

## 1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

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

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

### *Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl Mylan 5 mg/ 2,5 mg Retardtabletten*

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

### *Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl Mylan 10 mg/ 5 mg Retardtabletten*

Jede Retardtablette enthält 10 mg Oxycodonhydrochlorid (Ph. Eur.) (entsprechend 9 mg Oxycodon) und 5 mg Naloxonhydrochlorid (als 5,45 mg Naloxonhydrochlorid-Dihydrat, entsprechend 4,5 mg Naloxon).

### *Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl Mylan 20 mg/ 10 mg Retardtabletten*

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

### *Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl Mylan 30 mg/ 15 mg Retardtabletten*

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

### *Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl Mylan 40 mg/ 20 mg Retardtabletten*

Jede Retardtablette enthält 40 mg Oxycodonhydrochlorid (Ph. Eur.) (entsprechend 36 mg Oxycodon) und 20 mg Naloxonhydrochlorid (als 21,8 mg Naloxonhydrochlorid-Dihydrat, entsprechend 18 mg Naloxon).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette.

### *Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl Mylan 5 mg/ 2,5 mg Retardtabletten*

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

### *Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl Mylan 10 mg/ 5 mg Retardtabletten*

Rosafarbene, längliche, bikonvexe Retardtablette mit einer Bruchkerbe auf beiden Seiten, einer Länge von 10,2 mm, einer Breite von 4,7 mm und einer Höhe von 3,0–4,0 mm.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

### *Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl Mylan 20 mg/ 10 mg Retardtabletten*

Weißer, längliche, bikonvexe Retardtablette mit einer Bruchkerbe auf beiden Seiten, einer Länge von 11,2 mm, einer Breite von 5,2 mm und Höhe von 3,3–4,3 mm.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

### *Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl Mylan 30 mg/ 15 mg Retardtabletten*

Gelbe, längliche, bikonvexe Retardtablette mit einer Bruchkerbe auf beiden Seiten, einer Länge von 12,2 mm, einer Breite von 5,7 mm und Höhe von 3,3–4,3 mm.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

### *Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl Mylan 40 mg/ 20 mg Retardtabletten*

Rosafarbene, längliche, bikonvexe Retardtablette mit einer Bruchkerbe auf beiden Seiten, einer Länge von 14,2 mm, einer Breite von 6,7 mm und Höhe von 3,6–4,6 mm.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

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

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

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

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

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

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

#### Erwachsene

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

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

Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl Mylan 5 mg/2,5 mg ist für die Einstellung auf eine stabile Dosis bei Beginn der Opioidtherapie und zur individuellen Dosisanpassung bestimmt.

Die tägliche Maximaldosis von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl Mylan beträgt 160 mg Oxycodonhydrochlorid und 80 mg Naloxonhydrochlorid. Diese Tageshöchst-dosis wird

nur für Patienten empfohlen, die zuvor bereits eine Dauertherapie erhalten haben und nun eine höhere Dosis benötigen. Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und Patienten mit geringfügig beeinträchtigter Leberfunktion geboten, wenn eine erhöhte Dosis in Erwägung gezogen wird. Für Patienten, die höhere Dosierungen benötigen, sollte im gleichen Zeitschema die zusätzliche Gabe von retardiertem Oxycodonhydrochlorid erwogen werden, wobei die Tagesmaximaldosis von 400 mg Oxycodonhydrochlorid zu berücksichtigen ist. Der günstige Einfluss von Naloxon auf die Darmtätigkeit kann hierbei beeinträchtigt werden.

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

Einige Patienten, die Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl Mylan nach einem festen Zeitschema erhalten, benötigen schnell freisetzen Analgetika als Bedarfsmedikation zur Therapie von Durchbruchschmerzen. Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl Mylan ist eine retardierte Formulierung und daher für die Behandlung von Durchbruchschmerzen nicht vorgesehen. Die Einzeldosis der Bedarfsmedikation sollte ungefähr 1/6 der entsprechenden Tagesdosis von Oxycodonhydrochlorid betragen. Wird eine Bedarfsmedikation häufiger als zweimal pro Tag benötigt, ist dies üblicherweise ein Anzeichen dafür, dass eine Dosiserhöhung von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl Mylan erforderlich ist. Diese Anpassung sollte alle 1–2 Tage in Dosisschritten von zweimal täglich 5 mg/2,5 mg oder wenn nötig zweimal täglich 2,5 mg/1,25 mg oder 10 mg/5 mg Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid bis zum Erreichen einer stabilen Dosis erfolgen. Das Ziel ist eine patientenspezifische Dosierung, die bei zweimal täglicher Gabe eine adäquate Analgesie so lange ermöglicht, wie eine Schmerztherapie notwendig ist mit so wenig Bedarfsmedikation wie möglich. Bei Einnahme einer 2,5 mg/1,25 mg Tablette sollten leicht erhöhte (Dosis korrigierte) Spitzenplasmakonzentrationen berücksichtigt werden.

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

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

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

# Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl Mylan Retardtabletten

## Anwendungsdauer

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

## Kinder und Jugendliche

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

## Ältere Patienten

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

## Patienten mit Leberfunktionsstörungen

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

## Patienten mit Nierenfunktionsstörung

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

## Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

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

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

## Behandlungsziele und Beendigung der Behandlung

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

## *Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl Mylan 5 mg/ 2,5 mg Retardtabletten*

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

## *Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl Mylan 10 mg/ 5 mg Retardtabletten*

## *Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl Mylan 20 mg/ 10 mg Retardtabletten*

## *Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl Mylan 30 mg/ 15 mg Retardtabletten*

## *Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl Mylan 40 mg/ 20 mg Retardtabletten*

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden. Sie darf jedoch nicht weiter zerbrochen, zerkaut oder zerkleinert werden. Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl Mylan muss mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen werden.

### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- jegliche Situationen, in denen Opioide kontraindiziert sind,
- 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

#### Atemdepression

Eine Atemdepression ist die bedeutsamste Gefährdung einer Opioidüberdosierung. Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl Mylan bei älteren oder geschwächten Patienten, bei Patienten mit Opioid-bedingtem paralytischem Ileus, schwerer Beeinträchtigung der Lungenfunktion, Patienten mit Schlafapnoesyndrom, Myxödem, Hypothyreose, Addisonischer Krankheit (Nebennierenrinden-Insuffizienz), Intoxikations-Psychose, Cholelithiasis, Prostatahypertrophie, Alkoholismus, Delirium tremens, Pankreatitis, Hypotonie, Hypertonie, vorher bestehenden Herz-Kreislauf-erkrankungen, Kopfverletzungen (wegen des Risikos von Zuständen mit erhöhtem Hirndruck), Epilepsie oder Prädisposition zu Krampfanfällen oder Patienten, die MAO-Hemmer oder zentral dämpfend wirkende Medikamente einnehmen.

#### *Risiken einer gleichzeitigen Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel:*

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden, wie Oxycodon Hydrochlorid und sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder

verwandte Arzneimittel kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verschreibung mit diesen sedierenden Arzneimitteln nur bei den Patienten angebracht, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn dennoch eine gleichzeitige Verschreibung von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl Mylan 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).

Opioide, wie Oxycodon-Hydrochlorid, können die Hypothalamus Hypophysen Nebennieren- oder Gonaden Achsen beeinflussen. Zu den Veränderungen, die beobachtet werden können, zählen ein Anstieg des Prolaktin im Serum und eine Abnahme von Kortisol und Testosteron im Plasma. Eine Manifestation klinischer Symptome auf Grund dieser Hormonveränderungen ist möglich.

#### Leber- und Gallenerkrankungen

Oxycodon kann Funktionsstörungen und Spasmen des Sphinkter Oddi verursachen, wodurch sich der intrabilläre Druck erhöht und das Risiko für biliäre Störungen und Pankreatitis steigt. Daher muss Oxycodon bei Patienten mit Pankreatitis und Erkrankungen der Gallenwege mit Vorsicht angewendet werden.

#### Leber- oder Nierenfunktionsstörung

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

#### Diarrhoe

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

#### Langzeitbehandlung

Die Umstellung von Patienten unter Langzeit-Anwendung mit hohen Dosierungen von Opioiden auf Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl Mylan kann anfänglich Entzugssymptome auslösen. Eine besondere Beobachtung dieser Patienten kann notwendig sein.

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

Bei längerfristiger Anwendung kann es zur Entwicklung einer Toleranz gegenüber dem Arzneimittel kommen, so dass eine höhere Dosierung zum Erzielen des erwünschten Effektes erforderlich sein könnte. Die chronische Anwendung von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl Mylan kann zu physischer Abhängigkeit führen. Bei abrupter Beendigung der Therapie können Entzugssymptome auftreten. Falls die Therapie mit Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl Mylan nicht länger erforderlich ist, kann es deshalb ratsam sein, die

Tagesdosis allmählich zu reduzieren, um das Auftreten von Entzugssymptomen zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.2).

#### Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

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

Die wiederholte Anwendung von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl Mylan 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 Mylan 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 Mylan 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 Folgerezepten). 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.

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

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

#### Alkohol

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

#### Kinder und Jugendliche

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

#### Krebserkrankungen

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

#### Chirurgische Eingriffe

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

#### Missbrauch

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

Wenn Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl Mylan 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).

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.

#### Doping

Sportler müssen darauf achten, dass dieses Arzneimittel zu einer positiven Reaktion bei Dopingtests führen kann. Die Anwendung von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl Mylan als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

#### Natrium

Diese Arzneimittel enthalten weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Retardtablette, d. h. sie sind nahezu „natriumfrei“.

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

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

Zu den Arzneimitteln, die das Zentralnervensystem (ZNS) beeinflussen, zählen unter anderem andere Opiode, Gabapentinoide wie Pregabalin, Anxiolytika, Hypnotika, Sedativa (einschließlich Benzodiazepinen), Antidepressiva, Neuroleptika, Antihistaminika und Antiemetika.

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 Mylan 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 Abbaueenzyme kann durch verschiedene gleichzeitig verabreichte Arzneimittel oder Nahrungsstoffe gehemmt oder induziert werden. Die Dosen von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl Mylan 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 Mylan 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 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 Nalrexon mit der Kombination von Oxycodon und Naloxon äußerst gering.

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl Mylan bei Schwangeren oder unter der Geburt vor. Begrenzte Daten über die Anwendung von Oxycodon während der Schwangerschaft am Menschen deuten nicht auf ein erhöhtes Risiko von angeborenen Fehlbildungen hin. Für Naloxon sind nur unzureichende klinische Daten über exponierte Schwangerschaften verfügbar. Die systemische Verfügbarkeit von Naloxon bei Frauen nach der Einnahme von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl Mylan ist jedoch relativ gering (siehe Abschnitt 5.2). Sowohl Oxycodon als auch Naloxon passieren die Plazenta. Tierstudien für die Kombination von Oxycodon mit Naloxon wurden nicht durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3). Tierstudien mit Oxycodon oder Naloxon, als Einzelsubstanzen angewendet, haben keine

teratogenen oder embryotoxischen Wirkungen gezeigt.

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

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

Stillzeit

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

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

Patienten, die unter Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl Mylan Benommenheit entwickeln, müssen darüber aufgeklärt werden, dass sie kein Auto fahren oder keine anderen Aktivitäten (z. B. Bedienen von Maschinen) ausüben dürfen, bevor die Benommenheit nicht abgeklungen ist (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

**4.8 Nebenwirkungen**

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

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

- Sehr häufig (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100, < 1/10)
- Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)
- Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
- Sehr selten (< 1/10.000)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

**Nebenwirkungen bei Schmerzbehandlung**

Siehe Tabelle 1

**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.

Siehe Tabelle 2 auf Seite 6

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Arzneimittelabhängigkeit

Die wiederholte Anwendung von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl Mylan 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).

Tabelle 1

MedDRA Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeitsreaktionen			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Appetitabnahme bis zum Appetitverlust				
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	Denkstörungen, Angstzustände, Verwirrheitszustände, Depressionen, Verminderte Libido, Nervosität, Unruhe	Arzneimittelabhängigkeit		Euphorische Stimmung, Halluzinationen, Alpträume, Aggression

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 5

Fortsetzung der Tabelle

MedDRA System- organklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindelgefühl, Kopfschmerz, Somnolenz	Konvulsionen <sup>1</sup> , Aufmerksamkeitsstörungen, Geschmacksstörungen, Sprachstörungen, Synkope, Tremor, Lethargie			Parästhesien, Sedierung
Augenerkrankungen		Sehstörungen			
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Vertigo				
Herzkrankungen		Angina pectoris <sup>2</sup> , Palpitationen	Tachykardie		
Gefäßerkrankungen	Hitzewallungen	Blutdruckabfall, Blutdruckanstieg			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe, Rhinorrhoe, Husten	Gähnen		Atemdepression
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Abdominalschmerz, Obstipation, Diarrhoe, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Erbrechen, Übelkeit, Flatulenz	Aufgetriebener Bauch	Zahnerkrankungen		Aufstoßen
Leber- und Gallenerkrankungen		Erhöhung leberspezifischer Enzyme, Gallenkolik			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Pruritus, Hautreaktionen, Hyperhidrosis				
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Muskelkrämpfe, Muskelzucken, Myalgie			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Harndrang			Harnretention
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse					Erektionsstörungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schwächezustände (Asthenie), Ermüdung	Arzneimittelentzugssyndrom, Schmerzen im Brustkorb, Schüttelfrost, Unwohlsein, Schmerzen, Periphere Ödeme, Durst			
Untersuchungen		Gewichtsabnahme	Gewichtszunahme		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Verletzungen durch Unfälle			

<sup>1</sup> insbesondere bei Personen mit Epilepsie oder Prädisposition zu Krampfanfällen

<sup>2</sup> insbesondere bei Patienten mit vorher bestehender koronarer Herzkrankheit

Tabelle 2

MedDRA System- organklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Herpes simplex		
Erkrankungen des Immunsystems					Anaphylaktische Reaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Dehydratation	Appetitsteigerung		
Psychiatrische Erkrankungen	Stimmungs- und Persönlichkeitsverän- derungen, Verminderte Aktivität, Psychomotorische Hyperaktivität	Agitiertheit, Wahrnehmungsstö- rungen (z. B. Derealisation)			
Erkrankungen des Nervensystems		Konzentrationsstö- rungen, Migräne, Erhöhter Muskeltonus, Unwillkürliche Muskel- kontraktionen, Hypoästhesie, Koordinationsstö- rungen			Hyperalgesie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Hörstörungen			
Gefäßerkrankungen		Vasodilatation			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dysphonie			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Schluckauf	Dysphagie, Ileus, Mundulzerationen, Stomatitis	Meläna, Zahnfleischbluten		Karies
Leber- und Gallen- erkrankungen					Cholestase, Funkti- onsstörung des Sphinkter Oddi
Erkrankungen der Haut und des Unter- hautzellgewebes		Trockene Haut	Urtikaria		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Dysurie				
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Hypogonadismus			Amenorrhoe
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Ödeme, Toleranz			Entzugssymptome bei Neugeborenen

**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-HCl/Naloxon-HCl Mylan durch Symptome äußern, die entweder durch Oxycodon (Opioidrezeptoragonist) oder durch Naloxon (Opioidrezeptorantagonist) hervorgerufen werden.

Toxische Leukenzephalopathie wurde bei Überdosierung von Oxycodon beobachtet.

Symptome einer Oxycodonüberdosierung sind Miosis, Atemdepression, Somnolenz bis hin zum Stupor, muskuläre Hypotonie, Bradykardie sowie Abfall des Blutdrucks. In schwereren Fällen können Koma, ein

nicht-kardiogenes Lungenödem und Kreislaufversagen, unter Umständen mit letalem Ausgang, auftreten.

Symptome einer reinen Überdosierung mit Naloxon sind kaum zu erwarten.

*Therapie einer Überdosierung*

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

Bei klinischen Symptomen, die auf eine Oxycodon-Überdosierung hinweisen, ist gegebenenfalls die intravenöse Gabe eines Opioidrezeptorantagonisten (z. B. 0,4 – 2 mg Naloxonhydrochlorid intravenös) angezeigt.

Diese Einzeldosis muss je nach klinischer Erfordernis in zwei- bis dreiminütigen Abständen wiederholt werden. Auch die Gabe durch Infusion von 2 mg Naloxonhydrochlorid in 500 ml isotonischer Kochsalz- oder 5%iger Dextroselösung (entsprechend 0,004 mg Naloxon/ml) ist möglich. Dabei soll die Infusionsgeschwindigkeit auf die zuvor verabreichten Bolusdosierungen und die Reaktion des Patienten abgestimmt sein.

Eine Magenspülung kann in Erwägung gezogen werden.

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

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nervensystem; Analgetika; Opiode; Natürliche Opium-Alkaloide  
ATC-Code: N02AA55

#### Wirkmechanismus

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

#### Pharmakodynamische Wirkungen

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

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

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

#### Analgesie

In einer zwölfwöchigen kontrollierten, verblindeten Parallelgruppenstudie mit 322 Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation hatten Patienten, die mit Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid behandelt wurden, im Vergleich zu denen, die nur Oxycodonhydrochlorid Retardtabletten erhielten, im Durchschnitt einen zusätzlichen

spontanen Stuhlgang in der letzten Behandlungswoche ( $p < 0,0001$ ). Der Gebrauch von Laxantien in den ersten 4 Wochen war signifikant niedriger in der Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid-Gruppe im Vergleich zur Oxycodonhydrochlorid-Monotherapiegruppe (31 % vs. 55 %,  $p < 0,0001$ ). Gleichartige Ergebnisse wurden in einer Studie mit 265 Nicht-Tumorschmerzpatienten erzielt, in der Tagesdosierungen von 60 mg/30 mg bis 80 mg/40 mg Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid mit Oxycodonhydrochlorid-Monotherapie im gleichen Dosisbereich verglichen wurden.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

#### Oxycodonhydrochlorid

##### Resorption

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

##### Verteilung

Nach der Resorption wird Oxycodon im gesamten Körper verteilt. Die Plasmaproteinbindung beträgt etwa 45 %. Oxycodon tritt in die Plazenta über und lässt sich in der Muttermilch nachweisen.

##### Biotransformation

Oxycodon wird im Darm und in der Leber zu Noroxycodon und Oxymorphon und mehreren Glucuroniden abgebaut. Noroxycodon, Oxymorphon, Noroxymorphon werden durch das Cytochrom-P450-System generiert. Chinidin reduziert die Entstehung von Oxymorphon im Menschen, ohne einen substantiellen Einfluss auf die Pharmakodynamik von Oxycodon zu haben. Der Beitrag von Metaboliten zur allgemeinen pharmakodynamischen Wirkung ist vernachlässigbar.

##### Elimination

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

#### Naloxonhydrochlorid

##### Resorption

Bei Einnahme hat Naloxon eine geringe systemische Verfügbarkeit von < 3 %.

##### Verteilung

Naloxon tritt in die Plazenta über. Es ist nicht bekannt, ob Naloxon ebenfalls in die Muttermilch übergeht.

##### Biotransformation und Elimination

Bei parenteraler Gabe beträgt die Plasma-Halbwertszeit ungefähr eine Stunde. Die Dauer der Wirksamkeit ist abhängig von der Dosis und der Art der Anwendung. Die intramuskuläre Injektion bewirkt einen längeren Effekt als die intravenöse Applikation. Naloxon wird in der Leber metabolisiert und über den Urin ausgeschieden. Die Hauptmetaboliten sind Naloxon-3-Glucuronid, 6 $\beta$ -Naloxol und seine Glucuronide.

#### Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid-Kombination

##### Pharmakokinetische/Pharmakodynamische Zusammenhänge

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

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

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

Im Allgemeinen waren die maximale Plasmakonzentration ( $C_{max}$ ) und die Bioverfügbarkeit von Oxycodon bei Einnahme nach einem fettreichen Frühstück im Durchschnitt um 16 % bis 30 % höher als bei Einnahme in nüchternem Zustand. Dies ist nicht klinisch relevant, so dass Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid-Retardtabletten entweder während der Mahlzeiten oder unabhängig davon eingenommen werden können (siehe Abschnitt 4.2).

*In-vitro*-Studien zur Metabolisierung haben gezeigt, dass das Auftreten von klinisch relevanten Wechselwirkungen von Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid mit anderen Substanzen nicht zu erwarten ist.

#### Ältere Patienten

##### Oxycodon

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

##### Naloxon

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

##### Naloxon-3-Glucuronid

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

#### Patienten mit Leberfunktionsstörung

##### Oxycodon

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

geringer, mittelstarker und starker hepatischer Insuffizienz.

**Naloxon**

Die Naloxon AUC<sub>t</sub> stieg im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 411 % (90 % KI: 152, 1.112), 11.518 % (90 % KI: 4.259, 31.149) und 10.666 % (90 % KI: 3.944, 28.847) bei geringer, mittelstarker und starker hepatischer Insuffizienz. Die Naloxon C<sub>max</sub> stieg im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 193 % (90 % KI: 115, 324), 5.292 % (90 % KI: 3.148, 8.896) und 5.252 % (90 % KI: 3.124, 8.830) bei geringer, mittelstarker und starker hepatischer Insuffizienz. Die Naloxon t<sub>1/2Z</sub> und die entsprechende AUC<sub>INF</sub> konnte auf Grund einer ungenügenden Datenlage nicht errechnet werden. Der Vergleich der Bioverfügbarkeiten für Naloxon beruht daher auf AUC<sub>t</sub>-Werten.

**Naloxon-3-Glucuronid**

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

**Patienten mit Nierenfunktionsstörung**

**Oxycodon**

Die Oxycodon AUC<sub>INF</sub> stieg im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 153 % (90 % KI: 130, 182), 166 % (90 % KI: 140, 196) und 224 % (90 % KI: 190, 266) bei geringer, mittelstarker und starker renaler Insuffizienz. Die Oxycodon C<sub>max</sub> stieg im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 110 % (90 % KI: 94, 129), 135 % (90 % KI: 115, 159) und 167 % (90 % KI: 142, 196) bei geringer, mittelstarker und starker renaler Insuffizienz. Die Oxycodon t<sub>1/2Z</sub> stieg im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 149 %, 123 % und 142 % bei geringer, mittelstarker und starker renaler Insuffizienz.

**Naloxon**

Die Naloxon AUC<sub>t</sub> stieg im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 2.850 % (90 % KI: 369, 22.042), 3.910 % (90 % KI: 506, 30.243) und 7.612 % (90 % KI: 984, 58.871) bei geringer, mittelstarker und starker renaler Insuffizienz. Die Naloxon C<sub>max</sub> stieg im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 1.076 % (90 % KI: 154, 7.502), 858 % (90 % KI: 123, 5.981) und 1.675 % (90 % KI: 240, 11.676) bei geringer, mittelstarker und starker renaler Insuffizienz. Die Naloxon t<sub>1/2Z</sub> und die entsprechende AUC<sub>INF</sub> konnte auf Grund einer ungenügenden Datenlage nicht errechnet

werden. Der Vergleich der Bioverfügbarkeiten für Naloxon beruht daher auf AUC<sub>t</sub>-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<sub>INF</sub> stieg im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 220 % (90 % KI: 148, 327), 370 % (90 % KI: 249, 550) und 525 % (90 % KI: 354, 781) bei geringer, mittelstarker und starker renaler Insuffizienz. Die Naloxon-3-Glucuronid C<sub>max</sub> stieg im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 148 % (90 % KI: 110, 197), 202 % (90 % KI: 151, 271) und 239 % (90 % KI: 179, 320) bei geringer, mittelstarker und starker renaler Insuffizienz. Die Naloxon-3-Glucuronid t<sub>1/2Z</sub> zeigte keine signifikante Änderung bei renaler Insuffizienz im Vergleich zu gesunden Probanden.

**Missbrauch**

Um die Retardierung von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl Mylan nicht zu zerstören, dürfen die Tabletten nicht zerteilt, zerkaut oder zerkleinert werden, da dies zu einer schnelleren Wirkstofffreisetzung führt. Darüber hinaus verfügt Naloxon über eine langsamere Elimination bei intranasaler Gabe. Dies führt dazu, dass eine missbräuchliche Anwendung von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl Mylan nicht zu den beabsichtigten missbräuchlichen Effekten führt. Im Tierexperiment konnte bei Ratten, die von Oxycodon abhängig waren, bei der intravenösen Anwendung von Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid im Verhältnis 2:1 Entzugssymptome festgestellt werden.

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

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

Studien mit den Einzelsubstanzen zeigten, dass Oxycodon in Dosierungen von bis zu 8 mg/kg Körpergewicht keine Auswirkung auf die Fertilität und die frühe embryonale Entwicklung bei männlichen und weiblichen Ratten hatte und keine Fehlbildungen in Ratten in Dosen bis zu 8 mg/kg und in Kaninchen in Dosen von bis zu 125 mg/kg Körpergewicht induzierte. Wurden beim Kaninchen Daten der einzelnen Feten zur statistischen Auswertung herangezogen, konnte jedoch eine dosisabhängige Zunahme an Entwicklungsvarianten beobachtet werden (erhöhte Inzidenz an 27 präsakralen Wirbeln, zusätzliche Rippenpaare). Wenn diese Parameter unter Berücksichtigung der Würfgröße statistisch ausgewertet wurden, war nur die Inzidenz der 27 präsakralen Wirbel erhöht und dies nur in der 125 mg/kg Gruppe, einem Dosisniveau, das bei den trächtigen Muttertieren zu schweren pharmakotoxischen Wirkungen führte. In einer Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung in Ratten war das Körpergewicht der F1 Generation bei 6 mg/kg/Tag niedriger als in der Kontrollgruppe, bei einer Dosis, bei der Körpergewicht und Nahrungsaufnahme der Muttertiere verringert waren (NOAEL 2 mg/kg Körpergewicht). Es gab weder Wirkungen auf die physischen, reflexologischen und

sensorischen Entwicklungsparameter noch auf die Verhaltens- oder Reproduktionskennzahlen.

Die Standardstudien zur Reproduktionstoxizität zeigen, dass Naloxon nach oraler Gabe i hoher Dosen weder teratogen noch embryo/fetotoxisch war und die peri-/postnatale Entwicklung nicht beeinträchtigte. In sehr hohen Dosen (800 mg/kg/Tag) bewirkte Naloxon eine erhöhte Jungtiersterblichkeit unmittelbar nach der Geburt in Dosen, die signifikante Toxizität in den Muttertieren hervorrief (z. B. Gewichtsverlust, Krämpfe). In überlebenden Jungtieren wurden jedoch keine Auswirkungen auf Entwicklung oder Verhalten festgestellt.

Langzeitstudien zur Kanzerogenität mit einer Kombination von Oxycodon und Naloxon oder Oxycodon als Einzelsubstanz wurden nicht durchgeführt. Für Naloxon wurde eine 24-monatige orale Kanzerogenitätsstudie in Ratten mit Naloxon-Dosen bis zu 100 mg/kg/Tag durchgeführt. Die Ergebnisse zeigen, dass Naloxon unter diesen Bedingungen nicht kanzerogen ist.

Die Einzelwirkstoffe Oxycodon und Naloxon zeigten in *In vitro*-Untersuchungen ein klastogenes Potential. Unter *In vivo*-Bedingungen wurden jedoch entsprechende Befunde selbst bei toxischen Dosierungen nicht beobachtet. Die Ergebnisse zeigen, dass ein mutagenes Risiko von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl Mylan beim Menschen bei therapeutischen Konzentrationen mit hinreichender Sicherheit ausgeschlossen werden kann.

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Tablettenkern

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

Filmüberzug

**Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl Mylan 5 mg/ 2,5 mg Retardtabletten**  
Poly(vinylalkohol), Titandioxid (E 171), Macrogol 3350, Talkum.

**Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl Mylan 10 mg/ 5 mg Retardtabletten**  
Poly(vinylalkohol), Titandioxid (E 171), Macrogol 3350, Talkum, Eisen(III)-oxid (E 172)

**Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl Mylan 20 mg/ 10 mg Retardtabletten**  
Poly(vinylalkohol), Titandioxid (E 171), Macrogol 3350, Talkum.

**Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl Mylan 30 mg/ 15 mg Retardtabletten**  
Poly(vinylalkohol), Titandioxid (E 171), Macrogol 3350, Talkum, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172).

**Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl Mylan 40 mg/ 20 mg Retardtabletten**  
Poly(vinylalkohol), Titandioxid (E 171), Macrogol 3350, Talkum, Eisen(III)-oxid (E 172).

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Blisterpackung:  
3 Jahre

Flaschen:  
3 Jahre.  
Haltbarkeit nach Anbruch: 3 Monate

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Blisterpackung:  
Nicht über 25 °C lagern.

Flaschen:  
Nicht über 30 °C lagern.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Blisterpackung  
Kindergesicherte Aluminium/PVC/PE/PVDC Blisterpackungen.

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

Packungsgrößen  
Blisterpackung: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 Retardtabletten  
Flasche: 50, 100, 250 Retardtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

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

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Mylan Germany GmbH  
Lütticher Straße 5  
53842 Troisdorf

Mitvertrieb:  
Viatrix Healthcare GmbH  
Lütticher Straße 5  
53842 Troisdorf

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

92662.00.00  
92663.00.00  
92664.00.00  
92665.00.00  
92666.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:  
15.12.2015  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
02.01.2020

**10. STAND DER INFORMATION**

Februar 2024

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt