

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Oxycodon comp - 1 A Pharma 5 mg/2,5 mg Retardtabletten
Oxycodon comp - 1 A Pharma 10 mg/5 mg Retardtabletten
Oxycodon comp - 1 A Pharma 20 mg/10 mg Retardtabletten
Oxycodon comp - 1 A Pharma 30 mg/15 mg Retardtabletten
Oxycodon comp - 1 A Pharma 40 mg/20 mg Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Oxycodon comp - 1 A Pharma 5 mg/2,5 mg

Jede Retardtablette enthält 5 mg Oxycodonhydrochlorid (Ph.Eur.) (entsprechend 4,5 mg Oxycodon) und 2,5 mg Naloxonhydrochlorid (als 2,73 mg Naloxonhydrochlorid-Dihydrat, entsprechend 2,25 mg Naloxon).

Oxycodon comp - 1 A Pharma 10 mg/5 mg

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 comp - 1 A Pharma 20 mg/10 mg

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 comp - 1 A Pharma 30 mg/15 mg

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

Oxycodon comp - 1 A Pharma 40 mg/20 mg

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 comp - 1 A Pharma 5 mg/2,5 mg

Weiß, runde, bikonvexe Retardtablette mit einem Durchmesser von 4,7 mm und einer Höhe von 2,9-3,9 mm.

Oxycodon comp - 1 A Pharma 10 mg/5 mg

Pinkfarbene, oblonge, bikonvexe Retardtablette mit einer Bruchkerbe auf beiden Seiten und 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 comp - 1 A Pharma 20 mg/10 mg

Weiß, oblonge, bikonvexe Retardtablette mit einer Bruchkerbe auf beiden Seiten und einer Länge von 11,2 mm, einer Breite von 5,2 mm und einer Höhe von 3,3-4,3 mm. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Oxycodon comp - 1 A Pharma 30 mg/15 mg

Gelbe, oblonge, bikonvexe Retardtablette mit einer Bruchkerbe auf beiden Seiten und einer Länge von 12,2 mm, einer Breite von 5,7 mm und einer Höhe von 3,3-4,3 mm. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Oxycodon comp - 1 A Pharma 40 mg/20 mg

Pinkfarbene, oblonge, bikonvexe Retardtablette mit einer Bruchkerbe auf beiden Seiten und einer Länge von 14,2 mm, einer Breite von 6,7 mm und einer 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 Opioid-Antagonist Naloxon ist enthalten, um einer Opioid-induzierten Obstipation entgegenzuwirken, indem er die Wirkung des Oxycodons an den Opioid-Rezeptoren lokal im Darm blockiert.

Oxycodon comp - 1 A Pharma wird angewendet bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die analgetische Wirksamkeit von Oxycodon comp - 1 A Pharma entspricht der von Oxycodonhydrochlorid in retardierter Form.

Die Dosis soll an die Schmerzintensität und an die individuelle Empfindlichkeit des Patienten angepasst werden. Es gelten folgende allgemeine Dosierungsempfehlungen für Oxycodon comp - 1 A Pharma:

Erwachsene

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

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

Oxycodon comp - 1 A Pharma 5 mg/2,5 mg ist für die Einstellung auf eine stabile Dosis bei Beginn der Opioid-Therapie und zur individuellen Dosisanpassung bestimmt.

Die tägliche Maximaldosis von Oxycodon comp - 1 A Pharma 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 vollständigem Absetzen der Therapie mit Oxycodon/Naloxon mit anschließendem Wechsel auf ein anderes Opioid ist mit einer Verschlechterung der Darmfunktion zu rechnen.

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

Oxycodon comp - 1 A Pharma wird in der ermittelten Dosis 2-mal 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.

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. Naloxon-Plasmaspiegel waren dabei stärker erhöht als die von Oxycodon (siehe Abschnitt 5.2). Die klinische Relevanz der relativ hohen Naloxon-Plasmaspiegel bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist noch nicht bekannt. Bei Patienten mit geringfügig beeinträchtigter Leberfunktion ist bei der Anwendung von Oxycodon/Naloxon Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung ist Oxycodon comp - 1 A Pharma kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Oxycodon comp - 1 A Pharma bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Anwendungsdauer

Oxycodon comp - 1 A Pharma soll nicht länger als unbedingt notwendig angewendet werden. Falls im Hinblick auf Art und Schwere der Erkrankung eine Langzeitbehandlung 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).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Diese Retardtabletten werden in der ermittelten Dosis 2-mal täglich nach einem festen Zeitschema eingenommen.

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

Oxycodon comp - 1 A Pharma 5 mg/2,5 mg

Oxycodon comp - 1 A Pharma muss im Ganzen mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen und darf nicht zerteilt, zerbrochen, zerkaut oder zerkleinert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Oxycodon comp - 1 A Pharma 10 mg/5 mg/- 20 mg/10 mg/- 30 mg/15 mg/- 40 mg/20 mg

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden. Oxycodon comp - 1 A Pharma muss mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen und darf 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-opioidbedingter paralytischer Ileus
- mittlere bis schwere Leberfunktionsstörung

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Atemdepression

Eine Atemdepression ist die bedeutsamste Gefährdung einer Opioid-Überdosierung. Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Oxycodon/Naloxon bei älteren oder geschwächten Patienten, bei Patienten mit opioidbedingtem paralytischen Ileus, schwerer Beeinträchtigung der Lungenfunktion, Patienten mit Schlafapnoesyndrom, Myxödem, Hypothyreose, Addisonscher Krankheit (Nebennierenrindeninsuffizienz), Intoxikationspsychose, Cholelithiasis, Prostatahypertrophie, Alkoholismus, Delirium tremens, Pankreatitis, Hypotonie, Hypertonie, vorbestehenden Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Kopfverletzungen (wegen des Risikos von Zuständen mit erhöhtem Hirndruck), Epilepsie oder Prädisposition zu Krampfanfällen.

Dieses Arzneimittel darf bei Patienten, die MAO-Hemmer oder zentral dämpfend wirkenden Medikamente einnehmen, nur mit Vorsicht angewendet werden.

Schlafbedingte Atmungsstörungen

Opiode können zu schlafbedingten Atmungsstörungen einschließlich zentraler Schlafapnoe (ZSA) und schlafbedingter Hypoxämie führen. Die Anwendung von Opioiden erhöht das ZSA-Risiko dosisabhängig. Bei Patienten mit ZSA sollte eine Senkung der Opioid-Gesamtdosis in Erwägung gezogen werden.

Risiken einer gleichzeitigen Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel

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

Leber- oder Nierenfunktionsstörung

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

Lebererkrankungen

Oxycodon kann Funktionsstörungen und Spasmen des Sphinkter Oddi verursachen, wodurch das Risiko für biliäre Störungen und Pankreatitis steigt. Daher muss Oxycodon/Naloxon bei Patienten mit Pankreatitis und Erkrankungen der Gallenwege mit Vorsicht angewendet werden.

Diarrhö

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

Langzeitbehandlung

Die Umstellung von Patienten unter Langzeitanwendung von Opioiden auf Oxycodon/Naloxon kann anfänglich Entzugssymptome auslösen. Eine besondere Beobachtung dieser Patienten kann notwendig sein.

Oxycodon comp - 1 A Pharma ist zur Entzugsbehandlung nicht geeignet.

Bei längerfristiger Anwendung kann es zur Entwicklung einer Toleranz gegenüber dem Arzneimittel kommen, sodass eine höhere Dosierung zum Erzielen des erwünschten Effektes erforderlich sein könnte. Die chronische Anwendung von Oxycodon/Naloxon kann zu physischer Abhängigkeit führen. Bei abrupter Beendigung der Therapie können Entzugssymptome auftreten. Falls die Therapie mit Oxycodon/Naloxon 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)

Eine psychische Abhängigkeit (Arzneimittelsucht) kann sich nach Gabe opioidhaltiger Analgetika wie Oxycodon/Naloxon entwickeln. Bei anamnestischem Alkohol-, Drogen- oder Arzneimittelmissbrauch ist

Oxycodon/Naloxon nur mit besonderer Vorsicht zu verordnen. Der Wirkstoff Oxycodon für sich hat, ähnlich wie andere stark wirksame Opioidrezeptoragonisten, ein Missbrauchspotenzial.

Oxycodon comp - 1 A Pharma 5 mg/2,5 mg

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

Oxycodon comp - 1 A Pharma 10 mg/5 mg/- 20 mg/10 mg/- 30 mg/15 mg/- 40 mg/20 mg

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

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

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/Naloxon einnehmen (siehe Abschnitte 4.5 und 4.7).

Alkohol

Bei gleichzeitiger Einnahme von Alkohol und Oxycodon comp - 1 A Pharma können vermehrt Nebenwirkungen von Oxycodon comp - 1 A Pharma auftreten. Die gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden.

Kinder und Jugendliche

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

Krebserkrankungen

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

Chirurgische Eingriffe

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

Missbrauch

Vor jedem Missbrauch von Oxycodon comp - 1 A Pharma durch Drogenabhängige wird dringend gewarnt.

Wenn Oxycodon/Naloxon 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).

Diese Tabletten sind nur zum Einnehmen bestimmt. 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.

Endokrines System

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

Doping

Die Anwendung des Arzneimittels Oxycodon comp - 1 A Pharma kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Eine missbräuchliche Anwendung von Oxycodon comp - 1 A Pharma zu Dopingzwecken kann die Gesundheit gefährden.

Oxycodon comp - 1 A Pharma enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) 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 Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel erhöht das Risiko von Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund einer additiven ZNS-dämpfenden Wirkung. Die Dosis und Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollten begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Zu den Arzneimitteln, die das Zentralnervensystem (ZNS) beeinflussen, zählen unter anderem andere Opioide, Gabapentinoide wie z. B. Pregabalin, Anxiolytika, Hypnotika, Sedativa (einschließlich Benzodiazepine), Antidepressiva, Neuroleptika, Antihistaminika und Antiemetika.

Die gleichzeitige Anwendung von Oxycodon und Anticholinergika oder Medikamenten mit anticholinergischer Wirkung (z. B. trizyklische Antidepressiva, Antihistaminika, Antipsychotika, Muskelrelaxantien, Arzneimittel zur Behandlung der Parkinson-Krankheit) kann zu verstärkten anticholinergen Nebenwirkungen führen.

Alkohol kann die pharmakodynamischen Effekte von Oxycodon comp - 1 A Pharma verstärken. Die gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden.

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.

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

Oxycodon wird hauptsächlich über CYP3A4-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 comp - 1 A Pharma 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 comp - 1 A Pharma 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 klinischen Daten zur Anwendung von Oxycodon/Naloxon bei Schwangeren oder unter der Geburt vor. Begrenzte klinische Daten über die Anwendung von Oxycodon während der Schwangerschaft am Menschen deuten nicht auf ein erhöhtes Risiko von angeborenen Fehlbildungen hin. Für Naloxon sind nur unzureichende klinische Daten über exponierte Schwangerschaften verfügbar. Die systemische Verfügbarkeit von Naloxon bei Frauen nach der Einnahme von Oxycodon comp - 1 A Pharma ist jedoch relativ gering (siehe Abschnitt 5.2).

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

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

Oxycodon comp - 1 A Pharma sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der Nutzen die möglichen Risiken für das ungeborene Kind oder das Neugeborene eindeutig 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 comp - 1 A Pharma jedoch sehr niedrig (siehe Abschnitt 5.2).

Ein Risiko für das gestillte Kind kann, insbesondere nach wiederholter Einnahme von Oxycodon comp - 1 A Pharma durch die stillende Mutter, nicht ausgeschlossen werden.

Während einer Behandlung mit Oxycodon comp - 1 A Pharma sollte das Stillen unterbrochen oder abgestillt 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/Naloxon hat einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Dies trifft insbesondere zu Beginn einer Therapie mit Oxycodon comp - 1 A Pharma, nach einer Dosiserhöhung oder dem Wechsel des Arzneimittels, sowie beim Zusammenwirken von Oxycodon comp - 1 A Pharma 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 comp - 1 A Pharma Benommenheit entwickeln und/oder plötzlich einschlafen, müssen darüber aufgeklärt werden, dass sie kein Auto fahren oder keine anderen Aktivitäten (z. B. Bedienen von Maschinen) ausüben dürfen, bevor derartige Anfälle und die Benommenheit nicht abgeklungen sind (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.5).

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

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.

Tabelle 1 - Nebenwirkungen bei Schmerzbehandlung

MedDRA Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeitsreaktionen		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Appetitabnahme bis zum Appetitverlust			
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	Denkstörungen, Angstzustände, Verwirrheitszustände, Depressionen, verminderte Libido, Nervosität, Unruhe	Arzneimittelabhängigkeit	euphorische Stimmung, Halluzinationen, Alpträume, Aggression
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindelgefühl, Kopfschmerz, Somnolenz	Konvulsionen ¹ , Aufmerksamkeitsstörungen, Geschmacksstörungen, Sprachstörungen, Synkope, Tremor, Lethargie		Parästhesien, Sedierung, zentrales Schlafapnoe-Syndrom
Augenerkrankungen		Sehstörungen		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Vertigo			
Herzerkrankungen		Angina pectoris ² , Palpitationen	Tachykardie	
Gefäßerkrankungen	Hitzewallungen	Blutdruckabfall, Blutdruckanstieg		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe, Rhinorrhö, Husten	Gähnen	Atemdepression
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Abdominalschmerz, Obstipation, Diarrhö, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Erbrechen, Übelkeit, Flatulenz	aufgetriebener Bauch	Zahnerkrankungen	Aufstoßen
Leber- und Gallenerkrankungen		Erhöhung leberspezifischer Enzyme, Gallenkolik		Funktionsstörung des Sphinkter Oddi
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Pruritus, Hautreaktionen, Hyperhidrosis			
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Muskelkrämpfe, Muskelzucken, Myalgie		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Harndrang		Harnretention
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				Erektionsstörungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schwächezustände (Asthenie), Ermüdung	Schmerzen im Brustkorb, Schüttelfrost, Arzneimittelentzugssyndrom, Unwohlsein, Schmerzen, periphere Ödeme, Durst		

MedDRA Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Untersuchungen		Gewichtsabnahme	Gewichtszunahme	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Verletzungen durch Unfälle		

¹ insbesondere bei Personen mit Epilepsie oder Prädisposition zu Krampfanfällen

² insbesondere bei Patienten mit vorher bestehender koronarer Herzkrankheit

Für den Wirkstoff Oxycodonhydrochlorid sind die folgenden zusätzlichen Nebenwirkungen bekannt

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

Tabelle 2 - Zusätzliche Nebenwirkungen für Oxycodonhydrochlorid

MedDRA Systemorganklasse	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)		
Erkrankungen des Nervensystems		Konzentrationsstörungen, Migräne, erhöhter Muskeltonus, unwillkürliche Muskelkontraktionen, Hypästhesie, Koordinationsstörungen		Hyperalgesie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Hörstörungen		
Gefäßerkrankungen		Vasodilatation		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dysphonie		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Schluckauf	Dysphagie, Ileus, Mundulcerationen, Stomatitis	Meläna, Zahnfleischbluten	Karies
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		Hypogonadismus		Amenorrhö

MedDRA Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Ödeme, Toleranz		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 Oxycodon/Naloxon 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 Opioid-Rezeptorantagonisten (z. B. 0,4-2 mg Naloxonhydrochlorid intravenös) angezeigt. Diese Einzeldosis muss je nach klinischer Erfordernis in 2-3-minütigen 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: Analgetika; Opiode; natürliche Opium-Alkaloide
ATC-Code: N02AA55

Wirkmechanismus

Oxycodon und Naloxon besitzen eine Affinität zu Kappa-, My- und Delta-Opioid-Rezeptoren in Gehirn, Rückenmark und peripheren Organen (z. B. Darm). Oxycodon wirkt an diesen Rezeptoren als Opioid-Rezeptoragonist und bindet an die endogenen Opioid-Rezeptoren im ZNS. Im Gegensatz dazu ist Naloxon ein reiner Antagonist an allen Opioid-Rezeptortypen.

Pharmakodynamische Wirkungen

Aufgrund des ausgeprägten First-Pass-Metabolismus liegt die Bioverfügbarkeit von Naloxon bei oraler Gabe bei $< 3 \%$, sodass eine klinisch relevante systemische Wirkung kaum zu erwarten ist. Infolge des kompetitiven Antagonismus der Opioid-Rezeptor-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.

Analgesie

In einer 12-wöchigen 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 (ohne Laxanzien) Stuhlgang in der letzten Behandlungswoche ($p < 0,0001$). Der Gebrauch von Laxanzien 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-Tumorschmerz-Patienten erzielt, in der Tagesdosierungen von 60 mg/30 mg bis 80 mg/40 mg Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid mit Oxycodonhydrochlorid-Monotherapie im gleichen Dosissbereich 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 und Noroxymorphon werden durch das Cytochrom-P450-System generiert. Chinidin reduziert die Entstehung von Oxymorphon im Menschen, ohne einen substanziellen Einfluss auf die Pharmakodynamik von Oxycodon zu haben. Der Beitrag von Metaboliten zur pharmakodynamischen Gesamtwirkung 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 Plasmahalbwertszeit ungefähr 1 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, 6 β -Naloxol und seine Glucuronide.

Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid-Kombination (Oxycodon comp - 1 A Pharma)

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 comp - 1 A Pharma sind untereinander austauschbar.

Bei Einnahme von Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid in maximaler Dosierung durch gesunde Personen 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 16-30 % höher als bei Einnahme in nüchternem Zustand. Dies ist nicht klinisch relevant, sodass Oxycodon comp - 1 A Pharma 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} konnten aufgrund 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 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 renal 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 renal Insuffizienz. Die Oxycodon $t_{1/2Z}$ stieg im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 149 %, 123 % und 142 % bei geringer, mittelstarker und starker renal 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 renal 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 renal Insuffizienz. Die Naloxon $t_{1/2Z}$ und die entsprechende AUC_{INF} konnten aufgrund 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 renal 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 renal Insuffizienz. Die Naloxon-3-Glucuronid $t_{1/2Z}$ zeigte keine signifikante Änderung bei renal Insuffizienz im Vergleich zu gesunden Probanden.

Missbrauch

Um die Retardierung der Oxycodon comp - 1 A Pharma Retardtabletten nicht zu zerstören, dürfen die Tabletten nicht zerbrochen, zerkleinert oder zerkaut werden, da dies zu einer schnelleren Wirkstofffreisetzung führt.

Oxycodon comp - 1 A Pharma 10 mg/5 mg/- 20 mg/10 mg/- 30 mg/15 mg/- 40 mg/20 mg

Die Tabletten können jedoch in gleiche Dosen geteilt werden.

Darüber hinaus verfügt Naloxon über eine langsamere Elimination bei intranasaler Gabe. Dies führt dazu, dass eine missbräuchliche Anwendung von Oxycodon comp - 1 A Pharma nicht zu den beabsichtigten missbräuchlichen Effekten führt. Im Tierexperiment konnten bei Ratten, die von Oxycodon abhängig waren, bei der intravenösen Anwendung von Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid im Verhältnis 2:1 Entzugssymptome festgestellt werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Studien mit den Einzelsubstanzen zeigten, dass Oxycodon in Dosierungen von bis zu 8 mg/kg Körpergewicht keine Auswirkung auf die Fertilität und die frühe embryonale Entwicklung bei männlichen und weiblichen Ratten hatte und keine Fehlbildungen in Ratten in Dosen bis zu 8 mg/kg und in Kaninchen in Dosen von bis zu 125 mg/kg Körpergewicht induzierte. Wurden beim Kaninchen Daten der einzelnen Feten zur statistischen Auswertung herangezogen, konnte jedoch eine dosisabhängige Zunahme an Entwicklungsvarianten beobachtet werden (erhöhte Inzidenz an 27 präsakralen Wirbeln, zusätzliche Rippenpaare). Wenn diese Parameter unter Berücksichtigung der Wurfgröße statistisch ausgewertet wurden, war nur die Inzidenz der 27 präsakralen Wirbel erhöht und dies nur in der 125 mg/kg Gruppe, einem Dosisniveau, das bei

den trächtigen Muttertieren zu schweren pharmakotoxischen Wirkungen führte. In einer Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung in Ratten war das Körpergewicht der F1 Generation bei 6 mg/kg/Tag niedriger als in der Kontrollgruppe, bei einer Dosis, bei der Körpergewicht und Nahrungsaufnahme der Muttertiere verringert waren (NOAEL 2/mg/kg Körpergewicht). Es gab weder Wirkungen auf die physischen, reflexologischen und sensorischen Entwicklungsparameter noch auf die Verhaltens- oder Reproduktionskennzahlen.

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

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

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Povidon K30
- Poly(vinylacetat)
- Natriumdodecylsulfat
- hochdisperses Siliciumdioxid
- mikrokristalline Cellulose
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]
- Poly(vinylalkohol)
- Titandioxid (E 171)
- Macrogol 3350
- Talkum

Zusätzlich für Oxycodon comp - 1 A Pharma 10 mg/5 mg/- 40 mg/20 mg

- Eisen(III)-oxid (E 172)

Zusätzlich für Oxycodon comp - 1 A Pharma 30 mg/15 mg

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

HDPE-Flaschen

Haltbarkeit nach Anbruch: 3 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Blisterpackungen

Nicht über 25 °C lagern.

HDPE-Flaschen:

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Retardtabletten sind in kindergesicherten Aluminium/PVC/PE/PVDC Blisterpackungen und einem Umkarton, oder in weißen HDPE-Flaschen mit weißem, kindergesichertem, manipulationssicherem Schraubdeckel aus PP, verpackt.

Packungsgrößen

Blisterpackungen: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 und 100 Retardtabletten

HDPE-Flaschen: 50, 100 und 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 ZULASSUNGEN

1 A Pharma GmbH

Industriestraße 18

83607 Holzkirchen

Telefon: (08024) 908-3030

E-Mail: medwiss@1apharma.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Oxycodon comp - 1 A Pharma 5 mg/2,5 mg

92667.00.00

Oxycodon comp - 1 A Pharma 10 mg/5 mg

92668.00.00

Oxycodon comp - 1 A Pharma 20 mg/10 mg

92669.00.00

Oxycodon comp - 1 A Pharma 30 mg/15 mg

92670.00.00

Oxycodon comp - 1 A Pharma 40 mg/20 mg

92671.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassungen

15. Dezember 2015

Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen

20. November 2019

10. STAND DER INFORMATION

August 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel

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