA® 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 STADA® bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Chirurgische Eingriffe
Die Gabe dieser Tabletten 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 dieser Tabletten nach sorgfältiger Abwägung von Nutzen und Risiko im Einzelfall festzulegen.

Missbrauch
Vor jedem Missbrauch dieser Tabletten durch Drogenabhängige wird dringend gewarnt.

Wenn diese Tabletten von Personen, die von Opioidrezeptoragonisten wie Heroin, Morphin oder Methadon abhängig sind, parenteral, intranasal oder oral missbraucht werden, 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.

Endokrine Wirkung
Opioide wie Oxycodon können die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden- oder -Gonaden-Achse beeinflussen. Einige Veränderungen, die zu beobachten sind, zeigen sich durch eine Zunahme von Prolaktin im Serum und eine Abnahme von Cortisol und Testosteron im Plasma. Es können sich klinische Symptome aus diesen hormonellen Veränderungen manifestieren (siehe Abschnitt 5.1).

Wechsel zu Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl STADA®
Bei Patienten, die sich in einer Langzeitbehandlung mit Opioiden befinden, kann die Umstellung auf Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl STADA® zunächst Entzugserscheinungen oder Durchfall auslösen.

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

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

Sonstige Bestandteile
Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl STADA® enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Retardtablette, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Sedativa wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel:
Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden zusammen mit sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandte Arzneimitteln erhöht das Risiko von Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund einer additiven ZNS-dämpfenden Wirkung. Die Dosis und Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollten begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.4).
Zu den Arzneimitteln, die das Zentralnervensystem (ZNS) beeinflussen, zählen unter anderem andere Opioide, Gabapentinoide wie z.B. Pregabalin, Anxiolytika, Hypnotika, Sedativa (einschließlich Benzodiazepinen), Antidepressiva, Neuroleptika, Antihistaminika und Antiemetika.

Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl STADA® muss mit Vorsicht bei Patienten verabreicht werden, die MAO-Hemmer einnehmen oder die innerhalb der letzten zwei Wochen MAO-Hemmer erhalten haben.

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.

Alkohol kann die pharmakodynamischen Effekte von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl STADA® 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 Abbauwege kann durch verschiedene gleichzeitig verabreichte Arzneimittel oder Nahrungsstoffe gehemmt oder induziert werden. Die Dosen von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl STADA® 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 STADA® 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 STADA® 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 dieser Tabletten 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.

Diese Tabletten sollten 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 STADA® jedoch sehr niedrig (siehe Abschnitt 5.2).
Ein Risiko für das gestillte Kind kann, insbesondere nach wiederholter Einnahme dieser Tabletten durch die stillende Mutter, nicht ausgeschlossen werden.

Das Stillen sollte während der Behandlung mit Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl STADA® 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 STADA® hat einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Dies trifft insbesondere zu Beginn einer Therapie, nach einer Dosiserhöhung oder dem Wechsel des Arzneimittels sowie beim Zusammenwirken dieser Tabletten 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 STADA® 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 4.4 und 4.5). Andernfalls besteht die Gefahr, sich selbst oder Andere aufgrund der eingeschränkten Vigilanz schwerwiegend zu verletzen oder tödlichen Risiken auszusetzen.

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.

Nebenwirkungen bei Schmerzbehandlung

Erkrankungen des Immunsystems
Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Häufig: Appetitabnahme bis zum Appetitverlust.

Psychiatrische Erkrankungen
Häufig: Schlaflosigkeit.
Gelegentlich: Denkstörungen, Angst, Verwirrtheitszustände, Depressionen, verminderte Libido, Nervosität, Unruhe.
Selten: Arzneimittelabhängigkeit (siehe Abschnitt 4.4).
Nicht bekannt: euphorische Stimmung, Halluzinationen, Alpträume, Aggression.

Erkrankungen des Nervensystems
Häufig: Schwindelgefühl, Kopfschmerz, Somnolenz.
Gelegentlich: Konvulsionen (insbesondere bei Personen mit Epilepsie oder Prädisposition zu Krampfanfällen), Aufmerksamkeitsstörungen, Geschmacksstörungen, Sprachstörungen, Synkope, Tremor, Lethargie.
Nicht bekannt: Parästhesien, Sedierung.

Augenerkrankungen
Gelegentlich: Sehstörungen.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths
Häufig: Vertigo.

Herzerkrankungen
Gelegentlich: Angina Pectoris, insbesondere bei Patienten mit vorher bestehender koronarer Herzkrankheit; Palpitationen.
Selten: Tachykardie.

Gefäßerkrankungen
Häufig: Hitzewallungen.
Gelegentlich: Blutdruckabfall, Blutdruckanstieg.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
Gelegentlich: Dyspnoe, Rhinorrhoe, Husten.
Selten: Gähnen.
Nicht bekannt: Atemdepression, zentrales Schlafapnoe-Syndrom (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Häufig: Abdominalschmerz, Obstipation, Diarrhoe, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Erbrechen, Übelkeit, Flatulenz.
Gelegentlich: Aufgetriebener Bauch.
Selten: Zahnerkrankungen.
Nicht bekannt: Aufstoßen.

Leber- und Gallenerkrankungen
Gelegentlich: Erhöhung leberspezifischer Enzyme, Gallenkolik.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Häufig: Pruritus, Hautreaktionen/Hautausschlag, Hyperhidrosis.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Gelegentlich: Muskelkrämpfe, Muskelzucken, Myalgie.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege
Gelegentlich: Harndrang.
Nicht bekannt: Harnretention.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse
Nicht bekannt: Erektionsstörungen.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Häufig: Schwächezustände (Asthenie), Ermüdung
Gelegentlich: Arzneimittelentzugssyndrom, Brustkorbschmerz, Schüttelfrost, Unwohlsein, Schmerzen, periphere Ödeme, Durst.

Untersuchungen
Gelegentlich: Gewichtsabnahme.
Selten: Gewichtszunahme.

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

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.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen
Selten: Herpes Simplex.

Erkrankungen des Immunsystems
Nicht bekannt: Anaphylaktische Reaktionen.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Gelegentlich: Dehydratation.
Selten: Appetitsteigerung.

Psychiatrische Erkrankungen
Häufig: Stimmungs- und Persönlichkeitsveränderungen, verminderte Aktivität, psychomotorische Hyperaktivität.
Gelegentlich: Agitiertheit, Wahrnehmungsstörungen (z.B. Derealisation).

Erkrankungen des Nervensystems
Gelegentlich: Konzentrationsstörungen, Migräne, erhöhter Muskeltonus, unwillkürliche Muskelkontraktionen, Hypoästhesie, Koordinationsstörungen.
Nicht bekannt: Hyperalgesie.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths
Gelegentlich: Hörstörungen.

Gefäßerkrankungen
Gelegentlich: Vasodilatation.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
Gelegentlich: Dysphonie.
Nicht bekannt: Zentrales Schlafapnoe-Syndrom (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Häufig: Schluckauf.
Gelegentlich: Dysphagie, Ileus, Mundulzerationen, Stomatitis.
Selten: Melaena, Zahnfleischbluten.
Nicht bekannt: Karies.

Leber- und Gallenerkrankungen
Nicht bekannt: Cholestase.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Gelegentlich: Trockene Haut.
Selten: Urtikaria.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege
Häufig: Dysurie.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse
Gelegentlich: Hypogonadismus.
Nicht bekannt: Amenorrhoe.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Gelegentlich: Ödeme, Toleranz.
Nicht bekannt: Arzneimittelentzugssyndrom bei Neugeborenen.

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 einer Überdosierung
Abhängig von der individuellen Anamnese kann sich eine Überdosierung von Oxycodonhydrchlorid/Naloxonhydrochlorid 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, erniedrigter Muskeltonus, 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 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.

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; Opioide; 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
Bezüglich der Wirkung von Opioiden auf das endokrine System siehe Abschnitt 4.4.
Präklinische Studien zeigen unterschiedliche Effekte natürlicher Opioide 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 Opioide.

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 STADA®)
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 STADA® 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 renaler Insuffizienz im Vergleich zu gesunden Probanden.

Missbrauch
Um die Retardierung von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl STADA® 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 STADA® nicht zu den beabsichtigten missbräuchlichen Effekten führt. Im Tier-

experiment 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 F_1 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 Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid beim Menschen bei therapeutischen Konzentrationen mit hinreichender Sicherheit ausgeschlossen werden kann.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern
Povidon (K30) (E 1201)
Poly(vinylacetat)
Natriumdodecylsulfat
Hochdisperses Siliciumdioxid (E 551)
Mikrokristalline Cellulose (E 460a)
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich] (E 470b)

Filmüberzug
Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E 171)
Macrogol 3350
Talkum (E 553b)

Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl STADA® 10 mg/5 mg Retardtabletten zusätzlich:
Eisen(III)-oxid (E 172)

Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl STADA® 40 mg/20 mg Retardtabletten zusätzlich:
Eisen(III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Blisterpackung:
3 Jahre

Flaschen:
3 Jahre
Haltbarkeit nach Anbruch: 3 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Blisterpackung:
Nicht über 25 °C lagern.

Flaschen:
Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung
Kindergesicherte Aluminium/PVC/PE/PVDC Blisterpackungen.

Flaschen
Weiße HDPE-Flaschen mit weißem, kindergesichertem, manipulationssicherem Schraubdeckel aus PP.

Blisterpackung: Originalpackung mit 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 Retardtabletten
Flasche: Originalpackung mit 50, 100, 250 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

STADAPHARM GmbH
Stadastraße 2 – 18
61118 Bad Vilbel
Telefon: 06101 603-0
Telefax: 06101 603-3888
Internet: www.stadapharm.de

8. Zulassungsnummern

92677.00.00
92678.00.00
92679.00.00
92681.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
15. Dezember 2015

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
28. Januar 2020

10. Stand der Information

März 2022

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