

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl beta 60 mg/30 mg Retardtabletten

Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl beta 80 mg/40 mg Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl beta 60 mg/30 mg Retardtabletten

Jede Retardtablette enthält 60 mg Oxycodonhydrochlorid (entsprechend 54 mg Oxycodon) und 30 mg Naloxonhydrochlorid (als 32,7 mg Naloxonhydrochlorid-Dihydrat, entsprechend 27 mg Naloxon).

Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl beta 80 mg/40 mg Retardtabletten

Jede Retardtablette enthält 80 mg Oxycodonhydrochlorid (entsprechend 72 mg Oxycodon) und 40 mg Naloxonhydrochlorid (als 43,6 mg Naloxonhydrochlorid-Dihydrat, entsprechend 36 mg Naloxon).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl beta 60 mg/30 mg Retardtabletten

Orangefarbene, längliche, bikonvexe Retardtabletten mit einer Bruchkerbe auf beiden Seiten, einer Länge von 15 mm, einer Breite von 7 mm und Höhe von 3,8–4,8 mm.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl beta 80 mg/40 mg Retardtabletten

Rote, längliche, bikonvexe Retardtabletten mit einer Bruchkerbe auf beiden Seiten, einer Länge von 16 mm, einer Breite von 7,5 mm und Höhe von 4,6–5,6 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 in Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl beta enthalten, um einer Opioid-induzierten Obstipation entgegenzuwirken, indem er die Wirkung des Oxycodons an den Opioidrezeptoren lokal im Darm blockiert.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

Die Dosierung sollte an die Schmerzintensität und an die individuelle Empfindlichkeit des Patienten angepasst werden. Es gelten folgende allgemeine Dosierungsempfehlungen:

Erwachsene

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

Es sind niedrigere Wirkstärken verfügbar, um die Dosistitration bei der Einleitung der Opioidtherapie zu ermöglichen und für die individuelle Dosisanpassung.

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

Die tägliche Maximaldosis beträgt 160 mg Oxycodonhydrochlorid und 80 mg Naloxonhydrochlorid. Diese Tageshöchstosis 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 retardiertem Oxycodonhydrochlorid zu berücksichtigen ist. Im Fall zusätzlicher Gabe von Oxycodonhydrochlorid kann der günstige Einfluss von Naloxon auf die Darmtätigkeit beeinträchtigt werden.

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

Einige Patienten, die Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl beta nach einem festen Zeitschema einnehmen, benötigen schnell freisetzende Analgetika als Bedarfsmedikation zur Therapie von Durchbruchschmerzen. Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl beta ist eine retardierte Formulierung und daher für die Behandlung von Durchbruchschmerzen nicht vorgesehen. Für die Behandlung von Durchbruchschmerzen sollte die Einzeldosis der Bedarfsmedikation 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 erforderlich ist. Diese Anpassung sollte alle 1–2 Tage in Dosisschritten von zweimal täglich 5 mg/2,5 mg oder wenn nötig 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 zweimal tägliche Dosierung, die eine adäquate Analgesie mit so wenig Bedarfsmedikation wie möglich so lange aufrechterhält, wie eine Schmerztherapie notwendig ist.

Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl beta 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 gewählt werden.

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

Für Dosierungen, die nicht mit diesen Wirkstärken realisierbar sind, stehen andere Wirkstärken dieses Arzneimittels zur Verfügung.

Dauer der Anwendung

Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl beta sollte nicht länger als unbedingt notwendig angewendet werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

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

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl beta ist zum Einnehmen bestimmt.

Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl beta wird in der ermittelten Dosierung zweimal täglich nach einem festen Zeitschema eingenommen.

Die Retardtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden. Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl beta Retardtabletten müssen mit ausreichend Flüssigkeit geschluckt und dürfen nicht zerkaut oder zerrieben werden (siehe Abschnitt 4.4).

Behandlungsziele und Beendigung der Behandlung

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

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,
- mittelschwere bis schwere Leberfunktionsstörung.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vorsicht ist geboten bei der Anwendung dieser Tabletten bei:

- schwerer Beeinträchtigung der Lungenfunktion,
- Patienten mit Schlafapnoesyndrom,
- gleichzeitiger Anwendung von anderen zentral dämpfend 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 (Sucht), Missbrauchsprofil und Drogen- und/oder Alkoholmissbrauch in der Vorgeschichte (siehe unten),
- bei älteren oder geschwächten Patienten,
- bei Kopfverletzungen, intrakraniellen Läsionen oder erhöhtem Hirndruck, Bewusstseinsstörungen unklaren Ursprungs,
- Epilepsie oder Prädisposition zu Krampfanfällen,
- Hypotonie,
- Hypertonie,
- Pankreatitis,
- einer leichten 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 vergleichbaren Arzneimitteln:

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden einschließlich Oxycodonhydrochlorid 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-HCl/Naloxon-HCl beta zusammen mit Sedativa für notwendig erachtet wird, sollte die niedrigste wirksame Dosis angewendet 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 beta muss mit Vorsicht bei Patienten verabreicht werden, die MAO-Hemmer einnehmen oder die innerhalb der letzten zwei Wochen MAO-Hemmer erhalten haben.

Leber- oder Nierenfunktionsstörungen

Vorsicht ist auch geboten bei der Anwendung von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl beta bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung oder bei Patienten 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.

Opioidgebrauchsstörung (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-HCl/Naloxon-HCl beta 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. Durch Missbrauch oder absichtliche Falschanwendung von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl beta kann es zu einer Überdosierung und/oder zum Tod kommen. Das Risiko, eine Opioidgebrauchsstörung 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-HCl/Naloxon-HCl beta 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.

Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl beta ist zur Entzugsbehandlung nicht geeignet.

Vorsichtsmaßnahmen für den bestimmungsgemäßen Gebrauch

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

Alkohol

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

Kinder und Jugendliche

Es gibt keine Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit von Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren, so dass eine Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen wird.

Tumorerkrankungen

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 beta bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Operationen

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

Missbrauch

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

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

Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl beta besteht aus einer dualen Polymer-Matrix und ist nur zum Einnehmen bestimmt. Eine missbräuchliche parenterale Anwendung der Tablettenbestandteile (insbesondere von Talkum) kann zur Nekrose des 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.

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 Kortisol und Testosteron im Plasma. Auf Grundlage dieser Hormonveränderungen können sich klinische Symptome manifestieren.

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

Eine Hyperalgesie, die nicht auf eine weitere Erhöhung der Oxycodondosis anspricht, kann insbesondere bei hohen Dosen auftreten. Eine Reduktion der Oxycodondosis 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-HCl/Naloxon-HCl beta kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl beta als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl beta enthält Natrium

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Sedativa wie Benzodiazepine oder 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 Opiode, Gabapentinoide wie z. B. Pregabalin, Anxiolytika, Hypnotika, Sedativa (einschließlich Benzodiazepinen), Antidepressiva, Neuroleptika, Antihistaminika und Antiemetika.

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

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

Die gleichzeitige Gabe von Oxycodon und Arzneimitteln mit serotonerger Wirkung, wie z. B. selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI), kann ein Serotonin-Syndrom verursachen. Die Symptome eines Serotonin-Syndroms können unter anderem Veränderungen des Gemütszustands (z. B. Agitiertheit, Halluzinationen, Koma), autonome Instabilität (z. B. Tachykardie, labiler Blutdruck, Hyperthermie), neuromuskuläre Störungen (z. B. Hyperreflexie, Koordinationsmangel, Rigidität) und/oder den Gastrointestinaltrakt betreffende Symptome (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö) verursachen.

Oxycodon sollte bei Patienten, die diese Arzneimittel einnehmen, mit Vorsicht angewendet und die Dosierung möglicherweise reduziert werden.

Alkohol kann die pharmakodynamischen Effekte von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl beta verstärken. Die gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Oxycodon und Cumarin-Antikoagulantien 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 Abbauwege kann durch verschiedene gleichzeitig angewendete Arzneimittel oder Nahrungsbestandteile gehemmt oder induziert werden. Die Dosen von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl beta müssen unter Umständen entsprechend angepasst werden.

CYP3A4-Inhibitoren wie z. B. Makrolid-Antibiotika (z. B. Clarithromycin, Erythromycin, Telithromycin), Azol-Antimykotika (z. B. Ketoconazol, Voriconazol, Itraconazol, Posaconazol), Proteasehemmer (z. B. Ritonavir, Indinavir, Nelfinavir, Saquinavir), Cimetidin und Grapefruitsaft können zu einer verminderten Clearance von Oxycodon führen, was einen Anstieg der Plasmakonzentrationen von Oxycodon verursachen könnte. Unter Umständen sind eine Senkung der Dosis von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl beta 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 Schmerzkontrolle 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 Anwendung zusammen mit CYP2D6-Inhibitoren hatte keine bedeutenden Auswirkungen auf die Elimination von Oxycodon und gleichermaßen keinen Einfluss auf die pharmakodynamischen Wirkungen von Oxycodon.

In-vitro-Studien zur Metabolisierung zeigten, dass keine klinisch relevanten Wechselwirkungen zwischen Oxycodon und Naloxon zu erwarten sind.

In therapeutischen Konzentrationen ist die Wahrscheinlichkeit für klinisch relevante Wechselwirkungen von Paracetamol, Acetylsalicylsäure oder Naltrexon mit der Kombination von Oxycodon und Naloxon äußerst gering.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid bei Schwangeren und während der Geburt vor. Begrenzte Daten zur Anwendung von Oxycodon während der Schwangerschaft beim Menschen deuten nicht auf ein erhöhtes Risiko von angeborenen Fehlbildungen hin. Für Naloxon sind nur unzureichende klinische Daten zu exponierten Schwangerschaften verfügbar. Die systemische Exposition von Naloxon bei Frauen nach der Einnahme von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl beta 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 beta sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der Nutzen die möglichen Risiken für das ungeborene Kind oder das Neugeborene überwiegt.

Stillzeit

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

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

Während einer Behandlung mit Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl beta sollte das Stillen unterbrochen 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 Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid 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 beta 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 beta mit anderen ZNS-dämpfenden Substanzen zu erwarten. Bei Patienten, die stabil auf eine bestimmte Dosis eingestellt sind, sind Beschränkungen nicht zwangsläufig erforderlich.

Deshalb sollten Patienten mit ihrem behandelnden Arzt besprechen, ob sie ein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen dürfen.

4.8 Nebenwirkungen

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.

Systemorgan- klasse (MedDRA)	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
<i>Erkrankungen des Immunsys- tems</i>		Überempfindlich- keitsreaktionen		
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstö- rungen</i>	Appetitabnahme bis zum Appetit- verlust			
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	Schlaflosigkeit	Denkstörungen, Angstzustände, Verwirrheitszu- stände, Depres- sionen, vermin- derte Libido, Ner- vosität, Unruhe	Arzneimittelab- hängigkeit (siehe Abschnitt 4.4)	Euphorische Stimmung, Hallu- zinationen, Alp- träume, Aggres- sion
<i>Erkrankungen des Nervensys- tems</i>	Schwindelgefühl, Kopfschmerz, Somnolenz	Konvulsionen ¹ , Aufmerksam- keitsstörungen, Geschmacksstö- rungen, Sprach- störungen, Syn- kope, Tremor, Lethargie		Parästhesien, Se- dierung
<i>Augenerkrankun- gen</i>		Sehstörungen		
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>	Vertigo			
<i>Herzerkrankun- gen</i>		Angina Pectoris ² , Palpitationen	Tachykardie	
<i>Gefäßerkrankun- gen</i>	Hitzewallungen	Blutdruckabfall, Blutdruckanstieg		
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediasti- nums</i>		Dyspnoe, Rhinor- rhoe, Husten	Gähnen	Atemdepression, zentrales Schlaf- apnoe-Syndrom

Systemorgan- klasse (MedDRA)	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Abdominalschmerz, Obstipation, Diarrhö, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Erbrechen, Übelkeit, Flatulenz	aufgetriebener Bauch	Zahnerkrankungen	Aufstoßen
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>		Erhöhung der Leberenzyme, Gallenkolik		
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>	Pruritus, Hautreaktionen, Hyperhidrosis			
<i>Skelettmuskulatur-, Bindege- webs- und Knochen- erkrankungen</i>		Muskelkrämpfe, Muskelzucken, Myalgie		
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>		Harndrang		Harnretention
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>				Erektionsstörungen
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs- ort</i>	Schwächezustände (Asthenie), Erschöpfung	Brustkorbschmerz, Schüttelfrost, Arzneimittelentzugssyndrom, Unwohlsein, Schmerzen, periphere Ödeme, Durst		
<i>Untersuchungen</i>		Gewichtsabnahme	Gewichtszunahme	
<i>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</i>		Verletzungen durch Unfälle		

¹ insbesondere bei Personen mit Epilepsie oder Prädisposition zu Krampfanfällen

² insbesondere bei Patienten mit vorher bestehender koronarer Herzkrankheit

Für den Wirkstoff Oxycodonhydrochlorid sind die folgenden zusätzlichen Nebenwirkungen bekannt:

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

Systemorgan- klasse (MedDRA)	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>			Herpes simplex	

Systemorgan- klasse (MedDRA)	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
<i>Erkrankungen des Immunsys- tems</i>				Anaphylaktische Reaktionen
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstö- rungen</i>		Dehydratation	Appetitsteigerung	
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	Stimmungs- und Persönlichkeits- veränderungen, verminderte Akti- vität, psychomo- torische Hyperak- tivität	Agitiertheit, Wahrnehmungs- störungen (z. B. Derealisation)		
<i>Erkrankungen des Nervensys- tems</i>		Konzentrations- störungen, Migrä- ne, erhöhter Mus- keltonus, unwill- kürliche Muskel- kontraktionen, Hypoästhesie, Koordinationsstö- rungen		Hyperalgesie
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>		Hörstörungen		
<i>Gefäßerkrankun- gen</i>		Vasodilatation		
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediasti- nums</i>		Dysphonie		
<i>Erkrankungen des Gastrointesti- naltrakts</i>	Schluckauf	Dysphagie, Ileus, Mundulzeratio- nen, Stomatitis	Meläna, Zahn- fleischbluten	Karies
<i>Leber- und Gal- lenerkrankungen</i>				Cholestase, Sphinkter-Oddi- Dysfunktion
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautge- webes</i>		trockene Haut	Urtikaria	
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>	Dysurie			
<i>Erkrankungen der Geschlechts- organe und der Brustdrüse</i>		Hypogonadismus		Amenorrhoe
<i>Allgemeine Er- krankungen und Beschwerden am Verabreichungs- ort</i>		Ödeme, Arznei- mitteltoleranz		Arzneimittellent- zugssyndrom bei Neugeborenen

Arzneimittelabhängigkeit

Die wiederholte Anwendung von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl beta 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: <http://www.bfarm.de>, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung

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

Symptome einer Oxycodonüberdosierung sind Miosis, Atemdepression, Somnolenz bis hin zum Stupor, erniedrigter Muskeltonus, Bradykardie sowie Abfall des Blutdrucks. In schwereren Fällen können Koma, ein nicht-kardiogenes Lungenödem und Kreislaufversagen, unter Umständen mit letalem Ausgang, auftreten.

Toxische Leukenzephalopathie wurde bei Überdosierung von Oxycodon beobachtet.

Symptome einer reinen Überdosierung mit Naloxon sind kaum zu erwarten.

Therapie einer Überdosierung

Entzugssymptome aufgrund einer Überdosierung mit Naloxon sollten unter umfassender Beobachtung symptomatisch behandelt werden.

Bei klinischen Symptomen, die auf eine Oxycodon-Überdosierung hinweisen, ist gegebenenfalls die intravenöse Gabe eines Opioidrezeptorantagonisten (z. B. 0,4-2 mg Naloxonhydrochlorid intravenös) angezeigt. Diese Einzeldosis muss je nach klinischer Erfordernis in zwei- bis dreiminütigen Abständen wiederholt werden.

Auch die Gabe durch Infusion von 2 mg Naloxonhydrochlorid in 500 ml Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) oder Glucoselösung 50 mg/ml (5 %) (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, zur Behandlung eines begleitend auftretenden 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; Opioid; Natürliche Opium-Alkaloide
ATC-Code: N02AA55

Wirkmechanismus

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

Pharmakodynamische Wirkungen

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In einer zwölfwöchigen kontrollierten, doppelblinden Parallelgruppenstudie mit 322 Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation hatten Patienten, die mit Oxycodonhydrochlorid/ Naloxonhydrochlorid behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die weiterhin ähnliche Dosen von Oxycodonhydrochlorid Retardtabletten erhielten, im Durchschnitt einen zusätzlichen spontanen (ohne Laxantien) 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 %, entsprechend, $p < 0,0001$). Ähnliche Ergebnisse wurden in einer Studie mit 265 Nicht-Tumorpatienten erzielt, bei der Tagesdosierungen von 60 mg/30 mg bis 80 mg/40 mg Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid mit Oxycodonhydrochlorid als Monotherapie im gleichen Dosierungsbereich verglichen wurden.

Bezüglich der Wirkung von Opioiden auf das endokrine System siehe Abschnitt 4.4. Präklinische Studien zeigen unterschiedliche Wirkungen 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.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Oxycodonhydrochlorid

Resorption

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

Verteilung

Nach der Resorption wird Oxycodon im gesamten Körper verteilt. Die Plasmaproteinbindung beträgt etwa 45 %.

Oxycodon passiert die Plazenta und lässt sich in der Muttermilch nachweisen.

Biotransformation

Oxycodon wird im Darm und in der Leber zu Noroxycodon und Oxymorphon und mehreren Glucuroniden abgebaut. Noroxycodon, Oxymorphon, Noroxymorphon werden durch das Cytochrom-P450-System generiert. Chinidin reduziert die Entstehung von Oxymorphon im Menschen, ohne einen substantiellen Einfluss auf die Pharmakodynamik von Oxycodon zu haben. Der Beitrag der Metaboliten zur 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 passiert die Plazenta. Es ist nicht bekannt, ob Naloxon ebenfalls in die Muttermilch übergeht.

Biotransformation und Elimination

Nach parenteraler Anwendung 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 eine längere Wirkung als die intravenöse Anwendung. Naloxon wird in der Leber metabolisiert und über den Urin ausgeschieden. Die Hauptmetaboliten sind Naloxon-3-Glucuronid, 6ß-Naloxol und seine Glucuronide.

Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid Kombination

Pharmakokinetische/Pharmakodynamische Zusammenhänge

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

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

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

Insgesamt waren die Bioverfügbarkeit und die maximale Plasmakonzentration ($C_{\max}$) von Oxycodon bei Einnahme nach einem fettreichen Frühstück im Durchschnitt um 16 % bis 30 % höher als bei Einnahme in nüchternem Zustand. Dies wurde als klinisch nicht relevant eingestuft, so dass Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl beta Retardtabletten entweder mit Nahrung oder ohne 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 % C.I.: 103, 135). 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_t stieg bei älteren im Vergleich zu jüngeren Probanden auf durchschnittlich 182 % (90 % C.I.: 123, 270). Die Naloxon $C_{\max}$ stieg auf durchschnittlich 173 % (90 % C.I.: 107, 280). Die Naloxon $C_{\min}$ stieg auf durchschnittlich 317 % (90 % C.I.: 142, 708).

Naloxon-3-Glucuronid

Die Naloxon-3-Glucuronid AUC_t stieg bei älteren im Vergleich zu jüngeren Probanden auf durchschnittlich 128 % (90 % C.I.: 113, 147). 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 Leberfunktionsstörung

Oxycodon

Die Oxycodon AUC_{INF} stieg bei Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer 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 bei Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung 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). Die Oxycodon $t_{1/2Z}$ stieg bei Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung 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).

Naloxon

Die Naloxon AUC_t stieg bei Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 411 % (90 % C.I.: 152, 1.112), 11.518 % (90 % C.I.: 4.259, 31.149) und 10.666 % (90 % C.I.: 3.944, 28.847). Die Naloxon C_{max} stieg bei Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 193 % (90 % C.I.: 115, 324), 5.292 % (90 % C.I.: 3.148, 8.896) und 5.252 % (90 % C.I.: 3.124, 8.830). Die Naloxon $t_{1/2Z}$ und die entsprechende AUC_{INF} konnte auf Grund einer ungenügenden Datenlage nicht errechnet werden. Der Vergleich der Bioverfügbarkeiten für Naloxon beruht daher auf AUC_t -Werten.

Naloxon-3-Glucuronid

Die Naloxon-3-Glucuronid AUC_{INF} stieg bei Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung 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). Die Naloxon-3-Glucuronid C_{max} stieg im Vergleich zu gesunden Probanden bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung auf durchschnittlich 141 % (90 % C.I.: 100, 197), bei mittelschwerer Leberfunktionsstörung auf durchschnittlich 118 % (90 % C.I.: 84, 166) und sank bei schwerer Leberfunktionsstörung auf durchschnittlich 98 % (90 % C.I.: 70, 137). Die Naloxon-3-Glucuronid $t_{1/2Z}$ stieg im Vergleich zu gesunden Probanden bei leichter Leberfunktionsstörung auf durchschnittlich 117 % (90 % C.I.: 72, 161) an, und sank bei mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung auf durchschnittlich 77 % (90 % C.I.: 32, 121) und 94 % (90 % C.I.: 49, 139).

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Oxycodon

Die Oxycodon AUC_{INF} stieg bei Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Nierenfunktionsstörung 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).

Die Oxycodon C_{max} stieg bei Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Nierenfunktionsstörung 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). Die Oxycodon $t_{1/2Z}$ stieg im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 149 %, 123 % und 142 % bei Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Nierenfunktionsstörung.

Naloxon

Die Naloxon AUC_t stieg bei Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Nierenfunktionsstörung im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 2.850 % (90 % C.I.: 369, 22.042), 3.910 % (90 % C.I.: 506, 30.243) und 7.612 % (90 % C.I.: 984, 58.871). Die Naloxon C_{max} stieg bei Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Nierenfunktionsstörung im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 1.076 % (90 % C.I.: 154, 7.502), 858 % (90 % C.I.: 123, 5.981) und 1.675 % (90 % C.I.: 240, 11.676). Die Naloxon $t_{1/2Z}$ und die entsprechende AUC_{INF} konnte auf Grund einer ungenügenden Datenlage nicht errechnet werden. Der Vergleich der Bioverfügbarkeiten für Naloxon beruht daher auf AUC_t -Werten.

Die Quotienten wurden möglicherweise dadurch beeinflusst, dass die Naloxonplasmaspiegel in gesunden Probanden nicht ausreichend charakterisiert werden konnten.

Naloxon-3-Glucuronid

Die Naloxon-3-Glucuronid AUC_{INF} stieg bei Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Nierenfunktionsstörung 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). Die Naloxon-3-Glucuronid C_{max} stieg bei Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Nierenfunktionsstörung 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). Die Naloxon-3-Glucuronid $t_{1/2Z}$ zeigte keine signifikante Änderung bei renaler Insuffizienz im Vergleich zu gesunden Probanden.

Missbrauch

Um die Retardwirkung von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl beta nicht zu beeinträchtigen, dürfen die Retardtabletten nicht zerrieben oder zerkaut werden, da dies zu einer schnellen Wirkstofffreisetzung führt. Darüber hinaus verfügt Naloxon bei intranasaler Gabe über eine langsamere Elimination. Beides führt dazu, dass eine missbräuchliche Anwendung von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl beta nicht die beabsichtigte Wirkung zeigt. Bei Ratten, die von Oxycodon abhängig waren, führte die intravenöse Anwendung von Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid im Verhältnis 2:1 zu Entzugssymptomen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es gibt keine reproduktionstoxikologischen Daten zur Kombination von Oxycodon mit Naloxon.

Studien mit den Einzelsubstanzen zeigten, dass Oxycodon bei männlichen und weiblichen Ratten in Dosierungen von bis zu 8 mg/kg Körpergewicht keine Auswirkung auf die Fertilität und die frühe embryonale Entwicklung hat und dass es bei Ratten in Dosierungen von bis zu 8 mg/kg Körpergewicht und beim Kaninchen in Dosierungen von bis zu 125 mg/kg Körpergewicht zu keinen Missbildungen führt. Wurden beim Kaninchen Daten der einzelnen Feten zur statistischen Auswertung herangezogen, konnte jedoch 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 und nur in der 125 mg/kg Gruppe erhöht, eine Dosierung, die schwere toxische Wirkungen in den tragenden Muttertieren zeigte. In einer Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung bei 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 Muttertier Ratten bewirkte (z. B. Gewichtsverlust, Krämpfe). Bei 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 Potential. Unter *in-vivo*-Bedingungen wurden jedoch entsprechende Befunde selbst bei toxischen Dosierungen nicht beobachtet. Aufgrund der Ergebnisse sind mutagene Wirkungen von Oxycodon-

HCl/Naloxon-HCl beta beim Menschen bei therapeutischer Dosierung hinreichend sicher auszuschließen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

- Poly(vinylacetat)
- Povidon (K30)
- Natriumdodecylsulfat
- Hochdisperses Siliciumdioxid
- Mikrokristalline Cellulose
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug

- Poly(vinylalkohol)
- Macrogol 3350
- Talkum
- Titandioxid (E 171)
- Eisen(III)-oxid (E 172)
- *Zusätzlich für Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl beta 60 mg/30 mg: Eisen(III)-hydroxid-oxid (E 172)*

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Kindergesicherte, perforierte Einzeldosis-Blisterpackungen (Aluminium/PVC-PE-PVDC).

Packungsgrößen

10 x 1, 20 x 1, 21 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 42 x 1, 49 x 1, 50 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1, 98 x 1, 98 (2 x 49) und 100 x 1 Retardtablette

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

betapharm Arzneimittel GmbH
Kobelweg 95
86156 Augsburg
Telefon 0821 748810
Telefax 0821 74881420
E-Mail: info@betapharm.de

Unsere Service-Nummern für Sie:

Telefon 0800 7488100
Telefax 0800 7488120

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl beta 60 mg/30 mg Retardtabletten: 7009390.00.00
Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl beta 80 mg/40 mg Retardtabletten: 7009391.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

29. November 2022

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel