

# Oxycaloxon<sup>®</sup> 10 mg/5 mg; - 20 mg/10 mg; - 40 mg/20 mg Retardtabletten

<p><b>1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS</b> Oxycaloxon<sup>®</sup> 10 mg/5 mg Retardtabletten Oxycaloxon<sup>®</sup> 20 mg/10 mg Retardtabletten Oxycaloxon<sup>®</sup> 40 mg/20 mg Retardtabletten</p> <p><b>2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG</b> <u>10 mg/5 mg Retardtabletten:</u> Jede Retardtablette enthält 10 mg Oxycodonhydrochlorid (entsprechend 9 mg Oxycodon) und 5 mg Naloxonhydrochlorid (als 5,45 mg Naloxonhydrochlorid-Dihydrat, entsprechend 4,5 mg Naloxon).</p> <p><u>20 mg/10 mg Retardtabletten:</u> Jede Retardtablette enthält 20 mg Oxycodonhydrochlorid (entsprechend 18 mg Oxycodon) und 10 mg Naloxonhydrochlorid (als 10,9 mg Naloxonhydrochlorid-Dihydrat, entsprechend 9 mg Naloxon).</p> <p><u>40 mg/20 mg Retardtabletten:</u> Jede Retardtablette enthält 40 mg Oxycodonhydrochlorid (entsprechend 36 mg Oxycodon) und 20 mg Naloxonhydrochlorid (als 21,8 mg Naloxonhydrochlorid-Dihydrat, entsprechend 18 mg Naloxon).</p> <p><u>Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:</u> Jede 10 mg/5 mg Retardtablette enthält 66,45 mg Lactose (als Monohydrat). Jede 20 mg/10 mg Retardtablette enthält 51,78 mg Lactose (als Monohydrat). Jede 40 mg/20 mg Retardtablette enthält 103,78 mg Lactose (als Monohydrat).</p> <p>Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.</p>	<p>Starke Schmerzen, die nur mit Opioid-Analgetika ausreichend behandelt werden können.</p> <p>Der Opioidantagonist Naloxon ist enthalten, um einer Opioid-induzierten Obstipation entgegenzuwirken, indem er die Wirkung des Oxycodons an den Opioidrezeptoren lokal im Darm blockiert.</p> <p>Oxycaloxon wird angewendet bei Erwachsenen.</p> <p><b>4.2 Dosierung und Art der Anwendung</b> <u>Dosierung</u></p> <p><u>Analgesie</u></p> <p>Die analgetische Wirksamkeit von Oxycaloxon entspricht der von Oxycodonhydrochlorid in retardierter Form.</p> <p>Die Dosierung ist an die Schmerzintensität und an die individuelle Empfindlichkeit des Patienten anzupassen. Es gelten folgende allgemeine Dosierungsempfehlungen für diese Tabletten:</p> <p><u>Erwachsene</u></p> <p>Die übliche Anfangsdosis für nicht-opioidgewohnte Patienten beträgt 10 mg/5 mg Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid alle 12 Stunden.</p> <p>Es sind niedrigere Wirkstärken verfügbar, um die Dosistitration bei der Einleitung der Opioidtherapie zu ermöglichen und für die individuelle Dosisanpassung.</p>	<p>Naloxonhydrochlorid auf die Darmtätigkeit beeinträchtigt werden.</p> <p>Nach Absetzen der Therapie mit diesen Tabletten mit anschließendem Wechsel auf ein anderes Opioid ist mit einer Verschlechterung der Darmfunktion zu rechnen.</p> <p>Einige Patienten, die diese Retardtabletten nach einem festen Zeitschema erhalten, benötigen schnell freisetzende Analgetika als Bedarfsmedikation zur Therapie von Durchbruchschmerzen. Oxycaloxon ist eine retardierte Formulierung und daher für die Behandlung von Durchbruchschmerzen nicht vorgesehen. Für die Behandlung von Durchbruchschmerzen sollte eine 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 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.</p> <p>Oxycaloxon 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.</p>
<p><b>3. DARREICHUNGSFORM</b> Retardtablette</p> <p><u>Oxycaloxon 10 mg/5 mg Retardtabletten:</u> Weiße, ovale, leicht bikonvexe filmüberzogene Retardtabletten, mit einer gravierten „10“ auf einer Seite der Tablette (Abmessungen: 9,5 mm x 4,5 mm).</p> <p><u>Oxycaloxon 20 mg/10 mg Retardtabletten:</u> Hellrosa, ovale, leicht bikonvexe filmüberzogene Retardtabletten mit einer gravierten „20“ auf einer Seite der Tablette (Abmessungen: 9,5 mm x 4,5 mm).</p> <p><u>Oxycaloxon 40 mg/20 mg Retardtabletten:</u> Bräunlich-gelbe, kapselförmige, leicht bikonvexe filmüberzogene Retardtabletten mit einer gravierten „40“ auf einer Seite der Tablette (Abmessungen: 14,0 mm x 6,0 mm).</p> <p><b>4. KLINISCHE ANGABEN</b> <b>4.1 Anwendungsgebiete</b></p>	<p>Patienten, die bereits Opioide erhalten haben, können unter Berücksichtigung des vorherigen Opioidbedarfs die Therapie in einer höheren Dosis beginnen.</p> <p>Die Tageshöchstdosis dieser Tabletten 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.</p> <p>Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und bei 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 Tageshöchstdosis von 400 mg Oxycodonhydrochlorid zu berücksichtigen ist. Im Falle einer zusätzlichen Gabe von Oxycodonhydrochlorid, kann der günstige Einfluss von</p>	<p>Bei der Behandlung von Nicht-Tumorschmerzen sind Tagesdosierungen bis 40 mg/20 mg Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid im Allgemeinen ausreichend; höhere Dosierungen können jedoch erforderlich sein.</p> <p>Für Dosierungen, die mit dieser Stärke nicht realisierbar sind, stehen andere Stärken dieses Arzneimittels zur Verfügung.</p> <p><u>Dauer der Anwendung</u> Diese Tabletten sollten nicht länger als unbedingt notwendig angewendet werden. Falls mit Blick auf die Art und Schwere der Erkrankung eine Langzeitbehandlung erforderlich ist, ist eine sorgfältige und regelmäßige Überwachung notwendig, um festzustellen, ob und in welchem Ausmaß eine weitere Behandlung erforderlich ist.</p>

# Oxycaloxon® 10 mg/5 mg; - 20 mg/10 mg; - 40 mg/20 mg Retardtabletten

## Analgesie

Wenn der Patient keine Opioid-Therapie mehr benötigt, sollte die Therapie ausschleichend beendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

## Ältere Patienten

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

## Patienten mit Leberfunktionsstörungen

In einer klinischen Studie wurde gezeigt, dass die Plasmaspiegel von Oxycodon und Naloxon bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen erhöht waren. Der Naloxonplasmaspiegel war dabei stärker erhöht als der von Oxycodon (siehe Abschnitt 5.2). Die klinische Relevanz des relativ hohen Naloxonplasmaspiegels bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist bisher nicht bekannt. Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist bei der Anwendung dieser Tabletten Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung ist Oxycaloxon 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). Der Naloxonplasmaspiegel war dabei stärker erhöht als der von Oxycodon. Die klinische Relevanz des relativ hohen Naloxonplasmaspiegels bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist bisher nicht bekannt. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist bei der Anwendung dieser Tabletten Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

## Kinder und Jugendliche

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

## Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Diese Retardtabletten werden in der festgelegten Dosierung zweimal täglich nach einem festen Zeitschema eingenommen.

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

## **4.3 Gegenanzeigen**

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

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

Das Hauptrisiko einer Opioidüberdosierung ist eine Atemdepression.

Vorsicht ist geboten bei der Anwendung dieser Tabletten bei älteren oder geschwächten Patienten, bei Patienten mit Opioid-bedingtem paralytischem Ileus, bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Lungenfunktion, bei Patienten mit Schlafapnoe, Myxödem, Hypothyreose, Addisonischer Krankheit (Nebennierenrinden-Insuffizienz), Intoxikations-Psychose, Cholelithiasis, Prostatahypertrophie, Alkoholismus, Delirium tremens, Pankreatitis, Hypotonie, Hypertonie, vorbestehenden Herz-Kreislaufkrankungen, Kopfverletzungen (aufgrund des Risikos von erhöhtem Hirndruck), Epilepsie oder Prädisposition zu Krampfanfällen oder bei Patienten, die MAO-Hemmer oder das ZNS dämpfende Arzneimittel einnehmen.

*Risiko durch die gleichzeitige Einnahme von Sedativa wie Benzodiazepinen oder verwandten Wirkstoffen:*

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden, einschließlich Oxycaloxon 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 Oxycaloxon 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).

Vorsicht ist auch geboten bei der Anwendung dieser Tabletten bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung oder mit Nierenfunktionsstörung. Eine sorgsame medizinische Überwachung ist insbesondere bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung notwendig.

Diarrhoe kann als mögliche Nebenwirkung von Naloxon betrachtet werden.

Die Umstellung von Patienten unter Langzeitanwendung von Opioiden auf Oxycaloxon kann anfänglich Entzugssymptome auslösen. Eine besondere Beobachtung dieser Patienten kann notwendig sein.

Oxycaloxon 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 dieser Tabletten kann zu physischer Abhängigkeit führen. Bei abruptem Beendigung der Therapie können Entzugssymptome auftreten. Falls die Therapie nicht länger erforderlich ist, kann es deshalb ratsam sein, die Tagesdosis allmählich zu reduzieren, um das Auftreten von Entzugssymptomen zu vermeiden. (siehe Abschnitt 4.2)

Eine psychische Abhängigkeit (Arzneimittelsucht) kann sich nach Gabe opioidhaltiger Analgetika, einschließlich Oxycaloxon, entwickeln. Bei anamnestischem Alkohol-, Drogen- und Arzneimittelmisbrauch sind diese Tabletten nur mit besonderer Vorsicht zu verordnen. Oxycodon für sich hat, ähnlich wie andere stark wirksame Opioidrezeptoragonisten, ein Missbrauchspotential.

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

Patienten, die an Benommenheit und/oder Episoden plötzlichen Einschlafens leiden, dürfen keine Fahrzeuge führen oder Maschinen bedienen. Überdies sollte eine Reduktion der Dosis oder Beendigung der Therapie in Erwägung gezogen werden.

# Oxycaloxon® 10 mg/5 mg; - 20 mg/10 mg; - 40 mg/20 mg Retardtabletten

Aufgrund möglicher additiver Wirkungen ist Vorsicht geboten, wenn Patienten andere sedierende Arzneimittel in Kombination mit Oxycaloxon einnehmen (siehe Abschnitte 4.5 und 4.7).

Die gleichzeitige Einnahme von Alkohol und Oxycaloxon kann die Nebenwirkungen von Oxycaloxon verstärken; Die gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden.

Es wurden keine Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit von Oxycaloxon bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren durchgeführt. Aus diesem Grund wird eine Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen.

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 dieser Tabletten bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Die Gabe dieser Tabletten 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 dieser Tabletten nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Bewertung im Einzelfall festzulegen.

Vor jedem Missbrauch dieser Tabletten durch Drogenabhängige wird dringend gewarnt.

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

Diese Tabletten bestehen aus einer dualen Polymer-Matrix und ist nur zum Einnehmen bestimmt. Eine missbräuchliche parenterale Anwendung der Tablettenbestandteile (insbesondere von Talkum) kann zur Nekrose lokalen Gewebes und zu Lungengranulomen oder zu anderen schwerwiegenden, potenziell letalen Nebenwirkungen führen.

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

Die Anwendung von Oxycaloxon kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von Oxycaloxon als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Zentral dämpfend wirkende Substanzen (z. B. andere Opioid, Sedativa, Hypnotika, Antidepressiva, Phenothiazine, Neuroleptika, Antihistaminika und Antiemetika) können den ZNS-dämpfenden Effekt (z. B. die Atemdepression) von Oxycaloxon verstärken.

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

Alkohol kann die pharmakodynamischen Effekte von Oxycaloxon verstärken; Die gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Oxycodon und Cumarin-Antikoagulantien wurden klinisch relevante Veränderungen der Thromboplastinzeit (International Normalized Ratio/INR bzw. Quick-Wert) in beide Richtungen beobachtet.

Oxycodon wird hauptsächlich über CYP3A4-abhängige Stoffwechselwege und zum Teil über CYP2D6 abgebaut (siehe Abschnitt 5.2). Die Aktivität dieser Abbauewege kann durch verschiedene gleichzeitig angewendete Arzneimittel oder Nahrungsbestandteile gehemmt oder induziert werden. Die Dosen von Oxycaloxon 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), Pro-

teasehemmer (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 dieser Tabletten 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 Schmerzlinde- rung zu erzielen.

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

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

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

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Oxycaloxon bei Schwangeren oder unter der Geburt vor. Begrenzte Daten zur Anwendung von Oxycodon während der Schwangerschaft beim Menschen deuten nicht auf ein erhöhtes Risiko von angeborenen Fehlbildungen hin. Für Naloxon sind nur unzureichende klinische Daten über exponierte Schwangerschaften verfügbar. Die systemische Verfügbarkeit von Naloxon bei Frauen nach der Einnahme dieser Tabletten 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

# Oxycaloxon® 10 mg/5 mg; - 20 mg/10 mg; - 40 mg/20 mg Retardtabletten

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.

Diese Tabletten sollten 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 dieser Tabletten jedoch sehr niedrig (siehe Abschnitt 5.2). Ein Risiko für das gestillte Kind kann, insbesondere nach wiederholter Einnahme

dieser Tabletten durch die stillende Mutter, nicht ausgeschlossen werden.

Während einer Behandlung mit Oxycaloxon sollte das Stillen 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

Oxycaloxon 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 dieser Tabletten mit anderen ZNS-dämpfenden Substanzen zu erwarten. Bei Patienten, die stabil auf eine bestimmte Dosis eingestellt sind, sind Beschränkungen nicht zwangsläufig erforderlich. Deshalb sollten Patienten mit ihrem behandelnden Arzt besprechen, ob sie ein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen dürfen.

Patienten, die unter Oxycaloxon Benom-

menheit entwickeln und/oder plötzlich einschlafen, müssen darüber aufgeklärt werden, dass sie kein Fahrzeug führen oder andere Aktivitäten ausüben dürfen, bei denen eine beeinträchtigte Aufmerksamkeit sie selbst oder anderen Personen dem Risiko ernsthafter Verletzungen oder des Todes aussetzt (z. B. Bedienen von Maschinen), bevor solche wiederkehrenden Episoden und die Benommenheit abgeklungen sind (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.5).

#### 4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

- Sehr häufig (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
- Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
- Selten (≥ 1/10.000 bis < 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.

Systemorganklasse MedDRA	Häufig	Gelegentlich	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		euphorische Stimmung Halluzinationen Alpträume Aggression
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			
Herzerkrankungen		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 Gas-	Abdominalschmerz	Aufgeblähter Bauch	Zahnerkran-	Aufstoßen

**Oxycaloxon® 10 mg/5 mg; - 20 mg/10 mg;  
- 40 mg/20 mg Retardtabletten**

trintestinaltrakts	Obstipation Diarrhoe Mundtrockenheit Dyspepsie Erbrechen Übelkeit Flatulenz		kungen	
Leber- und Gallenerkrankungen		Erhöhung der Leberenzyme Gallenkolik		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Pruritus Hautreaktionen Hyperhidrosis			
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		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) Erschöpfung	Brustschmerz Schüttelfrost Arzneimittelentzugssyndrom 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

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.

Systemorganklasse MedDRA	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Herpes simplex	
Erkrankungen des Immunsystems				Anaphylaktische Reaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Dehydratation	Appetitsteigerung	
Psychiatrische Erkrankungen	Stimmungs- und Persönlichkeitsveränderungen verminderte Aktivität psychomotorische Hyperaktivität	Agitiertheit Wahrnehmungsstörungen (z. B. Derealisation) Arzneimittelabhängigkeit		
Erkrankungen des Nervensystems		Konzentrationsstörungen Migräne erhöhter Muskeltonus unwillkürliche Muskelkontraktionen Hypoästhesie Koordinationsstörungen		Hyperalgesie

# Oxycaloxon® 10 mg/5 mg; - 20 mg/10 mg; - 40 mg/20 mg Retardtabletten

		gen		
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	Melaena Zahnfleischbluten	Karies
Leber- und Gallenerkrankungen				Cholestase
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Trockene Haut	Urtikaria	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Dysurie			
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Hypogonadismus		Amenorrhoe
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Ödeme Arzneimitteltoleranz		Arzneimittelzugssyndrom 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 anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

### Symptome einer Überdosierung

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

Symptome einer Oxycodonüberdosierung sind Miosis, Atemdepression, Somnolenz bis hin zum Stupor, erniedrigter Muskeltonus, Bradykardie sowie Abfall des Blutdrucks.

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

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 einer Infusion von 2 mg Naloxonhydrochlorid in 500 ml Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) oder Glucoselösung 50 mg/ml (5 %) (entsprechend 0,004 mg Naloxon/ml) ist möglich. Dabei soll die Infusionsgeschwindigkeit auf die zuvor verabreichten Bolusdosierungen und die Reaktion des Patienten abgestimmt sein.

Eine Magenspülung kann in Erwägung gezogen werden.

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

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

## 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetika; Opioidrezeptoragonisten; natürliche Opium-Alkaloide  
ATC-Code: N02AA55

### Wirkmechanismus

Oxycodon und Naloxon besitzen eine Affinität zu Kappa-, My- und Delta-Opioidrezeptoren im Gehirn, im Rückenmark und in den 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. Aufgrund des lokalen kompetitiven Antagonismus der Opioidrezeptor-vermittelten Wirkung von Oxycodon durch Naloxon im Darm, reduziert Naloxon das Auftreten der für eine Behandlung mit Opioiden typischen Darmfunktionsstörungen.

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Opioidrezeptoragonisten können die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren- oder -Gonadenachsen beeinflussen. Zu den Veränderungen, die beobachtet werden können, zählen ein Anstieg des Prolaktins im Serum und eine Abnahme von Kortisol und Testosteron im Plasma. Eine Manifestation klinischer Symptome auf Grund dieser Hormonveränderungen ist möglich.

# Oxycaloxon® 10 mg/5 mg; - 20 mg/10 mg; - 40 mg/20 mg Retardtabletten

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.

## Analgesie

In einer zwölfwöchigen, doppelblinden Parallelgruppenstudie mit 322 Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation hatten Patienten, die mit Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die weiterhin ähnliche Dosen von Oxycodonhydrochlorid Retardtabletten erhielten, im Durchschnitt einen zusätzlichen spontanen (ohne Laxantien) Stuhlgang in der letzten Behandlungswoche ( $p < 0,0001$ ). Der Gebrauch von Laxantien in den ersten 4 Wochen war signifikant niedriger in der Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid-Gruppe im Vergleich zur Oxycodonhydrochlorid-Monotherapiegruppe (31 % vs 55 %, entsprechend,  $p < 0,0001$ ). Ähnliche Ergebnisse wurden in einer Studie mit 265 Nicht-Tumorpatienten erzielt, bei der Tagesdosierungen von 60 mg/30 mg bis 80 mg/40 mg Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid mit Oxycodonhydrochlorid als Monotherapie im gleichen Dosierungsbereich verglichen wurden.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften Oxycodonhydrochlorid**

### Resorption

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

### Verteilung

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

### Biotransformation

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

### Elimination

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

### Naloxonhydrochlorid

#### Resorption

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

#### Verteilung

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

#### Biotransformation und Elimination

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

#### Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid Kombination (Oxycaloxon)

#### Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

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

Alle Wirkstärken von Oxycaloxon sind untereinander austauschbar.

Bei Einnahme von Oxycaloxon 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 Oxycaloxon 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 Oxycaloxon mit anderen Substanzen nicht zu erwarten ist.

### Ältere Patienten

#### Oxycodon

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

#### Naloxon

Die Naloxon  $AUC_t$  stieg bei älteren im Vergleich zu jüngeren Probanden auf durchschnittlich 182 % (90 % C.I.: 123, 270). Die Naloxon  $C_{max}$  stieg auf durchschnittlich 173 % (90 % C.I.: 107, 280). Die Naloxon  $C_{min}$  stieg auf durchschnittlich 317 % (90 % C.I.: 142, 708).

#### Naloxon-3-Glucuronid

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

### Patienten mit Leberfunktionsstörung

#### Oxycodon

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

#### Naloxon

Die Naloxon  $AUC_t$  stieg bei Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 411 % (90 % C.I.: 152, 1112), 11518 % (90 % C.I.: 4259, 31149) und 10666 % (90 % C.I.:

# Oxycaloxon® 10 mg/5 mg; - 20 mg/10 mg; - 40 mg/20 mg Retardtabletten

3944, 28847). Die Naloxon  $C_{max}$  stieg bei Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 193 % (90 % C.I.: 115, 324), 5292 % (90 % C.I.: 3148, 8896) und 5252 % (90 % C.I.: 3124, 8830). Die Naloxon  $t_{1/2Z}$  und die entsprechende  $AUC_{INF}$  konnte auf Grund einer ungenügenden Datenlage nicht errechnet werden. Der Vergleich der Bioverfügbarkeiten für Naloxon beruht daher auf  $AUC_t$ -Werten.

## Naloxon-3-Glucuronid

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

## Patienten mit Nierenfunktionsstörung

### Oxycodon

Die Oxycodon  $AUC_{INF}$  stieg bei Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Nierenfunktionsstörung im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 153 % (90 % C.I.: 130, 182), 166 % (90 % C.I.: 140, 196) und 224 % (90 % C.I.: 190, 266). Die Oxycodon  $C_{max}$  stieg bei Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Nierenfunktionsstörung im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 110 % (90 % C.I.: 94, 129), 135 % (90 % C.I.: 115, 159) und 167 % (90 % C.I.: 142, 196). Die Oxycodon  $t_{1/2Z}$  stieg im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 149 %, 123 % und 142 % bei Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Nierenfunktionsstörung.

### Naloxon

Die Naloxon  $AUC_t$  stieg bei Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Nierenfunktionsstörung im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 2850 % (90 % C.I.: 369, 22042), 3910 % (90 % C.I.: 506, 30243) und 7612 % (90 %

C.I.: 984, 58871). Die Naloxon  $C_{max}$  stieg bei Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Nierenfunktionsstörung im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 1076 % (90 % C.I.: 154, 7502), 858 % (90 % C.I.: 123, 5981) und 1675 % (90 % C.I.: 240, 11676). Die Naloxon  $t_{1/2Z}$  und die entsprechende  $AUC_{INF}$  konnte auf Grund einer ungenügenden Datenlage nicht errechnet werden. Der Vergleich der Bioverfügbarkeiten für Naloxon beruht daher auf  $AUC_t$ -Werten. Die Quotienten wurden möglicherweise dadurch beeinflusst, dass die Naloxonplasmaspiegel in gesunden Probanden nicht ausreichend charakterisiert werden konnten.

## Naloxon-3-Glucuronid

Die Naloxon-3-Glucuronid  $AUC_{INF}$  stieg bei Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Nierenfunktionsstörung im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 220 % (90 % C.I.: 148, 327), 370 % (90 % C.I.: 249, 550) und 525 % (90 % C.I.: 354, 781). Die Naloxon-3-Glucuronid  $C_{max}$  stieg bei Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Nierenfunktionsstörung im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 148 % (90 % C.I.: 110, 197), 202 % (90 % C.I.: 151, 271) und 239 % (90 % C.I.: 179, 320). Die Naloxon-3-Glucuronid  $t_{1/2Z}$  zeigte keine signifikante Änderung bei renaler Insuffizienz im Vergleich zu gesunden Probanden.

## Missbrauch

Um die Retardwirkung von Oxycaloxon nicht zu zerstören, dürfen die Retardtabletten nicht zerteilt, zerbrochen, zerrieben 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 Oxycaloxon nicht die beabsichtigte Wirkung zeigt. Bei Ratten, die von Oxycodon abhängig waren, führte die intravenöse Anwendung von Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid im Verhältnis 2:1 zu Entzugssymptomen.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es gibt keine 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 Wurfgröße 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 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 und Naloxon beim Menschen bei therapeutischen Konzentrationen mit hinreichender Sicherheit ausgeschlossen werden kann.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Tablettenkern

Hyprollose  
Ethylcellulose  
Glyceroldistearat (Ph.Eur.)



# Oxycaloxon® 10 mg/5 mg; - 20 mg/10 mg; - 40 mg/20 mg Retardtabletten

Lactose-Monohydrat  
Talkum  
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug  
Poly(vinylalkohol)  
Titandioxid (E171)  
Macrogol 3350  
Talkum  
Eisen(III)-oxid (E172) *(nur in den 20 mg/10 mg Retardtabletten)*  
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172) *(nur in den 40 mg/20 mg Retardtabletten)*

**6.2 Inkompatibilitäten**  
Nicht zutreffend.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**  
2 Jahre

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**  
Nicht über 30°C lagern.  
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**  
10 mg/5 mg Retardtabletten:  
Kindergesicherte Blisterpackung (PVC/PVDC // Papier/Al-Folie):  
Packungen mit 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 oder 112 Retardtabletten in einer Faltschachtel.  
  
Kindergesicherte perforierte Blister zur Abgabe von Einzeldosen (PVC/PVDC // PET/Al-Folie):  
Packungen mit 10x1, 14x1, 20x1, 28x1, 30x1, 50x1, 56x1, 60x1, 90x1, 98x1, 100x1 oder 112x1 Retardtabletten in einer Faltschachtel.  
  
20 mg/10 mg Retardtabletten:  
Kindergesicherte Blisterpackung (PVC/PVDC // Papier/Al-Folie):  
Packungen mit 10, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 oder 112 Retardtabletten in einer Faltschachtel.  
  
Kindergesicherte perforierte Blister zur Abgabe von Einzeldosen (PVC/PVDC // PET/Al-Folie):  
Packungen mit 10x1, 20 x1, 28 x1, 30 x1, 50 x1, 56 x1, 60 x1, 90 x1, 98 x1, 100 x1 oder 112 x1 Retardtabletten in einer Faltschachtel.  
  
40 mg/20 mg Retardtabletten:  
Kindergesicherte Blisterpackung (PVC/PVDC // Papier/Al-Folie):  
Packungen mit 10, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 oder 112 Retardtabletten in einer Faltschachtel.  
  
Kindergesicherte perforierte Blister zur

Abgabe von Einzeldosen (PVC/PVDC // PET/Al-Folie):

Packungen mit 10x1, 20 x1, 28 x1, 30 x1, 50 x1, 56 x1, 60 x1, 90 x1, 98 x1, 100 x1 oder 112 x1 Retardtabletten in einer Faltschachtel.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

TAD Pharma GmbH  
Heinz-Lohmann-Straße 5  
27472 Cuxhaven  
Tel.: (04721) 606-0  
Fax: (04721) 606-266  
E-Mail: info@tad.de

**8. ZULASSUNGSNUMMERN**

97503.00.00  
97504.00.00  
97505.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG**

07.04.2017

**10. STAND DER INFORMATION**

Juni 2018

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel