

Fachinformation

1. Bezeichnung der Arzneimittel

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

Oxycodon/Naloxon Heumann 10 mg/5 mg Retardtabletten

Oxycodon/Naloxon Heumann 20 mg/10 mg Retardtabletten

Oxycodon/Naloxon Heumann 30 mg/15 mg Retardtabletten

Oxycodon/Naloxon Heumann 40 mg/20 mg Retardtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

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

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

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

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

Oxycodon/Naloxon Heumann 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 3,0 – 4,0 mm.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Oxycodon/Naloxon Heumann 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 3,3 – 4,3 mm.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Oxycodon/Naloxon Heumann 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 3,3 – 4,3 mm.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Oxycodon/Naloxon Heumann 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 3,6 – 4,6 mm.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

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

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

Oxycodon/Naloxon Heumann wird angewendet bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Analgesie

Die analgetische Wirksamkeit von Oxycodon/Naloxon Heumann 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/Naloxon Heumann:

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 Opioid-Bedarfs die Therapie mit Oxycodon/Naloxon Heumann in einer höheren Dosis beginnen.

Die tägliche Maximaldosis von Oxycodon/Naloxon Heumann 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 von Oxycodon/Naloxon Heumann 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/Naloxon Heumann mit anschließendem Wechsel auf ein anderes Opioid ist mit einer Verschlechterung der Darmfunktion zu rechnen.

Einige Patienten, die Oxycodon/Naloxon Heumann nach einem festen Zeitschema erhalten, benötigen schnell freisetzende Analgetika als Bedarfsmedikation zur Therapie von Durchbruchschmerzen. Oxycodon/Naloxon Heumann 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/Naloxon Heumann 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/Naloxon Heumann Retardtabletten

Oxycodon/Naloxon Heumann 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.

Sofern nicht anders verschrieben, sollte Oxycodon/Naloxon Heumann wie folgt verabreicht werden:

Erwachsene

Die übliche Initialdosis beträgt 5 mg/2,5 mg Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid alle 12 Stunden.

Wenn höhere Dosen erforderlich sind, wird empfohlen, die Dosis in wöchentlichen Schritten zu erhöhen. Die mittlere Tagesdosis in der Pivot-Studie betrug 20 mg/10 mg Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid. Manche Patienten können von höheren Tagesdosen von maximal 60 mg/30 mg Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid profitieren.

Oxycodon/Naloxon Heumann wird in der festgelegten Dosis zweimal täglich in festen Zeitabständen eingenommen. Während eine symmetrische Verabreichung (dieselbe Dosis morgens und abends) in festen Zeitabständen (alle 12 Stunden) für die Mehrzahl der Patienten angemessen ist, profitieren manche Patienten – je nach individueller Situation – unter Umständen von einem asymmetrischen, auf den Patienten individuell zugeschnittenen Dosierungsschema.

Ältere Patienten

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

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

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

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

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

Oxycodon/Naloxon Heumann Retardtabletten

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Oxycodon/Naloxon Heumann bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sind 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/Naloxon Heumann 5 mg/2,5 mg Retardtabletten

Oxycodon/Naloxon Heumann muss im Ganzen mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen und darf nicht zerteilt, zerbrochen, zerkaut oder zerkleinert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Oxycodon/Naloxon Heumann 10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg, 30 mg/15 mg und 40 mg/20 mg Retardtabletten

Die Retardtabletten können in gleiche Dosen geteilt werden. Oxycodon/Naloxon Heumann muss mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen und darf nicht zerbrochen, zerkaut oder zerkleinert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Behandlungsziele und Beendigung der Behandlung

Vor Beginn der Behandlung mit Oxycodon/Naloxon Heumann 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).

Behandlungsdauer

Oxycodon/Naloxon Heumann 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 von Oxycodon/Naloxon Heumann bei schwerer Beeinträchtigung der Lungenfunktion, Patienten mit Schlafapnoe-Syndrom, 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 Entzugerscheinungen (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 Opioid-Gesamtdosis in Betracht gezogen werden.

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

Die gleichzeitige Anwendung von Oxycodon/Naloxon Heumann und sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder vergleichbaren 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/Naloxon Heumann 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/Naloxon Heumann muss mit Vorsicht bei Patienten verabreicht werden, die MAO-Hemmer einnehmen, oder die innerhalb der letzten zwei Wochen MAO-Hemmer erhalten haben.

Leber- oder Nierenfunktionsstörung

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

Diarrhö

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

Opioid-Gebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

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

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

Vor Beginn der Behandlung mit Oxycodon/Naloxon Heumann 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 Opioid-Gebrauchsstörung 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 Folgerezepten). Hierzu gehört auch die Überprüfung der gleichzeitigen Anwendung von Opioiden und psychoaktiven Arzneimitteln (wie Benzodiazepinen). Bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Opioid-Gebrauchsstörung sollte die Konsultation eines Suchtspezialisten in Betracht gezogen werden.

Abbruch der Behandlung und Entzugssyndrom

Die wiederholte Anwendung von Oxycodon/Naloxon Heumann 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/Naloxon Heumann ist zur Entzugsbehandlung nicht geeignet.

Oxycodon/Naloxon Heumann Retardtabletten

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 kein Fahrzeug fahren oder Maschinen bedienen. Eine Dosisreduktion oder eine Beendigung der Therapie kann erwogen werden. Aufgrund möglicher additiver Wirkungen ist Vorsicht geboten, wenn Patienten andere sedierende Arzneimittel in Kombination mit Oxycodon/Naloxon Heumann einnehmen (siehe Abschnitte 4.5 und 4.7).

Alkohol

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

Kinder und Jugendliche

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

Krebserkrankungen

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

Chirurgische Eingriffe

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

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

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

Oxycodon/Naloxon Heumann ist 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, potentiell letalen Nebenwirkungen führen.

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

Endokrines System

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

Langzeitbehandlung

Bei Patienten, die sich in einer Langzeitbehandlung mit Opioiden befinden, kann die Umstellung auf Oxycodon/Naloxon Heumann zunächst Entzugerscheinungen oder Durchfall auslösen.

Hyperalgesie

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

Doping

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

Oxycodon/Naloxon Heumann enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Sedativa wie Benzodiazepine oder vergleichbare Arzneimittel

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

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

Die gleichzeitige Gabe von Oxycodon und Arzneimitteln mit serotonerger Wirkung, wie z. B. selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI), kann ein Serotonin-Syndrom verursachen. Die Symptome eines Serotonin-Syndroms können unter anderem Veränderungen des Gemütszustands (z. B. Agitiertheit, Halluzinationen, Koma),

autonome Instabilität (z. B. Tachykardie, labiler Blutdruck, Hyperthermie), neuromuskuläre Störungen (z. B. Hyperreflexie, Koordinationsmangel, Rigidität) und/oder den Gastrointestinaltrakt betreffende Symptome (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö) verursachen. Oxycodon sollte bei Patienten, die diese Arzneimittel einnehmen, mit Vorsicht angewendet und die Dosierung möglicherweise reduziert werden.

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/Naloxon Heumann 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 Abbauewege kann durch verschiedene gleichzeitig verabreichte Arzneimittel oder Nahrungsstoffe gehemmt oder induziert werden. Die Dosen von Oxycodon/Naloxon Heumann 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/Naloxon Heumann und eine daran anschließende erneute Titration erforderlich.

CYP3A4-Induktoren wie z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin und Johanniskraut können den Abbau von Oxycodon beschleunigen und die Clearance des Wirkstoffs erhöhen, was zu einer Abnahme der Plasmakonzentrationen von Oxycodon führt. Vorsicht ist geboten, und unter Umständen ist eine zusätzliche Titration erforderlich, um eine angemessene Symptomkontrolle zu erzielen.

Theoretisch können Arzneimittel mit hemmender Wirkung auf die Aktivität von CYP2D6, wie z. B. Paroxetin, Fluoxetin und Chinidin, zu einer verminderten Clearance von Oxycodon führen, was zu einem Anstieg der Plasmakonzentrationen von Oxycodon führen könnte. Die gleichzeitige Gabe zusammen mit CYP2D6-Inhibitoren hatte keine bedeutenden Auswirkungen auf die Elimination von Oxycodon und gleichermaßen keinen Einfluss auf die pharmakodynamischen Wirkungen von Oxycodon.

In-vitro-Studien zur Metabolisierung zeigten, dass keine klinisch relevanten Wechselwirkungen zwischen Oxycodon und Naloxon zu erwarten sind. In therapeutischen Konzentrationen ist die Wahrscheinlichkeit für klinisch relevante Wechselwirkungen von Paracetamol, Acetylsalicylsäure oder Naltrexon mit der Kombination von Oxycodon und Naloxon äußerst gering.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von Oxycodon/Naloxon Heumann 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 Heumann 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/Naloxon Heumann sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der Nutzen das mögliche Risiko für den Fetus 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 Naloxon-Spiegel sind nach Gabe von Oxycodon/Naloxon Heumann jedoch sehr niedrig (siehe Abschnitt 5.2).

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

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

Patienten, die unter Oxycodon/Naloxon Heumann Benommenheit entwickeln und/oder plötzlich einschlafen, müssen darüber aufgeklärt werden, dass sie kein Fahrzeug führen 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,

Oxycodon/Naloxon Heumann Retardtabletten

sich selbst oder Andere aufgrund der eingeschränkten Vigilanz schwerwiegend zu verletzen oder tödlichen Risiken auszusetzen.

4.8 Nebenwirkungen

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

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig	$\geq 1/10$
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

MedDRA System- organklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeitsreaktionen			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Appetitabnahme bis zum Appetitverlust				
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	Unruhe Denkstörungen Angstzustände Verwirrheitszustände Depressionen verminderte Libido Nervosität	Arzneimittelabhängigkeit (siehe Abschnitt 4.4)		Euphorische Stimmung Halluzinationen Alpträume Aggression
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindelgefühl Kopfschmerz Somnolenz	Konvulsionen ¹ Aufmerksamkeitsstörungen Geschmacksstörungen Sprachstörungen Synkope Tremor Lethargie			Parästhesien Sedierung

Oxycodon/Naloxon Heumann Retardtabletten

MedDRA System- organklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Augenerkrankungen		Sehstörungen			
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Vertigo				
Herzerkrankungen		Angina Pectoris ² Palpitationen	Tachykardie		
Gefäßerkrankungen	Hitzewallungen	Blutdruckabfall Blutdruckanstieg			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe Rhinorrhoe Husten	Gähnen		Atemdepression Zentrales Schlaf- apnoe-Syndrom
Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts	Abdominalschmerz Obstipation Diarrhö Mundtrockenheit Dyspepsie Erbrechen Übelkeit Flatulenz	Aufgetriebener Bauch	Zahnerkrankungen		Aufstoßen
Leber- und Gallen- erkrankungen		Erhöhung leber- spezifischer En- zyme Gallenkolik			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Pruritus Hautreaktionen/ Hautausschlag Hyperhidrosis				
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Muskelkrämpfe Muskelzucken Myalgie			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Harndrang			Harnretention
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse					Erektionsstörungen

Oxycodon/Naloxon Heumann Retardtabletten

MedDRA System- organklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schwächezustän- de (Asthenie) Ermüdung	Arzneimittelent- zugssyndrom Schmerzen im Brustkorb Schüttelfrost Unwohlsein Schmerzen Periphere Ödeme Durst			
Untersuchungen		Gewichtsabnahme	Gewichtszunahme		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplika- tionen		Verletzungen durch Unfälle			

¹ insbesondere bei Personen mit Epilepsie oder Prädisposition zu Krampfanfällen

² insbesondere bei Patienten mit vorher bestehender koronarer Herzkrankheit

Für den Wirkstoff Oxycodonhydrochlorid sind die folgenden zusätzlichen Nebenwirkungen bekannt

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

MedDRA System- organklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Herpes simplex		
Erkrankungen des Immunsystems					Anaphylaktische Reaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen		Dehydratation	Appetitsteigerung		
Psychiatrische Erkrankungen	Stimmungs- und Persönlichkeitsver- änderungen Verminderte Aktivität Psychomotorische Hyperaktivität	Agitiertheit Wahrnehmungs- störungen (z. B. Derealisation)			

Oxycodon/Naloxon Heumann Retardtabletten

MedDRA System- organklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems		Konzentrations- störungen Migräne Erhöhter Muskeltonus Unwillkürliche Muskelkontrak- tionen Hypoästhesie Koordinations- störungen			Hyperalgesie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Hörstörungen			
Gefäßerkrankun- gen		Vasodilatation			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dysphonie			
Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts	Schluckauf	Dysphagie Ileus Mundulcerationen Stomatitis	Meläna Zahnfleischbluten		Karies
Leber- und Gallen- erkrankungen					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 Toleranz			Arzneimittelent- zugssyndrom bei Neugeborenen

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Arzneimittelabhängigkeit

Die wiederholte Anwendung von Oxycodon/Naloxon Heumann 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, 53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung

Abhängig von der individuellen Anamnese kann sich eine Überdosierung von Oxycodon/Naloxon Heumann durch Symptome äußern, die entweder durch Oxycodon (Opioidrezeptor-Agonist) oder durch Naloxon (Opioidrezeptor-Antagonist) hervorgerufen werden.

Symptome einer Oxycodon-Überdosierung sind Miosis, Atemdepression, Somnolenz bis hin zum Stupor, 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 Opioidrezeptor-Antagonisten (z. B. 0,4 – 2 mg Naloxonhydrochlorid intravenös) angezeigt. Diese Einzeldosis muss je nach klinischem 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 Dextrose-Lösung (entsprechend 0,004 mg Naloxon/ml) ist möglich. Dabei soll die Infusionsgeschwindigkeit auf die zuvor verabreichten Bolus-Dosierungen und die Reaktion des Patienten abgestimmt sein.

Eine Magenspülung kann in Erwägung gezogen werden.

Unterstützende Maßnahmen (künstliche Beatmung, Sauerstoffzufuhr, Gabe von Vasopressoren und Infusionstherapie) sollten, falls erforderlich, in der Behandlung eines begleitend auftretenden Kreislaufschocks angewendet werden. Bei Herzstillstand oder Arrhythmien kann eine Herzdruckmassage oder Defibrillation angezeigt sein. Falls erforderlich, sollte eine assistierende Beatmung sowie Aufrechterhaltung des Wasser- und Elektrolythaushaltes erfolgen.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nervensystem, Analgetika, Opioide, Natürliche Opium-Alkaloide, ATC-Code: N02AA55

Wirkmechanismus

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

Pharmakodynamische Wirkungen

Aufgrund des ausgeprägten First-pass-Metabolismus liegt die Bioverfügbarkeit von Naloxon bei oraler Gabe bei < 3 %, sodass eine klinisch relevante systemische Wirkung kaum zu erwarten ist. Infolge des kompetitiven Antagonismus der 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 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, 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/Naloxon Heumann 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, 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/Naloxon Heumann)

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/Naloxon Heumann 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, sodass 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} konnten aufgrund einer ungenügenden Datenlage nicht errechnet werden. Der Vergleich der Bioverfügbarkeiten für Naloxon beruht daher auf AUC_t-Werten.

Naloxon-3-Glucuronid

Die Naloxon-3-Glucuronid-AUC_{INF} stieg im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 157 % (90 % KI: 89, 279), 128 % (90 % KI: 72, 227) und 125 % (90 % KI: 71, 222) bei geringer, mittelstarker und starker hepatischer Insuffizienz. Die Naloxon-3-Glucuronid-C_{max} stieg im Vergleich zu gesunden Probanden durchschnittlich bei geringer hepatischer Insuffizienz auf 141 % (90 % KI: 100, 197), bei mittelstarker hepatischer Insuffizienz auf durchschnittlich 118 % (90 % KI: 84, 166) und sank

bei starker hepatischer Insuffizienz auf durchschnittlich 98 % (90 % KI: 70, 137). Die Naloxon-3-Glucuronid- $t_{1/2Z}$ stieg im Vergleich zu gesunden Probanden durchschnittlich bei geringer hepatischer Insuffizienz auf 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} konnten aufgrund einer ungenügenden Datenlage nicht errechnet werden. Der Vergleich der Bioverfügbarkeiten für Naloxon beruht daher auf AUC_t-Werten. Die Quotienten wurden möglicherweise dadurch beeinflusst, dass die Naloxon-Plasmaspiegel 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/Naloxon Heumann 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/Naloxon Heumann 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 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 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. 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 Potential. Unter *In-vivo*-Bedingungen wurden jedoch entsprechende Befunde selbst bei toxischen Dosierungen nicht beobachtet. Aufgrund der Ergebnisse sind mutagene Wirkungen von Oxycodon/Naloxon Heumann beim Menschen nach therapeutischer Anwendung hinreichend sicher auszuschließen.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Povidon K30

Poly(vinylacetat)

Natriumdodecylsulfat

Oxycodon/Naloxon Heumann Retardtabletten

Hochdisperses Siliciumdioxid
Mikrokristalline Cellulose
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug

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

Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E 171)
Macrogol 3350
Talkum

Oxycodon/Naloxon Heumann 10 mg/5 mg Retardtabletten

Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E 171)
Macrogol 3350
Talkum
Eisen(III)-oxid (E 172)

Oxycodon/Naloxon Heumann 20 mg/10 mg Retardtabletten

Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E 171)
Macrogol 3350
Talkum

Oxycodon/Naloxon Heumann 30 mg/15 mg Retardtabletten

Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E 171)
Macrogol 3350
Talkum
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)

Oxycodon/Naloxon Heumann 40 mg/20 mg Retardtabletten

Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E 171)
Macrogol 3350
Talkum
Eisen(III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Blisterpackung

3 Jahre

Oxycodon/Naloxon Heumann Retardtabletten

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

Kindersichere PVC/PE/PVdC//Al-Blisterpackungen.

Flaschen

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

Packungsgrößen

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

Flasche: 50, 100 Retardtabletten

Klinikpackung: 250 Retardtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. Inhaber der Zulassungen

HEUMANN PHARMA

GmbH & Co. Generica KG

Südwestpark 50

90449 Nürnberg

E-Mail: info@heumann.de

Mitvertrieb

Heunet Pharma GmbH

Südwestpark 50

90449 Nürnberg

8. Zulassungsnummern

Oxycodon/Naloxon Heumann 5 mg/2,5 mg Retardtabletten	Zul.-Nr. 2204718.00.00
Oxycodon/Naloxon Heumann 10 mg/5 mg Retardtabletten	Zul.-Nr. 2204719.00.00
Oxycodon/Naloxon Heumann 20 mg/10 mg Retardtabletten	Zul.-Nr. 2204720.00.00
Oxycodon/Naloxon Heumann 30 mg/15 mg Retardtabletten	Zul.-Nr. 2204721.00.00
Oxycodon/Naloxon Heumann 40 mg/20 mg Retardtabletten	Zul.-Nr. 2204722.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassungen

Datum der Erteilung der Zulassungen: 07. Mai 2020

10. Stand der Information

08/2024

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel