

Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl PUREN**5 mg/2,5 mg / 10 mg/5 mg / 20 mg/10 mg / 30 mg/15 mg / 40 mg/20 mg Retardtabletten****1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL**

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG*Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl PUREN 5 mg/2,5 mg*

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Retardtablette enthält 39,4 mg Lactose (als Monohydrat) und weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium.

Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl PUREN 10 mg/5 mg

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Retardtablette enthält 50,2 mg Lactose (als Monohydrat) und weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium.

Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl PUREN 20 mg/10 mg

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Retardtablette enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium.

Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl PUREN 30 mg/15 mg

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Retardtablette enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium.

Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl PUREN 40 mg/20 mg

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Retardtablette enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl PUREN**5 mg/2,5 mg / 10 mg/5 mg / 20 mg/10 mg / 30 mg/15 mg / 40 mg/20 mg Retardtabletten****3. DARREICHUNGSFORM**

Retardtablette

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

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

Durchmesser: 7,5 mm

Dicke: 3,6 mm

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

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

Durchmesser: 7,5 mm

Dicke: 3,6 mm

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

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

Durchmesser: 6,0 mm

Dicke: 2,9 mm

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

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

Durchmesser: 7,0 mm

Dicke: 3,1 mm

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

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

Durchmesser: 7,5 mm

Dicke: 3,7 mm

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Starke Schmerzen, die nur mit Opioid-Analgetika ausreichend behandelt werden können.

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

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

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

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

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

Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl PUREN**5 mg/2,5 mg / 10 mg/5 mg / 20 mg/10 mg / 30 mg/15 mg / 40 mg/20 mg Retardtabletten***Erwachsene*

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

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

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

Die tägliche Maximaldosis von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl PUREN beträgt 160 mg Oxycodonhydrochlorid und 80 mg Naloxonhydrochlorid. Diese Tageshöchstdosis wird nur für Patienten empfohlen, die zuvor bereits eine Dauertherapie erhalten haben und nun eine höhere Dosis benötigen. Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und Patienten mit geringfügig beeinträchtigter Leberfunktion geboten, wenn eine erhöhte Dosis in Erwägung gezogen wird.

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

Nach Absetzen der Therapie mit diesen Tabletten mit anschließendem Wechsel auf ein anderes Opioid ist mit einer Verschlechterung der Darmfunktion zu rechnen.

Einige Patienten, die diese Retardtabletten nach einem festen Zeitschema erhalten, benötigen schnellfreisetzende Analgetika als Bedarfsmedikation zur Therapie von Durchbruchschmerzen. Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl PUREN 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 PUREN erforderlich ist. Diese Anpassung sollte alle 1-2 Tage in Dosisschritten von zweimal täglich 5 mg/2,5 mg oder, wenn nötig, 10 mg/5 mg Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid bis zum Erreichen einer stabilen Dosis erfolgen. Das Ziel ist eine patientenspezifische Dosierung, die bei zweimal täglicher Gabe eine adäquate Analgesie so lange ermöglicht, wie eine Schmerztherapie notwendig ist, mit so wenig Bedarfsmedikation wie möglich.

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

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

Ältere Patienten

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

Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl PUREN**5 mg/2,5 mg / 10 mg/5 mg / 20 mg/10 mg / 30 mg/15 mg / 40 mg/20 mg Retardtabletten***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 PUREN Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung ist Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl PUREN kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

In einer klinischen Studie wurde gezeigt, dass die Plasmaspiegel von Oxycodon und Naloxon bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen erhöht waren (siehe Abschnitt 5.2). 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 PUREN Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl PUREN 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 Dosierung zweimal täglich nach einem festen Zeitschema eingenommen.

Die Retardtabletten können entweder zu den Mahlzeiten oder unabhängig davon mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen werden. Die Retardtabletten müssen im Ganzen geschluckt und dürfen nicht zerteilt, zerkaut oder zerkleinert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Behandlungsziele und Beendigung der Behandlung

Vor Beginn der Behandlung mit Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl PUREN 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).

Dauer der Anwendung

Diese Retardtabletten sollen 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).

Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl PUREN**5 mg/2,5 mg / 10 mg/5 mg / 20 mg/10 mg / 30 mg/15 mg / 40 mg/20 mg Retardtabletten****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 von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl PUREN bei schwerer Beeinträchtigung der Lungenfunktion, Patienten mit Schlafapnoesyndrom, gleichzeitiger Anwendung von anderen zentraldämpfend wirkenden Arzneimitteln (siehe unten und Abschnitt 4.5), Therapie mit Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmer, siehe unten und Abschnitt 4.5), Opioid-Toleranz, physischer Abhängigkeit oder Entzugserscheinungen (siehe unten), psychischer Abhängigkeit (Arzneimittelsucht), Missbrauchsprofil und Vorgeschichte von Drogen- und/oder Alkoholmissbrauch (siehe unten), bei älteren oder geschwächten Patienten, Kopfverletzungen, Hirnverletzungen (intrakranielle Läsionen) oder erhöhtem Hirndruck, Bewusstseinsstörungen unklaren Ursprungs, Epilepsie oder Prädisposition zu Krampfanfällen, Hypotonie, Hypertonie, Pankreatitis, einer milden Beeinträchtigung der Leberfunktion, einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion, Opioid-bedingtem paralytischem Ileus, Myxödem, Hypothyreose, Addisonscher Krankheit (Nebennierenrinden-Insuffizienz), Prostatahypertrophie, Intoxikations-Psychose, Alkoholismus, Delirium tremens, Cholelithiasis, vorher bestehenden Herzkreislauferkrankungen.

Atemdepression

Eine Atemdepression ist die bedeutsamste Gefährdung einer Opioid-Überdosierung.

Schlafbezogene Atemstörungen

Opioide können schlafbezogene Atemstörungen, einschließlich zentraler Schlafapnoe und schlafbezogener Hypoxämie, verursachen. Die Anwendung von Opioiden geht mit einer dosisabhängigen Erhöhung des Risikos für eine zentrale 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 Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl PUREN und sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verschreibung mit diesen sedierenden Arzneimitteln nur bei den Patienten angebracht, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn dennoch eine gleichzeitige Verschreibung von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl PUREN zusammen mit Sedativa für notwendig erachtet wird, sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden und die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein. Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Atemdepression und Sedierung überwacht werden. In diesem Zusammenhang wird dringend empfohlen, Patienten und ihre Bezugspersonen über diese Symptome zu informieren (siehe Abschnitt 4.5).

MAO-Hemmer

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

Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl PUREN**5 mg/2,5 mg / 10 mg/5 mg / 20 mg/10 mg / 30 mg/15 mg / 40 mg/20 mg Retardtabletten**Leber- oder Nierenfunktionsstörung

Vorsicht ist auch geboten bei der Anwendung von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl PUREN 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.

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.

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 PUREN kann zu einer Opioidgebrauchsstörung (Opioid Use Disorder, OUD) führen. Eine höhere Dosis und längere Dauer der Opioidbehandlung kann das Risiko erhöhen, eine Opioidgebrauchsstörung zu entwickeln. Missbrauch oder absichtliche Falschanwendung von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl PUREN kann Überdosierung und/oder Tod zur Folge haben. Das Risiko eine Opioidgebrauchsstörung zu entwickeln, ist bei Patienten mit Substanzgebrauchsstörungen (einschließlich Alkoholgebrauchsstörung) in der persönlichen oder familiären Vorgeschichte (Eltern oder Geschwister), bei Rauchern oder bei Patienten mit anderen psychischen Störungen in der Anamnese (z. B. Major Depression, Angststörungen und Persönlichkeitsstörungen) erhöht.

Vor Beginn der Behandlung mit Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl PUREN 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 PUREN 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 PUREN ist zur Entzugsbehandlung nicht geeignet.

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

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

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

Alkohol

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

Kinder und Jugendliche

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

Krebs

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

Operationen

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

Missbrauch

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

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

Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl PUREN besteht aus einer dualen Polymer-Matrix und ist 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.

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

Endokrine Wirkungen

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

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

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

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

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

Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl PUREN 5 mg/2,5 mg und 10 mg/5 mg

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

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 Benzodiazepinen), Antidepressiva, Neuroleptika, Antihistaminika und Antiemetika.

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

Die gleichzeitige Gabe von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl PUREN 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, Diarrhoe) verursachen. Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl PUREN sollte 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 PUREN verstärken. Die gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Oxycodon und Cumarin-Derivaten sind relevante Veränderungen der Thromboplastinzeit (International Normalized 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 Abbauewege kann durch verschiedene

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

gleichzeitig verabreichte Arzneimittel oder Nahrungsbestandteile gehemmt oder induziert werden. Die Dosen von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl PUREN 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 Plasmakonzentration von Oxycodon verursachen könnte. Unter Umständen sind eine Senkung der Dosis von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl PUREN 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 einen Anstieg der Plasmakonzentrationen von Oxycodon verursachen könnte. Die gleichzeitige Verabreichung 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 in der Schwangerschaft oder unter der Geburt vor. Daten über eine begrenzte Anzahl von exponierten Schwangeren mit Oxycodon deuten nicht auf ein erhöhtes Risiko von angeborenen Fehlbildungen hin. Es liegen keine hinreichenden Daten über die Verwendung von Naloxon bei Schwangeren vor. Die systemische Verfügbarkeit von Naloxon bei Frauen nach der Einnahme von Oxycodon/Naloxon 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 haben keine teratogene oder embryotoxische Wirkung 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 PUREN sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der Nutzen das mögliche Risiko für den Fötus oder das Neugeborene eindeutig überwiegt.

Stillzeit

Oxycodon geht in die Muttermilch über. Es wurde ein Milch-Plasma-Konzentrationsverhältnis von 3,4 : 1 gemessen und es ist daher möglich, dass beim gestillten Kind Oxycodon-Effekte auftreten. Es ist nicht bekannt, ob Naloxon ebenfalls in die Muttermilch übergeht. Systemische Naloxonspiegel sind nach Gabe von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl PUREN jedoch sehr niedrig (siehe Abschnitt 5.2). Ein Risiko für das gestillte Kind kann insbesondere nach wiederholter Einnahme von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl PUREN durch die stillende Mutter nicht ausgeschlossen werden.

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

Während einer Behandlung mit Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl PUREN sollte das Stillen unterbrochen oder abgestellt werden.

Fertilität

Es liegen keine ausreichenden Daten der Wirkung von Oxycodon und Naloxon in Bezug auf die Fertilität beim Menschen vor. In Studien an Ratten zeigten sich unter der Behandlung von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl PUREN keine Auswirkungen auf die Paarung und Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

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

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

Patienten, die unter Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl PUREN 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 Abschnitte 4.4 und 4.5). Andernfalls besteht die Gefahr, sich selbst oder Andere aufgrund der eingeschränkten Vigilanz schwerwiegend zu verletzen oder tödlichen Risiken auszusetzen.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen werden nachfolgend in zwei Abschnitten getrennt nach Schmerzbehandlung und 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.

Nebenwirkungen bei Schmerzbehandlung*Erkrankungen des Immunsystems*

Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Appetitabnahme bis zum Appetitverlust

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Schlaflosigkeit

Gelegentlich: Unruhe, Denkstörungen, Angst, Verwirrheitszustände, Depressionen, verminderte Libido, Nervosität

Selten: Arzneimittelabhängigkeit (siehe Abschnitt 4.4)

Nicht bekannt: euphorische Stimmung, Halluzinationen, Alpträume, Aggression

Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl PUREN

5 mg/2,5 mg / 10 mg/5 mg / 20 mg/10 mg / 30 mg/15 mg / 40 mg/20 mg Retardtabletten



Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schwindelgefühl, Kopfschmerz, Somnolenz

Gelegentlich: Konvulsionen (insbesondere bei Personen mit Epilepsie oder Prädisposition zu Krampfanfällen), Aufmerksamkeitsstörungen, Geschmacksstörungen, Sprachstörungen, Synkope, Tremor, Lethargie

Nicht bekannt: Parästhesien, Sedierung

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Sehstörungen

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Häufig: Vertigo

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Angina Pectoris, insbesondere bei Patienten mit vorher bestehender koronarer Herzkrankheit; Palpitationen

Selten: Tachykardie

Gefäßerkrankungen

Häufig: Hitzewallungen

Gelegentlich: Blutdruckabfall, Blutdruckanstieg

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Dyspnoe, Rhinorrhoe, Husten

Selten: Gähnen

Nicht bekannt: Atemdepression, Zentrales Schlafapnoe-Syndrom

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Abdominalschmerz, Obstipation, Diarrhoe, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Erbrechen, Übelkeit, Flatulenz

Gelegentlich: aufgetriebener Bauch

Selten: Zahnerkrankungen

Nicht bekannt: Aufstoßen

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Erhöhung leberspezifischer Enzyme, Gallenkolik

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Pruritus, Hautreaktionen/Hautausschlag, Hyperhidrosis

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Gelegentlich: Muskelkrämpfe, Muskelzucken, Myalgie

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Harndrang

Nicht bekannt: Harnretention

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Nicht bekannt: Erektionsstörungen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Schwächezustände (Asthenie), Ermüdung

Gelegentlich: Arzneimittelentzugssyndrom, Brustkorbschmerz, Schüttelfrost, Unwohlsein, Schmerzen, periphere Ödeme, Durst

Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl PUREN

5 mg/2,5 mg / 10 mg/5 mg / 20 mg/10 mg / 30 mg/15 mg / 40 mg/20 mg Retardtabletten



Untersuchungen

Gelegentlich: Gewichtsabnahme

Selten: Gewichtszunahme

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

Gelegentlich: Verletzungen durch Unfälle

Für den Wirkstoff Oxycodonhydrochlorid sind die folgenden zusätzlichen Nebenwirkungen bekannt:

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

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Selten: Herpes Simplex

Erkrankungen des Immunsystems

Nicht bekannt: Anaphylaktische Reaktionen

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: Dehydratation

Selten: Appetitsteigerung

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Stimmungs- und Persönlichkeitsveränderungen, verminderte Aktivität, psychomotorische Hyperaktivität

Gelegentlich: Agitiertheit, Wahrnehmungsstörungen (z. B. Derealisation)

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich: Konzentrationsstörungen, Migräne, erhöhter Muskeltonus, unwillkürliche Muskelkontraktionen, Hypoästhesie, Koordinationsstörungen

Nicht bekannt: Hyperalgesie

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Hörstörungen

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Vasodilatation

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Dysphonie

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Schluckauf

Gelegentlich: Dysphagie, Ileus, Mundulzerationen, Stomatitis

Selten: Melaena, Zahnfleischbluten

Nicht bekannt: Karies

Leber- und Gallenerkrankungen

Nicht bekannt: Cholestase, Funktionsstörung des Sphinkter Oddi

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: trockene Haut

Selten: Urtikaria

Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl PUREN**5 mg/2,5 mg / 10 mg/5 mg / 20 mg/10 mg / 30 mg/15 mg / 40 mg/20 mg Retardtabletten***Erkrankungen der Nieren und Harnwege*

Häufig: Dysurie

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: Hypogonadismus

Nicht bekannt: Amenorrhoe

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Ödeme, Toleranz

Nicht bekannt: Arzneimittelentzugssyndrom bei Neugeborenen

Arzneimittelabhängigkeit

Die wiederholte Anwendung von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl PUREN 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 Opioidbehandlung 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 ÜberdosierungSymptome einer Überdosierung

Abhängig von der individuellen Anamnese kann sich eine Überdosierung von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl PUREN 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.

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

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

Kreislaufschocks angewendet werden. Bei Herzstillstand oder Arrhythmien kann eine Herzdruckmassage oder Defibrillation angezeigt sein. Falls erforderlich, sollte eine assistierte Beatmung sowie Aufrechterhaltung des Wasser- und Elektrolythaushaltes erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetika; Opioide; natürliche Opiumalkaloide

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 Opioid-Rezeptoren im ZNS. Im Gegensatz dazu ist Naloxon ein reiner Antagonist an allen Opioidrezeptortypen.

Pharmakodynamische Wirkungen

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

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

Analgesie

In einer 12-wöchigen kontrollierten, verblindeten Parallelgruppenstudie mit 322 Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation hatten Patienten, die mit Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid Retardtabletten 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-Tumorschmerz-Patienten erzielt, die vergleichbare Tagesdosierungen von 60 mg/30 mg bis 80 mg/40 mg Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid Retardtabletten bzw. 60 mg bis 80 mg Oxycodonhydrochlorid Retardtabletten (Monotherapie) erhalten haben.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Oxycodonhydrochlorid

Resorption

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

Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl PUREN**5 mg/2,5 mg / 10 mg/5 mg / 20 mg/10 mg / 30 mg/15 mg / 40 mg/20 mg Retardtabletten**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 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 substantiellen Einfluss auf die Pharmakodynamik von Oxycodon zu haben. Der Beitrag von Metaboliten zur Wirkung ist vernachlässigbar.

Elimination

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

NaloxonhydrochloridResorption

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, 6ß-Naloxol und seine Glucuronide.

Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid-KombinationPharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

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

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

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

Im Allgemeinen waren die maximale Plasmakonzentration ($C_{\max}$) und die Bioverfügbarkeit von Oxycodon bei Einnahme nach einem fettreichen Frühstück im Durchschnitt um 16 bis 30% höher als bei Einnahme in nüchternem Zustand. Dies ist nicht klinisch relevant, so dass Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl PUREN Retardtabletten entweder während einer Mahlzeit 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 Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl PUREN mit anderen Substanzen nicht zu erwarten ist.

Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl PUREN**5 mg/2,5 mg / 10 mg/5 mg / 20 mg/10 mg / 30 mg/15 mg / 40 mg/20 mg Retardtabletten**Ältere Patienten*Oxycodon*

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

Naloxon

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

Naloxon-3-Glucuronid

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

Patienten mit Leberfunktionsstörungen*Oxycodon*

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

Naloxon

Die Naloxon AUC_τ stieg im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 411% (90% C.I.: 152, 1112), 11518% (90% C.I.: 4259, 31149) und 10666% (90% C.I.: 3944, 28847) bei geringer, mittelstarker und starker hepatischer Insuffizienz. Die Naloxon C_{max} stieg im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 193% (90% C.I.: 115, 324), 5292% (90% C.I.: 3148, 8896) und 5252% (90% C.I.: 3124, 8830) 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_τ Werten.

Naloxon-3-Glucuronid

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

Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl PUREN**5 mg/2,5 mg / 10 mg/5 mg / 20 mg/10 mg / 30 mg/15 mg / 40 mg/20 mg Retardtabletten**Patienten mit Nierenfunktionsstörungen*Oxycodon*

Die Oxycodon AUC_{INF} stieg im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 153% (90% C.I.: 130, 182), 166% (90% C.I.: 140, 196) und 224% (90% C.I.: 190, 266) bei geringer, mittelstarker und starker renal Insuffizienz. Die Oxycodon C_{max} stieg im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 110% (90% C.I.: 94, 129), 135% (90% C.I.: 115, 159) und 167% (90% C.I.: 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_τ stieg im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 2850% (90% C.I.: 369, 22042), 3910% (90% C.I.: 506, 30243) und 7612% (90% C.I.: 984, 58871) bei geringer, mittelstarker und starker renal Insuffizienz. Die Naloxon C_{max} stieg im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 1076% (90% C.I.: 154, 7502), 858% (90% C.I.: 123, 5981) und 1675% (90% C.I.: 240, 11676) 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 Bioverfügbarkeit für Naloxon beruht daher auf AUC_τ 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% C.I.: 148, 327), 370% (90% C.I.: 249, 550) und 525% (90% C.I.: 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% C.I.: 110, 197), 202% (90% C.I.: 151, 271) und 239% (90% C.I.: 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 von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl PUREN nicht zu zerstören, dürfen die Retardtabletten nicht zerteilt, zerrieben oder zerkaut 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 PUREN 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 reproduktionstoxikologischen Daten zur Kombination von Oxycodon mit Naloxon.

Studien mit den Einzelsubstanzen zeigten, dass Oxycodon keine Auswirkung auf die Fertilität und die frühe embryonale Entwicklung in Dosierungen von bis zu 8 mg/kg Körpergewicht bei männlichen und weiblichen Ratten sowie in Dosierungen von bis zu 125 mg/kg Körpergewicht beim Kaninchen hat. Wurden beim Kaninchen Daten der einzelnen Feten zur statistischen Auswertung herangezogen, konnte eine dosisabhängige Zunahme an Entwicklungsstörungen beobachtet werden (Zunahme der Inzidenz an 27 Rumpfwirbeln oder zusätzlichen Rippenpaaren). Wurden die gesamten Würfe der statistischen Auswertung dieser Parameter zugrunde gelegt war nur die Inzidenz der 27 Rumpfwirbel in der 125 mg/kg Gruppe erhöht, eine Dosierung, die schwere toxische Wirkung in den tragenden Muttertieren zeigte. In einer Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung in Ratten war das

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

Körpergewicht der F1-Generation in der 6 mg/kg/Tag-Gruppe niedriger als in der Kontrollgruppe, bei einer Dosis, die Gewicht und Nahrungseinnahme der Muttertiere reduzierte (NOAEL 2 mg/kg Körpergewicht). Es gab weder Wirkungen auf die physischen, reflexologischen und sensorischen Entwicklungsparameter, noch auf die Verhaltens- oder Reproduktionskennzahlen.

In Standardstudien zur Reproduktionstoxizität war Naloxon nach oraler Gabe auch bei hohen Dosen weder teratogen noch embryo-/fetotoxisch und beeinflusste nicht die peri-/postnatale Entwicklung. 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 bewirkte (z. B. Gewichtsverlust, Krämpfe). In überlebenden Jungtieren wurde jedoch keine Auswirkung auf Entwicklung oder Verhalten festgestellt.

Langzeitstudien zur Kanzerogenität mit einer Kombination von Oxycodon und Naloxon wurden nicht durchgeführt. Die Kanzerogenität wurde in einer 2-jährigen Studie mit oraler Sondenapplikation an Sprague-Dawley-Ratten untersucht. Es wurde keine Oxycodon-erhöhte Inzidenz von Tumoren bei männlichen und weiblichen Ratten bei Dosen bis zu 6 mg/kg/Tag beobachtet. Die Dosierung wurde durch die pharmakologische Opioid-Wirkung von Oxycodon begrenzt. Eine 24-monatige orale Kanzerogenitätsstudie mit Naloxon in Dosierungen bis zu 100 mg/kg/Tag in Ratten und eine 6-monatige Kanzerogenitätsstudie an TgrasH2-Mäusen in Dosierungen bis zu 200 mg/kg/Tag zeigten, dass Naloxon unter diesen Bedingungen nicht kanzerogen ist.

Die einzelnen Wirkstoffe Oxycodon und Naloxon zeigten in *in vitro*-Untersuchungen ein klastogenes Potenzial. Unter *in vivo*-Bedingungen wurden jedoch entsprechende Befunde selbst bei toxischen Dosierungen nicht beobachtet. Aufgrund der Ergebnisse sind mutagene Wirkungen von Oxycodon und Naloxon beim Menschen nach therapeutischer Anwendung hinreichend sicher auszuschließen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Poly(vinylacetat) / Povidon, enthält:

Poly(vinylacetat)

Povidon K 30

Natriumdodecylsulfat

Hochdisperses Siliciumdioxid

Poly(vinylacetat)-Dispersion 30 %, enthält:

Poly(vinylacetat)

Povidon K30

Natriumdodecylsulfat

Lactose-Monohydrat (*Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl PUREN 5 mg/2,5 mg und 10 mg/5 mg*)

Mikrokristalline Cellulose

Hochdisperses Siliciumdioxid

Magnesiumstearat (Ph. Eur) [pflanzlich]

Filmüberzug

Poly(vinylalkohol)

Macrogol 3350

Titandioxid (E 171)

Talkum

Brillantblau-FCF-Aluminiumsalz (E 133 Al) (*Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl PUREN 5 mg/2,5 mg*)

Eisen(III)-oxid (E 172) (*Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl PUREN 20 mg/10 mg und 30 mg/15 mg*)

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172) (*Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl PUREN 30 mg/15 mg und 40 mg/20 mg*)

Eisen(II,III)-oxid (E 172) (*Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl PUREN 30 mg/15 mg*)

Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl PUREN

5 mg/2,5 mg / 10 mg/5 mg / 20 mg/10 mg / 30 mg/15 mg / 40 mg/20 mg Retardtabletten



6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

PUREN Pharma GmbH & Co. KG
Willy-Brandt-Allee 2
81829 München
Telefon: 089/558909 – 0
Telefax: 089/558909 – 240

8. ZULASSUNGSNUMMERN

96720.00.00
96721.00.00
96722.00.00
96723.00.00
96724.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassungen: 21.08.2018
Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen: 05.01.2023

10. STAND DER INFORMATION

06.2024

Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl PUREN

5 mg/2,5 mg / 10 mg/5 mg / 20 mg/10 mg / 30 mg/15 mg / 40 mg/20 mg Retardtabletten



11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel