

## Fachinformation

### 1. Bezeichnung des Arzneimittels

Oxycodon/Naloxon AL 60 mg/30 mg Retardtabletten

Oxycodon/Naloxon AL 80 mg/40 mg Retardtabletten

### 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

*Oxycodon/Naloxon AL 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/Naloxon AL 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/Naloxon AL 60 mg/30 mg Retardtabletten*

Orangefarbene, oblonge, bikonvexe, mit einem Film überzogene Tablette mit beidseitiger Bruchkerbe, 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/Naloxon AL 80 mg/40 mg Retardtabletten*

Rote, oblonge, bikonvexe, mit einem Film überzogene Tablette mit beidseitiger Bruchkerbe, 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 enthalten, um einer Opioid-induzierten Obstipation entgegenzuwirken, indem er die Wirkung des Oxycodons an den Opioidrezeptoren lokal im Darm blockiert.

Oxycodon/Naloxon AL wird angewendet bei Erwachsenen.

## **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

### **Dosierung**

Die analgetische Wirksamkeit von Oxycodon/Naloxon AL entspricht der von Oxycodonhydrochlorid in retardierter Form.

Die Dosierung sollte an die Schmerzintensität und an die individuelle Empfindlichkeit des Patienten angepasst werden. Wenn nicht anders verordnet, gelten folgende allgemeine Dosierungsempfehlungen für Oxycodon/Naloxon AL:

#### 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 in einer höheren Dosis von Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid beginnen.

Die tägliche Maximaldosis beträgt 160 mg Oxycodonhydrochlorid und 80 mg Naloxonhydrochlorid. Diese Tageshöchstdosis wird nur für Patienten empfohlen, die zuvor bereits eine Dauertherapie erhalten haben und nun eine höhere Dosis benötigen. Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und Patienten mit geringfügig beeinträchtigter Leberfunktion geboten, wenn eine erhöhte Dosis in Erwägung gezogen wird. Für Patienten, die höhere Dosierungen benötigen, sollte im gleichen Zeitschema die zusätzliche Gabe von retardiertem Oxycodonhydrochlorid erwogen werden, wobei die Tagesmaximaldosis von 400 mg retardiertem Oxycodonhydrochlorid zu berücksichtigen ist. Im Fall zusätzlicher Gabe von Oxycodonhydrochlorid kann der günstige Einfluss von Naloxonhydrochlorid auf die Darmtätigkeit beeinträchtigt werden.

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

Einige Patienten, die Oxycodon/Naloxon AL nach einem festen Zeitschema einnehmen, benötigen schnell freisetzende Analgetika als Bedarfsmedikation

zur Therapie von Durchbruchschmerzen. Oxycodon/Naloxon AL 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 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/Naloxon AL 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/praktikabel sind, stehen andere Wirkstärken dieses Arzneimittels zur Verfügung.

### 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 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/Naloxon AL Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

#### 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/Naloxon AL Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung ist Oxycodon/Naloxon AL kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

#### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### **Art der Anwendung**

Zum Einnehmen.

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

Die Retardtabletten können entweder zu den Mahlzeiten oder unabhängig davon mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen werden. Oxycodon/Naloxon AL kann in gleiche Dosen geteilt werden, darf aber nicht zerbrochen, zerkaut oder zerkleinert werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### Behandlungsziele und Beendigung der Behandlung

Vor Beginn der Behandlung mit Oxycodon/Naloxon AL 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

Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid sollte nicht länger als unbedingt notwendig angewendet werden

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- schwere Atemdepression mit Hypoxie und/oder Hyperkapnie,
- schwere chronisch obstruktive Lungenerkrankung,
- Cor pulmonale,
- schweres Bronchialasthma,
- nicht Opioid-bedingter paralytischer Ileus,
- mittlere bis schwere Leberfunktionsstörung.

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Vorsicht ist geboten bei der Anwendung dieser Tabletten bei Patienten mit:

- schwerer Beeinträchtigung der Lungenfunktion,
- Schlafapnoesyndrom,
- gleichzeitiger Anwendung von anderen zentraldämpfend wirkenden Arzneimitteln (siehe unten und Abschnitt 4.5),
- Therapie mit Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmer, siehe unten und Abschnitt 4.5),
- Opioid-Toleranz, physischer Abhängigkeit oder Entzugerscheinungen (siehe unten),
- psychischer Abhängigkeit (Sucht), Missbrauchsprofil und Drogen- und/oder Alkoholmissbrauch in der Vorgeschichte (siehe unten),
- höherem Alter oder geschwächtem Zustand,
- 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*

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

### *Risiken einer gleichzeitigen Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln:*

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden einschließlich Oxycodonhydrochlorid und sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verschreibung mit diesen sedierenden Arzneimitteln nur bei den Patienten angebracht, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn dennoch eine gleichzeitige Verschreibung von Oxycodon/Naloxon zusammen mit Sedativa für notwendig erachtet wird, sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden und die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein.

Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Atemdepression und Sedierung überwacht werden. In diesem Zusammenhang wird dringend empfohlen, Patienten und ihre Bezugspersonen über diese Symptome zu informieren (siehe Abschnitt 4.5).

### MAO-Hemmer

Oxycodon/Naloxon 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 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.

Oxycodon/Naloxon AL ist zur Entzugsbehandlung (Behandlung von Entzugssymptomen) nicht geeignet.

### 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/Naloxon AL 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/Naloxon AL 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 Erkrankungen in der persönlichen Vorgeschichte (z.B. Major Depression, Angststörungen und Persönlichkeitsstörungen) erhöht.

Vor Beginn der Behandlung mit Oxycodon/Naloxon AL 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 mit einem Suchtspezialisten in Betracht gezogen werden.

Die Tabletten können in gleiche Dosen geteilt werden. Um die Verzögerung der Wirkstofffreisetzung nicht zu beeinträchtigen, dürfen die Retardtabletten jedoch 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).

#### Kinder und Jugendliche

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

#### Alkohol

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

#### 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 bei diesen Patienten nicht empfohlen.

#### Chirurgische Eingriffe

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

#### Missbrauch

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

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

Eine missbräuchliche parenterale Verabreichung der Tablettenbestandteile (insbesondere von Talkum) kann zur Nekrose lokalen Gewebes und zu Lungengranulomen oder zu anderen schwerwiegenden, potenziell letalen Nebenwirkungen führen.

Opioide wie Oxycodon können die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden- oder -Gonaden-Achse beeinflussen. Einige Veränderungen, die zu beobachten sind, zeigen sich durch eine Zunahme von Prolaktin im Serum und eine Abnahme von Cortisol und Testosteron im Plasma. Es können sich klinische Symptome aus diesen hormonellen Veränderungen manifestieren.

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

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

#### 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.

#### Dopinghinweis

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

#### Natrium

Oxycodon/Naloxon AL enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Retardtablette, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden zusammen mit sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln erhöht das Risiko von Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund einer additiven ZNS-dämpfenden Wirkung. Die Dosis und Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollten begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

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 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 anticholinerger 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 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 Abbauwege kann durch verschiedene gleichzeitig verabreichte Arzneimittel oder Nahrungsstoffe gehemmt oder induziert werden. Die Dosen von Oxycodon/Naloxon 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 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 Daten zur Anwendung von Oxycodon/Naloxon bei Schwangeren oder unter der Geburt vor. Begrenzte Daten über die Anwendung von Oxycodon während der Schwangerschaft am Menschen deuten nicht auf ein erhöhtes Risiko von angeborenen Fehlbildungen hin. Für Naloxon sind nur unzureichende klinische Daten über exponierte Schwangerschaften verfügbar. Die systemische Verfügbarkeit von Naloxon bei Frauen nach der Einnahme von Oxycodon/Naloxon ist jedoch relativ gering (siehe Abschnitt 5.2). Sowohl Oxycodon als auch Naloxon passieren die Plazenta. Tierstudien für die Kombination von Oxycodon mit Naloxon wurden nicht durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3). Tierstudien mit Oxycodon oder Naloxon, als Einzelsubstanzen angewendet, haben keine teratogenen oder embryotoxischen Wirkungen gezeigt.

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

Oxycodon/Naloxon 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/Naloxon jedoch sehr niedrig (siehe Abschnitt 5.2).

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

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

#### Fertilität

Es liegen keine Daten in Bezug auf die Fertilität vor.

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

Oxycodon/Naloxon hat einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Dies ist insbesondere zu Beginn einer Therapie, nach einer Dosiserhöhung oder dem Wechsel des Arzneimittels sowie beim Zusammenwirken von Oxycodon/Naloxon mit anderen ZNS-dämpfenden Substanzen zu erwarten. Bei Patienten, die stabil auf eine bestimmte Dosis eingestellt sind, ist nicht zwangsläufig mit Beschränkungen zu

rechnen. 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.

#### Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen.

#### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Appetitabnahme bis zum Appetitverlust.

#### Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Schlaflosigkeit.

Gelegentlich: Denkstörungen, Angstzustände, Verwirrtheitszustände, Depressionen, verminderte Libido, Nervosität, Unruhe.

Selten: Arzneimittelabhängigkeit (siehe Abschnitt 4.4 und unten).

Nicht bekannt: euphorische Stimmung, Halluzinationen, Alpträume, Aggression.

#### Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schwindelgefühl, Kopfschmerz, Somnolenz.

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

Nicht bekannt: Parästhesien, Sedierung, Schlafapnoe-Syndrom (siehe Abschnitt 4.4).

#### Augenerkrankungen

Gelegentlich: Sehstörungen.

#### Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Häufig: Vertigo.

#### Herzerkrankungen

Gelegentlich: Angina pectoris (insbesondere bei Patienten mit vorher bestehender koronarer Herzkrankheit), Palpitationen.  
Selten: Tachykardie.

#### Gefäßerkrankungen

Häufig: Hitzewallungen.  
Gelegentlich: Blutdruckabfall, Blutdruckanstieg.

#### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Dyspnoe, Rhinorrhoe, Husten.  
Selten: Gähnen.  
Nicht bekannt: Atemdepression.

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Abdominalschmerz, Obstipation, Diarrhoe, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Erbrechen, Übelkeit, Flatulenz.  
Gelegentlich: Aufgetriebener Bauch.  
Selten: Zahnerkrankungen.  
Nicht bekannt: Aufstoßen.

#### Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Erhöhung der Leberenzyme, Gallenkolik.

#### Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Häufig: Pruritus, Hautreaktionen, Hyperhidrosis.

#### Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Gelegentlich: Muskelkrämpfe, Muskelzucken, Myalgie.

#### Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Harndrang.  
Nicht bekannt: Harnretention.

#### Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Nicht bekannt: Erektionsstörungen.

#### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Schwächezustände (Asthenie), Ermüdung  
Gelegentlich: Brustkorbschmerz, Schüttelfrost, Arzneimittelentzugssyndrom, Unwohlsein, Schmerzen, periphere Ödeme, Durst.

#### Untersuchungen

Gelegentlich: Gewichtsabnahme.  
Selten: Gewichtszunahme.

#### Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

Gelegentlich: Verletzungen durch Unfälle.

***Für den Wirkstoff Oxycodonhydrochlorid sind die folgenden zusätzlichen Nebenwirkungen bekannt***

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

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Selten: Herpes simplex.

Erkrankungen des Immunsystems

Nicht bekannt: Anaphylaktische Reaktionen.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: Dehydratation.

Selten: Appetitsteigerung.

Psychiatrische Erkrankungen

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

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

Erkrankungen des Nervensystems

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

Nicht bekannt: Hyperalgesie.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Hörstörungen.

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Vasodilatation.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Dysphonie.

Nicht bekannt: Zentrales Schlafapnoe-Syndrom.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Schluckauf.

Gelegentlich: Dysphagie, Ileus, Mundulzerationen, Stomatitis.

Selten: Melaena, Zahnfleischbluten.

Nicht bekannt: Karies.

Leber- und Gallenerkrankungen

Nicht bekannt: Cholestase.

#### Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Gelegentlich: Trockene Haut.

Selten: Urtikaria.

#### Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: Dysurie.

#### Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: Hypogonadismus.

Nicht bekannt: Amenorrhoe.

#### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Ödeme, Arzneimitteltoleranz.

Nicht bekannt: Arzneimittelentzugssyndrom bei Neugeborenen.

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

##### Arzneimittelabhängigkeit

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

##### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

*Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte*

*Abt. Pharmakovigilanz*

*Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3*

*D-53175 Bonn*

*Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de)*

anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

### Symptome einer Überdosierung

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

Symptome einer Oxycodon-Überdosierung sind Miosis, Atemdepression, Somnolenz bis hin zum Stupor, erniedrigter Muskeltonus, Bradykardie sowie

Abfall des Blutdrucks. In schwereren Fällen können Koma, ein nicht kardiogenes Lungenödem und Kreislaufversagen, unter Umständen mit letalem Ausgang, auftreten.

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 sollte 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 assistierende Beatmung sowie Aufrechterhaltung des Wasser- und Elektrolythaushaltes erfolgen.

## **5. Pharmakologische Eigenschaften**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetika; Opiode; Natürliche Opium-Alkaloide

ATC-Code: N02AA55

#### Wirkmechanismus

Oxycodon und Naloxon besitzen eine Affinität zu Kappa-, My- und Delta-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 Oxycodon/Naloxon-Gruppe im Vergleich zur Oxycodon-Monotherapiegruppe (31% vs. 55%,  $p < 0,0001$ ). 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 und Noroxymorphon werden durch das Cytochrom-P450-System generiert. Chinidin reduziert die Entstehung von Oxymorphon im Menschen, ohne einen substantiellen Einfluss auf die Pharmakodynamik von Oxycodon zu haben. Der Beitrag der 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 passiert die Plazenta. 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 eine längere Wirkung als die intravenöse Anwendung. Naloxon wird in der Leber metabolisiert und über den Urin ausgeschieden. Die Hauptmetaboliten sind Naloxon-3-Glucuronid, 6β-Naloxol und seine Glucuronide.

#### Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid-Kombination

##### Pharmakokinetische/Pharmakodynamische Zusammenhänge

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

Alle Wirkstärken von Oxycodon/Naloxon AL sind untereinander austauschbar.

Bei Einnahme von Oxycodon/Naloxon 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/Naloxon-

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 Oxycodon/Naloxon mit anderen Substanzen nicht zu erwarten ist.

#### Ältere Patienten

##### *Oxycodon*

Die Oxycodon AUC<sub>τ</sub> stieg bei älteren im Vergleich zu jüngeren Probanden auf durchschnittlich 118% (90% KI: 103, 135) an. Die Oxycodon C<sub>max</sub> stieg auf durchschnittlich 114% (90% KI: 102, 127). Die Oxycodon C<sub>min</sub> stieg auf durchschnittlich 128% (90% KI: 107, 152).

##### *Naloxon*

Die Naloxon AUC<sub>τ</sub> stieg bei älteren im Vergleich zu jüngeren Probanden auf durchschnittlich 182% (90% KI: 123, 270) an. Die Naloxon C<sub>max</sub> stieg auf durchschnittlich 173% (90% KI: 107, 280). Die Naloxon C<sub>min</sub> stieg auf durchschnittlich 317% (90% KI: 142, 708).

##### *Naloxon-3-Glucuronid*

Die Naloxon-3-Glucuronid AUC<sub>τ</sub> stieg bei älteren im Vergleich zu jüngeren Probanden auf durchschnittlich 128% (90% KI: 113, 147) an. Die Naloxon-3-Glucuronid C<sub>max</sub> stieg durchschnittlich auf 127% (90% KI: 112, 144). Die Naloxon-3-Glucuronid C<sub>min</sub> stieg durchschnittlich auf 125% (90% KI: 105, 148).

#### Patienten mit Leberfunktionsstörung

##### *Oxycodon*

Die Oxycodon AUC<sub>INF</sub> stieg bei Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer 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<sub>max</sub> stieg bei Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 120% (90% KI: 99, 144), 201% (90% KI: 166, 242) und 191% (90% KI: 158, 231). Die Oxycodon t<sub>1/2Z</sub> stieg bei Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 108% (90% KI: 70, 146), 176% (90% KI: 138, 215) und 183% (90% KI: 145, 221).

##### *Naloxon*

Die Naloxon AUC<sub>τ</sub> stieg bei Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung 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). Die Naloxon C<sub>max</sub> stieg bei Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung 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). Die Naloxon t<sub>1/2Z</sub>

und die entsprechende  $AUC_{INF}$  konnte auf Grund einer ungenügenden Datenlage nicht errechnet werden. Der Vergleich der Bioverfügbarkeiten für Naloxon beruht daher auf  $AUC_r$ -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% KI: 89, 279), 128% (90% KI: 72, 227) und 125% (90% KI: 71, 222). Die Naloxon-3-Glucuronid  $C_{max}$  stieg im Vergleich zu gesunden Probanden bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung auf durchschnittlich 141% (90% KI: 100, 197), bei mittelschwerer Leberfunktionsstörung auf durchschnittlich 118% (90% KI: 84, 166) und sank bei schwerer Leberfunktionsstörung auf durchschnittlich 98% (90% KI: 70, 137). Die Naloxon-3-Glucuronid  $t_{1/2Z}$  stieg im Vergleich zu gesunden Probanden bei leichter Leberfunktionsstörung auf durchschnittlich 117% (90% KI: 72, 161) an und sank bei mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung auf durchschnittlich 77% (90% KI: 32, 121) und 94% (90% KI: 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% KI: 130, 182), 166% (90% KI: 140, 196) und 224% (90% KI: 190, 266). Die Oxycodon  $C_{max}$  stieg bei Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Nierenfunktionsstörung im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 110% (90% KI: 94, 129), 135% (90% KI: 115, 159) und 167% (90% KI: 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  $AUC_r$  stieg bei Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Nierenfunktionsstörung 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). Die Naloxon  $C_{max}$  stieg bei Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Nierenfunktionsstörung 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). 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  $AUC_r$ -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% KI: 148, 327), 370% (90% KI: 249, 550) und 525% (90% KI: 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% KI: 110, 197), 202% (90% KI: 151, 271) und 239% (90% KI: 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/Naloxon AL nicht zu zerstören, dürfen die Retardtabletten nicht zerbrochen, zerkleinert oder zerkaut werden, da dies zu einer schnelleren Wirkstofffreisetzung führt. Darüber hinaus verfügt Naloxon bei intranasaler Gabe über eine langsamere Elimination. Beides führt dazu, dass eine missbräuchliche Anwendung von Oxycodon/Naloxon nicht die beabsichtigte Wirkung zeigt. Bei Ratten, die von Oxycodon abhängig waren, führte die intravenösen Anwendung von Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid im Verhältnis 2:1 zu Entzugssymptomen.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Es gibt keine Studiendaten zur Reproduktionstoxizität der 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 bei 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 Nahrungsaufnahme 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 hervorriefen (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 oder Oxycodon als Einzelsubstanz wurden nicht durchgeführt. Für Naloxon wurde eine 24-monatige orale Kanzerogenitätsstudie an Ratten mit Naloxon-Dosen bis zu 100 mg/kg/Tag durchgeführt. Die Ergebnisse zeigen, dass Naloxon unter diesen Bedingungen nicht kanzerogen ist. Die Einzelwirkstoffe Oxycodon und Naloxon zeigen in *In-vitro*-Untersuchungen ein klastogenes Potenzial. Unter *In-vivo*-Bedingungen wurden jedoch entsprechende Befunde selbst bei toxischen Dosierungen nicht beobachtet. Die Ergebnisse zeigen, dass ein mutagenes Risiko von Oxycodon/Naloxon beim Menschen bei therapeutischen Konzentrationen mit hinreichender Sicherheit ausgeschlossen werden kann.

## **6. Pharmazeutische Angaben**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

*Oxycodon/Naloxon AL 60 mg/30 mg Retardtabletten*

#### Tablettenkern

Polyvinylacetat

Povidon K30

Natriumdodecylsulfat

Mikrokristalline Cellulose

Hochdisperses Siliciumdioxid

Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

#### Filmüberzug

Polyvinylalkohol

Talkum

Titandioxid (E 171)

Macrogol 3350

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172)

Eisen(III)-oxid (E 172)

*Oxycodon/Naloxon AL 80 mg/40 mg Retardtabletten*

#### Tablettenkern

Polyvinylacetat

Povidon K30

Natriumdodecylsulfat

Mikrokristalline Cellulose

Hochdisperses Siliciumdioxid

Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

#### Filmüberzug

Polyvinylalkohol

Talkum  
Titandioxid (E 171)  
Macrogol 3350  
Eisen(III)-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 Aluminium/PVC-PE-PVDC Blisterpackungen.

### Packungsgrößen:

*Oxycodon/Naloxon AL 60 mg/30 mg Retardtabletten*

Kindergesicherte Aluminium/PVC-PE-PVDC Blisterpackungen mit 20, 28, 50 oder 100 Retardtabletten

Kindergesicherte, perforierte Aluminium/PVC-PE-PVDC Einzeldosis-Blisterpackungen mit 20x1, 28x1, 50x1 oder 100x1 Retardtabletten.

*Oxycodon/Naloxon AL 80 mg/40 mg Retardtabletten*

Kindergesicherte Aluminium/PVC-PE-PVDC Blisterpackungen mit 20, 50 oder 100 Retardtabletten.

Kindergesicherte, perforierte Aluminium/PVC-PE-PVDC Einzeldosis-Blisterpackungen mit 20x1, 50x1 oder 100x1 Retardtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

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

## **7. Inhaber der Zulassung**

ALIUD PHARMA GmbH  
Gottlieb-Daimler-Str. 19  
D-89150 Laichingen  
Telefon: 07333 9651-0  
Telefax: 07333 9651-6004  
info@aliud.de

## **8. Zulassungsnummern**

7007184.00.00

7007185.00.00

## **9. Datum der Erteilung der Zulassung**

28. Februar 2024

## **10. Stand der Information**

Juli 2024

## **11. Verkaufsabgrenzung**

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel