

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

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

Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl neuraxpharm 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 neuraxpharm 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 neuraxpharm 30 mg/15 mg Retardtabletten

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

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

Weiß, runde, bikonvexe Retardtablette mit einem Durchmesser von 4,7 mm und einer Höhe von 4,0 mm.

Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl neuraxpharm 10 mg/5 mg Retardtabletten

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

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl neuraxpharm 20 mg/10 mg Retardtabletten

Weiß, längliche, bikonvexe Retardtablette mit einer Bruchkerbe auf beiden Seiten, einer Länge von 11,2 mm, einer Breite von 5,2 mm und Höhe von 4,0 mm.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl neuraxpharm 30 mg/15 mg Retardtabletten

Gelbe, längliche, bikonvexe Retardtablette mit einer Bruchkerbe auf beiden Seiten, einer Länge von 12,2 mm, einer Breite von 5,7 mm und Höhe von 4,0 mm.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl neuraxpharm 40 mg/20 mg Retardtabletten

Rosafarbene, längliche, bikonvexe Retardtablette mit einer Bruchkerbe auf beiden Seiten, einer Länge von 14,2 mm, einer Breite von 6,7 mm und Höhe von 5,0 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 neuraxpharm wird angewendet bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

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

Erwachsene:

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

Niedrigere Stärken sind für die Titration auf eine stabile Dosis bei Beginn der Opioidthe-

rapie und zur individuellen Dosisanpassung verfügbar.

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

Die tägliche Maximaldosis von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl neuraxpharm beträgt 160 mg Oxycodonhydrochlorid und 80 mg Naloxonhydrochlorid. Diese Tageshöchst-dosis wird nur für Patienten empfohlen, die zuvor bereits eine Dauertherapie mit Oxycodon/Naloxon in stabiler Tagesdosis 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 von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl neuraxpharm benötigen, sollte im gleichen Zeitschema die zusätzliche Gabe von retardiertem Oxycodonhydrochlorid erwogen werden, wobei die Tagesmaximaldosis von 400 mg Oxycodonhydrochlorid zu berücksichtigen ist. Der günstige Einfluss von Naloxon auf die Darmtätigkeit kann hierbei beeinträchtigt werden.

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

Einige Patienten, die Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl neuraxpharm nach einem festen Zeitschema erhalten, benötigen schnell freisetzende Analgetika als Bedarfsmedikation zur Therapie von Durchbruchschmerzen. Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl neuraxpharm ist eine retardierte Formulierung und daher für die Behandlung von Durchbruchschmerzen nicht vorgesehen. Die Einzeldosis der Bedarfsmedikation sollte ungefähr 1/6 der entsprechenden Tagesdosis von Oxycodonhydrochlorid betragen. Wird eine Bedarfsmedikation häufiger als zweimal pro Tag benötigt, ist dies üblicherweise ein Anzeichen dafür, dass eine Dosiserhöhung von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl neuraxpharm erforderlich ist. Diese Anpassung sollte alle 1 - 2 Tage in Dosisschritten von zweimal täglich 5 mg/2,5 mg oder wenn nötig zweimal täglich 2,5 mg/1,25 mg oder 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 neuraxpharm wird in der ermittelten Dosis zweimal täglich nach einem festen Zeitschema eingenommen. Obwohl die gleichmäßige Gabe (gleiche Dosis morgens und abends) nach einem festen Zeitschema (alle 12 Stunden) für die Mehrzahl der Patienten angemessen ist, kann es für einige Patienten von Vorteil sein - in Abhängigkeit von der individuellen

Schmerzsituation - die Dosis ungleich zu verteilen. Im Allgemeinen sollte die kleinste analgetisch wirksame Dosis ausgewählt werden.

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

Für Dosen, die mit dieser Stärke nicht praktikabel sind, stehen andere Stärken dieses Arzneimittels zur Verfügung.

Ältere Patienten:

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

Patienten mit Leberfunktionsstörungen:

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

Patienten mit Nierenfunktionsstörung:

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

Kinder und Jugendliche:

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Diese Retardtabletten werden in der ermittelten Dosis zweimal täglich nach einem festen Zeitschema eingenommen.

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

Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl neuraxpharm 5 mg/2,5 mg:

Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl neuraxpharm 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 neuraxpharm 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-HCl/Naloxon-HCl neuraxpharm muss mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen und darf nicht zerbrochen, zerkaut oder zerkleinert werden.

Behandlungsziele und Beendigung der Behandlung

Vor Beginn der Behandlung mit Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl neuraxpharm sollte eine Behandlungsstrategie, wie z. B. die Behandlungsdauer und die Behandlungsziele sowie ein Plan für das Behandlungsende gemeinsam mit dem Patienten und in Übereinstimmung mit den Leitlinien zum Schmerzmanagement vereinbart werden. Während der Behandlung sollte ein häufiger Kontakt zwischen Arzt und Patient stattfinden, um die Notwendigkeit einer fortgesetzten Behandlung zu beurteilen, die Beendigung der Behandlung in Erwägung zu ziehen und die Dosis bei Bedarf anzupassen. Wenn ein Patient die Behandlung mit Oxycodon nicht mehr benötigt, kann es ratsam sein, die Dosis allmählich zu reduzieren, um das Auftreten von Entzugserscheinungen zu vermeiden. Bei fehlender adäquater Schmerzkontrolle sollte die Möglichkeit einer Hyperalgesie, einer Toleranz und einer Progression der zugrundeliegenden Erkrankung in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Anwendungsdauer

Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl neuraxpharm soll nicht länger als unbedingt notwendig angewendet werden.

Falls der Patient keine Opioid-Therapie mehr benötigt, wird die Beendigung der Behandlung durch ein Ausschleichen des Arzneimittels über etwa eine Woche empfohlen, um das Risiko einer Entzugsreaktion zu verringern (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 Patienten mit:

- stark eingeschränkter Atemfunktion
- Schlafapnoe
- gleichzeitiger Verabreichung von ZNS-Depressiva (siehe unten und Abschnitt 4.5)
- Monoaminoxidase-Hemmern (MAOIs, siehe unten und Abschnitt 4.5)
- Arzneimitteltoleranz, körperlicher Abhängigkeit und Entzug (siehe unten)
- psychischer Abhängigkeit (Sucht), Missbrauchsprofil und Vorgeschichte von Substanz- und/oder Alkoholmissbrauch (siehe unten)
- ältere oder gebrechliche Menschen
- Kopfverletzung, intrakraniellen Läsionen oder erhöhtem intrakraniell Druck, reduziertem Bewusstseinszustand unklarer Ursache
- epileptischer Erkrankung oder Veranlagung zu Krampfanfällen
- Hypotonie
- Hypertension
- Bauchspeicheldrüsenentzündung
- leichter hepatischer Beeinträchtigung
- Niereninsuffizienz
- Opioid-induziertem paralytischem Ileus
- Myxödem
- Hypothyreose
- Addison-Krankheit (Nebennierenrindeninsuffizienz)
- Prostata-Hypertrophie
- toxischer Psychose
- Alkoholsucht
- Delirium tremens
- Cholelithiasis
- vorbestehenden Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Atemdepression

Das Hauptrisiko bei Überdosierung ist die Atemdepression.

Schlafbezogene Atemstörungen

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

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

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden einschließlich Oxycodonhydrochlorid mit jeglichen Arzneimitteln mit sedierenden Eigenschaften 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-HCl/Naloxon-HCl neuraxpharm 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).

Monoaminoxidase-Hemmer (MAOIs)

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

Leber- oder Nierenfunktionsstörung

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

Diarrhoe

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

Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

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

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

Vor Beginn der Behandlung mit Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl neuraxpharm und während der Behandlung sollten die Behandlungsziele und ein Plan für die Beendigung

der Behandlung mit dem Patienten vereinbart werden (siehe Abschnitt 4.2). Vor und während der Behandlung sollte der Patient auch über die Risiken und Anzeichen einer Opioidgebrauchsstörung aufgeklärt werden. Den Patienten sollte geraten werden, sich bei Auftreten dieser Anzeichen mit Ihrem Arzt in Verbindung zu setzen.

Die Patienten müssen auf Anzeichen eines Suchtverhaltens (drug-seeking behaviour) überwacht werden (z. B. zu frühes Nachfragen nach Folge Rezepten). 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.

Abbruch der Behandlung und Entzugssyndrom

Die wiederholte Anwendung von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl neuraxpharm kann zu körperlicher Abhängigkeit führen und bei abrupter Beendigung der Therapie kann ein Entzugssyndrom 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 neuraxpharm ist zur Entzugsbehandlung nicht geeignet.

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

Patienten, die an Benommenheit und/oder Episoden plötzlichen Einschlafens leiden, dürfen keine Fahrzeuge lenken 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 neuraxpharm einnehmen (siehe Abschnitte 4.5 und 4.7).

Alkohol

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

Kinder und Jugendliche

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

Chirurgische Eingriffe

Die Gabe von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl neuraxpharm wird präoperativ und während der ersten 12 - 24 Stunden postoperativ nicht empfohlen. In Abhängigkeit von Art und Umfang des chirurgischen Eingriffs, dem gewählten Anästhesieverfahren, der sonstigen Begleitmedikation sowie vom individuellen Zustand des Patienten ist der Zeitpunkt des postoperativen Einsatzes von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl neuraxpharm nach sorgfältiger Abwägung von Nutzen und Risiko im Einzelfall festzulegen.

Missbrauch

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

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

Diese Tabletten sind ausschließlich zur oralen Anwendung 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.

Opiode, wie Oxycodonhydrochlorid, können das Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren- oder Gonaden-System beeinflussen. Sichtbare Veränderungen sind ein Anstieg des Serum-Prolaktins, eine Senkung des Plasma-Kortisols und -Testosterons. Diese Hormonveränderungen können auch klinische Symptome zur Folge haben.

Langzeitbehandlung

Bei Patienten unter Langzeit-Opioid-Behandlung kann die Umstellung auf Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl neuraxpharm zunächst Entzugserscheinungen oder Durchfall hervorrufen.

Insbesondere bei hohen Dosen kann eine Hyperalgesie auftreten, die auf eine weitere Dosissteigerung von Oxycodon nicht anspricht. Eine Oxycodon Dosisreduktion oder ein Wechsel des Opioids kann erforderlich sein.

Leber- und Gallenerkrankungen

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.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, 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 verwandten 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).

Arzneimittel, die das Zentralnervensystem dämpfen, sind unter anderem (aber nicht ausschließlich): andere Opioide, Gabapentinoide, wie Pregabalin, Anxiolytika, Hypnotika und Sedativa (einschließlich Benzodiazepine), Antidepressiva, Antipsychotika, Antihistaminika und Antiemetika.

Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl neuraxpharm muss mit Vorsicht bei Patienten verabreicht werden, die MAOIs einnehmen oder die innerhalb der letzten zwei Wochen MAOIs 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 soll bei Patienten, die diese Arzneimittel einnehmen, mit Vorsicht angewendet und die Dosierung möglicherweise reduziert werden.

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-HCl/Naloxon-HCl

neuraxpharm 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 CYP3A4 abhängige Stoffwechselwege und zum Teil über CYP2D6 abgebaut (siehe Abschnitt 5.2). Die Aktivität dieser Abbaupfade kann durch verschiedene gleichzeitig verabreichte Arzneimittel oder Nahrungsstoffe gehemmt oder induziert werden. Die Dosen von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl neuraxpharm 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 neuraxpharm 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. Die Wahrscheinlichkeit von klinisch relevanten Wechselwirkungen zwischen Paracetamol, Acetylsalicylsäure oder Naltrexon mit der Kombination von Oxycodon und Naloxon in therapeutischen Konzentrationen ist äußerst gering.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl neuraxpharm bei Schwangeren oder unter der Geburt vor. Begrenzte Daten über die Anwendung von

Oxycodon während der Schwangerschaft am Menschen deuten nicht auf ein erhöhtes Risiko von angeborenen Fehlbildungen hin. Für Naloxon sind nur unzureichende klinische Daten über exponierte Schwangerschaften verfügbar. Die systemische Verfügbarkeit von Naloxon bei Frauen nach der Einnahme von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl neuraxpharm ist jedoch relativ gering (siehe Abschnitt 5.2).

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

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

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

Stillzeit

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

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

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

Fertilität

Es liegen keine Daten der Wirkung von Oxycodon und Naloxon in Bezug auf die Fertilität vor. In Studien an Ratten zeigten sich unter der Behandlung von Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid Retardtabletten keine Auswirkungen auf die Paarung oder Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

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

Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl neuraxpharm hat einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Dies trifft insbesondere zu Beginn einer Therapie mit Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl neuraxpharm, nach einer Dosiserhöhung oder dem Wechsel des Arzneimittels, sowie beim Zusammenwirken von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl neuraxpharm mit anderen

Tabelle Nebenwirkungen:

MedDRA Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>		Überempfindlichkeitsreaktionen		
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	Appetitabnahme bis zum Appetitverlust			
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	Schlaflosigkeit	Denkstörungen, Angstzustände, Verwirrheitszustände, Depressionen, verminderte Libido, Nervosität, Ruhelosigkeit	Arzneimittelabhängigkeit (siehe Abschnitt 4.4)	Euphorische Stimmung, Halluzinationen, Alpträume, Aggression
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Schwindel, Kopfschmerz, Somnolenz	Konvulsionen ¹ , Aufmerksamkeitsstörungen, Geschmacksstörungen, Sprachstörungen, Synkope, Tremor, Lethargie		Parästhesien, Sedierung
<i>Augenerkrankungen</i>		Sehverschlechterung		
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>	Vertigo			
<i>Herzerkrankungen</i>		Angina pectoris ² , Palpitationen	Tachykardie	
<i>Gefäßerkrankungen</i>	Hitzewallungen	Blutdruckabfall, Blutdruckanstieg		
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>		Dyspnoe, Rhinorrhoe, Husten	Gähnen	Atemdepression, zentrales Schlafapnoe-Syndrom
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Abdominalschmerz, Obstipation, Diarrhoe, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Erbrechen, Übelkeit, Flatulenz	Aufgetriebener Bauch	Zahnerkrankungen	Aufstoßen
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>		Erhöhung leberspezifischer Enzyme, Gallenkolik		
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>	Pruritus, Hautreaktionen/ Hautausschlag, Hyperhidrosis			
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>		Muskelkrämpfe, Muskelzucken, Myalgie		
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>		Harndrang		Harnretention
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>				Erektionsstörungen
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	Schwächezustände (Asthenie), Ermüdung	Schmerzen im Brustkorb, Schüttelfrost, Arzneimittelentzugssyndrom, Unwohlsein, Schmerzen, periphere Ödeme, Durst		
<i>Untersuchungen</i>		Gewichtsabnahme	Gewichtszunahme	
<i>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</i>		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

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

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, Hypoästhesie, 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, Mundulzerationen, Stomatitis	Meläna, Zahnfleischbluten	Karies
Leber- und Gallenerkrankungen				Cholestase, Funktionsstörung des Sphinkter Oddi
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Trockene Haut	Urtikaria	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Dysurie			
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Hypogonadismus		Amenorrhoe
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Ödeme, Arzneimitteltoleranz		Arzneimittelentzugssyndrom bei Neugeborenen

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 einer Behandlung mit Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl neuraxpharm Benommenheit entwickeln und/oder plötzlich einschlafen, müssen darüber aufgeklärt werden, dass sie kein Auto fahren oder auch keine anderen Aktivitäten (z. B. Bedienen von Maschinen) ausüben dürfen, bevor derartige Anfälle und die Benommenheit nicht abgeklungen sind (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Ansonsten besteht die Gefahr, sich selbst oder andere Personen aufgrund der eingeschränkten Aufmerksamkeit

schwerwiegend zu verletzen oder tödlichen Risiken auszusetzen.

4.8 Nebenwirkungen

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

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabellen auf den Seiten 5 und 6.

Arzneimittelabhängigkeit

Die wiederholte Anwendung von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl neuraxpharm kann, selbst in therapeutischen Dosen, zu einer Arzneimittelabhängigkeit führen. Das Risiko für eine Arzneimittelabhängigkeit kann je nach individuellen Risikofaktoren des Patienten, Dosierung und Dauer der Opioid-Behandlung variieren (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

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

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung

Abhängig von der individuellen Anamnese kann sich eine Überdosierung von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl neuraxpharm durch Symptome äußern, die entweder durch Oxycodon (Opioidrezeptoragonist) oder durch Naloxon (Opioidrezeptorantagonist) hervorgerufen werden.

Symptome einer Oxycodonüberdosierung 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.

Toxische Leukenzephalopathie wurde bei Überdosierung von Oxycodon beobachtet. 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; Opiode; Natürliche Opium-Alkaloide

ATC-Code: N02AA55

Wirkmechanismus

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

Pharmakodynamische Wirkungen

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Bezüglich der Wirkung von Opioiden auf das endokrine System siehe Abschnitt 4.4.

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

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, 6 β -Naloxol und seine Glucuronide.

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

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 neuraxpharm 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 Bioverfüg-

barkeit 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 neuraxpharm 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 neuraxpharm nicht zu den beabsichtigten missbräuchlichen Effekten führt. Im Tierexperiment konnte bei Ratten, die von Oxycodon abhängig waren, bei der intravenösen Anwendung von Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid im Verhältnis 2 : 1 Entzugssymptome festgestellt werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Studien mit den Einzelsubstanzen zeigten, dass Oxycodon in Dosierungen von bis zu 8 mg/kg Körpergewicht keine Auswirkung auf die Fertilität und die frühe embryonale Entwicklung bei männlichen und weiblichen Ratten hatte und keine Fehlbildungen in Ratten in Dosen bis zu 8 mg/kg und in Kaninchen in Dosen von bis zu 125 mg/kg Körpergewicht induzierte. Wurden beim Kaninchen Daten der einzelnen Feten zur statistischen Auswertung herangezogen, konnte jedoch eine dosisabhängige Zunahme an Entwicklungsvarianten beobachtet werden (erhöhte Inzidenz an 27 präsakralen Wirbeln, zusätzliche Rippenpaare). Wenn diese Parameter unter Berücksichtigung der Würfgröße 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-/post-natale 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 Potential. Unter *In-vivo*-Bedingungen wurden jedoch entsprechende Befunde selbst bei toxischen Dosierungen nicht beobachtet. Die Ergebnisse zeigen, dass ein mutagenes Risiko von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl neuraxpharm beim Menschen bei therapeutischen Konzentrationen mit hinreichender Sicherheit ausgeschlossen werden kann.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

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

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

Filmüberzug

Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl neuraxpharm 5 mg/2,5 mg Retardtabletten:

Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E 171)
Macrogol
Talkum

Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl neuraxpharm 10 mg/5 mg Retardtabletten:

Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-oxid (E 172)
Macrogol
Talkum

Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl neuraxpharm 20 mg/10 mg Retardtabletten:

Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E 171)
Macrogol
Talkum

Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl neuraxpharm 30 mg/15 mg Retardtabletten:

Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)
Macrogol
Talkum

Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl neuraxpharm 40 mg/20 mg Retardtabletten:

Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-oxid (E 172)
Macrogol
Talkum

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:

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

Packungsgrößen

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

Flasche: 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

neuraxpharm
Arzneimittel GmbH
Elisabeth-Selbert-Straße 23
40764 Langenfeld
Tel. 02173 / 1060 - 0
Fax 02173 / 1060 - 333

8. ZULASSUNGSNUMMERN

92842.00.00

92843.00.00

92844.00.00

92845.00.00

92846.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassungen:
15.12.2015

Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen: 11.12.2019

10. STAND DER INFORMATION

08/2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel

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