

## FACHINFORMATION

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl Ethypharm 10 mg/5 mg Retardtabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

Weiß bis gebrochen weiß, längliche, bikonvexe, beschichtete 9,6 x 4,8 mm große Tablette mit der Prägung „10“ auf der einen Seite.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

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

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

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

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### Dosierung

##### Analgesie

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

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

##### Erwachsene

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

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

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

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

Einige Patienten, die Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl Ethypharm nach einem festen Zeitschema erhalten, benötigen schnell freisetzende Analgetika als Bedarfsmedikation zur Therapie von Durchbruchschmerzen. Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl Ethypharm ist eine retardierte Formulierung und daher für die Behandlung von Durchbruchschmerzen nicht vorgesehen. Für die Behandlung von Durchbruchschmerzen sollte die Einzeldosis der Bedarfsmedikation ungefähr 1/6 der entsprechenden Tagesdosis von Oxycodonhydrochlorid betragen. Wird eine Bedarfsmedikation häufiger als zweimal pro Tag benötigt, ist dies üblicherweise ein Anzeichen dafür, dass eine Dosiserhöhung erforderlich ist. Diese Anpassung sollte alle 1-2 Tage in Dosisschritten von zweimal täglich 5 mg/2,5 mg oder wenn nötig 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 zweimal tägliche Dosierung, die eine adäquate Analgesie mit so wenig Bedarfsmedikation wie möglich so lange aufrechterhält, wie eine Schmerztherapie notwendig ist.

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

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

#### Ältere Patienten

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

#### Patienten mit Leberfunktionsstörungen

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

#### Patienten mit Nierenfunktionsstörung

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

#### Kinder und Jugendliche

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

#### Art der Anwendung

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

Die Retardtabletten werden in der ermittelten Dosis zweimal täglich nach einem festen Zeitschema eingenommen.

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

#### Dauer der Anwendung

Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl Ethypharm soll nicht länger als unbedingt notwendig angewendet werden. Falls in Abhängigkeit von Art und Schwere der Erkrankung eine Langzeit-Behandlung erforderlich ist, sollte eine sorgfältige und regelmäßige Beobachtung sicherstellen, in welchem Ausmaß eine Weiterbehandlung notwendig ist.

#### Analgesie

Falls eine Opioid-Therapie nicht länger angezeigt ist, sollte die Therapie ausschleichend beendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Wenn der Patient keine Opioid-Therapie mehr benötigt, wird die Beendigung der Behandlung durch ein Ausschleichen des Arzneimittels über etwa eine Woche empfohlen, um das Risiko einer Entzugsreaktion zu verringern (siehe Abschnitt 4.4).

### **4.3 Gegenanzeigen**

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

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

Eine Atemdepression ist die bedeutsamste Gefahr bei einer Opioidüberdosierung.

Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl Ethypharm bei älteren oder geschwächten Patienten, bei Patienten mit Opioid-bedingtem paralytischem Ileus, schwerer Beeinträchtigung der Lungenfunktion, Patienten mit Schlafapnoesyndrom, Myxödem, Hypothyreose, Addisonscher Krankheit (Nebennierenrinden-Insuffizienz), Intoxikations-Psychose, Cholelithiasis, Prostatahypertrophie, Alkoholismus, Delirium tremens, Pankreatitis, Hypotonie, Hypertonie, vorher bestehenden Herzkreislauferkrankungen, Kopfverletzungen (wegen des Risikos von Zuständen mit erhöhtem Hirndruck), Epilepsie oder Prädisposition zu Krampfanfällen.

Dieses Arzneimittel darf bei Patienten, die MAO Hemmer oder zentral dämpfend wirkenden Medikamente einnehmen, nur mit Vorsicht angewendet werden.

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

Die gleichzeitige Anwendung von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl Ethypharm und sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder vergleichbaren Arzneimitteln kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verschreibung mit diesen sedierenden Arzneimitteln nur bei den Patienten angebracht, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn dennoch eine gleichzeitige Verschreibung von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl Ethypharm 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 von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl Ethypharm bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung oder mit Nierenfunktionsstörungen. Eine sorgsame medizinische Überwachung ist insbesondere bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung notwendig.

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

Die Umstellung von Patienten unter Langzeitanwendung von Opioiden auf Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl Ethypharm kann anfänglich Entzugssymptome auslösen. Eine besondere Beobachtung dieser Patienten kann notwendig sein.

Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl Ethypharm 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 Ethypharm kann zu physischer Abhängigkeit führen. Bei abrupter 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 wie Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl Ethypharm entwickeln. Bei anamnestischem Alkohol-, Drogen- oder Arzneimittelmisbrauch ist Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl Ethypharm nur mit besonderer Vorsicht zu verordnen. Der Wirkstoff Oxycodon für sich hat, ähnlich wie andere stark wirksame Opioidrezeptoragonisten, ein Missbrauchspotential.

Um die Retardwirkung nicht zu beeinträchtigen, müssen die Retardtabletten im Ganzen eingenommen werden und dürfen nicht zerbrochen, zerkaut oder zerkleinert werden. Die Einnahme zerbrochen,

zerkauter oder zerkleinerter Retardtabletten führt zu einer schnelleren Wirkstofffreisetzung und Resorption einer möglicherweise letalen Dosis von Oxycodon (siehe Abschnitt 4.9).

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

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

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 Ethypharm bei diesen Patienten nicht empfohlen.

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

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

Wenn von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl Ethypharm 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).

Diese Retardtabletten bestehen aus einer dualen Polymer-Matrix und sind 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.

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

Die Anwendung von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl Ethypharm kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Die Anwendung von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl Ethypharm als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

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

Sedativa wie Benzodiazepine oder vergleichbare Arzneimittel:

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden zusammen mit sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder vergleichbaren Arzneimitteln erhöht das Risiko von Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund einer additiven ZNS-dämpfenden Wirkung. Die Dosis und

Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollten begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.4). Zu den Arzneimitteln, die das Zentralnervensystem (ZNS) beeinflussen, zählen unter anderem andere Opioide, Anxiolytika, Hypnotika, Sedativa (einschließlich Benzodiazepinen), Antidepressiva, Neuroleptika, Antihistaminika und Antiemetika.

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

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

Oxycodon wird hauptsächlich über CYP3A4-abhängige Stoffwechselwege und zum Teil über CYP2D6 abgebaut (siehe Abschnitt 5.2). Die Aktivität dieser Abbauwege kann durch verschiedene gleichzeitig angewendete Arzneimittel oder Nahrungsstoffe gehemmt oder induziert werden. Die Dosis von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl Ethypharm muss 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 Ethypharm und eine daran anschließende erneute Titration erforderlich.

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

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

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

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid bei Schwangeren oder unter der Geburt vor. Begrenzte Daten über die 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 von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl Ethypharm 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 Ethypharm 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, daher sind Oxycodon-Effekte beim gestillten Kind denkbar. Es ist nicht bekannt, ob Naloxon ebenfalls in die Muttermilch übergeht. Systemische Naloxon-Spiegel sind nach Gabe von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl Ethypharm jedoch sehr niedrig (siehe Abschnitt 5.2).

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

Das Stillen sollte während einer Behandlung mit Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl 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 Ethypharm 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 dieses Arzneimittels mit anderen ZNS-dämpfenden Substanzen zu erwarten. Bei einer stabilen Therapie sind Beschränkungen nicht zwangsläufig erforderlich. Deshalb sollten Patienten mit ihrem behandelnden Arzt besprechen, ob sie ein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen dürfen.

## **4.8 Nebenwirkungen**

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig (> 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.

Nebenwirkungen bei Schmerzbehandlung

<b>MedDRA System- organklasse</b>	<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich</b>	<b>Selten</b>	<b>Sehr selten</b>	<b>Nicht bekannt</b>
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeitsreaktionen			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Appetitabnahme bis zum Appetitverlust				
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	Unruhe, Denkstörungen, Angstzustände, Verwirrheitszustände, Depressionen, verminderte Libido, Nervosität	Arzneimittelabhängigkeit		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	Hitze wallungen	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/Hautausschlag, 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, Brustschmerz, Schüttelfrost, Unwohlsein, Schmerzen, periphere Ödeme, Durst			

Unter- suchungen		Gewichts- abnahme	Gewichts- zunahme		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplika- tionen		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.

<b>MedDRA Systemorgan klasse</b>	<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich</b>	<b>Selten</b>	<b>Sehr selten</b>	<b>Nicht bekannt</b>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Herpes simplex		
Erkrankungen des Immun- systems					Anaphylak- tische Reaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen		Dehydration	Appetit- steigerung		
Psychiatrische Erkrankungen	Stimmungs- und Persönlichkeits veränderungen, verminderte Aktivität, psycho- motorische Hyperaktivität	Agitiertheit, Wahrnehmungs- störungen (z. B. Derealisation), -			
Erkrankungen des Nerven- systems		Konzentrations- störungen, Migräne, erhöhter Muskeltonus, unwillkürliche Muskel- kontraktionen, Hypoästhesie, Koordinations- störungen			Hyperalgesie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Hörstörungen			

<b>MedDRA Systemorgan klasse</b>	<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich</b>	<b>Selten</b>	<b>Sehr selten</b>	<b>Nicht bekannt</b>
Gefäßerkran- kungen		Vasodilatation			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dysphonie			
Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakt s	Schluckauf	Dysphagie, Ileus, Mund- ulzerationen, Stomatitis	Melaena, Zahnfleisch- bluten		Karies
Leber- und Gallener- krankungen					Cholestase
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- zellgewebes		Trockene Haut	Urtikaria		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Dysurie				
Erkrankungen der Geschlechts- organe und der Brustdrüse		Hypo- gonadismus			Amenorrhoe
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verab- reichungsort		Oedeme, Toleranz			Arzneimittel- entzugs- syndrom bei Neugebore- nen

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

Eine Magenspülung kann in Erwägung gezogen werden.

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

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetika; Opiode; natürliche Opium-Alkaloide  
ATC-code: N02A A55

#### *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 Retardtabletten behandelt wurden, im Vergleich zu denen, die nur Oxycodonhydrochlorid Retardtabletten erhielten, im Durchschnitt einen zusätzlichen spontanen Stuhlgang in der letzten Behandlungswoche ( $p < 0,0001$ ). Die Anwendung von Laxantien in den ersten 4 Wochen war signifikant niedriger in der Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid-Gruppe im Vergleich zur Oxycodonhydrochlorid-Monotherapiegruppe (31 % vs. 55 %,  $p < 0,0001$ ). Gleichartige Ergebnisse wurden in einer Studie mit 265 Nicht-Tumorschmerzpatienten erzielt, die vergleichbare Tagesdosierungen von 60 mg/30 mg bis 80 mg/40 mg Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid Retardtabletten bzw. 60 mg bis 80 mg Oxycodonhydrochlorid Retardtabletten (Monotherapie) erhalten haben.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### *Oxycodonhydrochlorid*

#### Resorption

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

#### Verteilung

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

Oxycodon tritt in die Plazenta über und lässt sich in der Muttermilch nachweisen.

#### Biotransformation

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

### Pharmakokinetische/Pharmakodynamische Zusammenhänge

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Oxycodon in Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl Ethypharm sind äquivalent zu Oxycodon-Retardtabletten bei gleichzeitiger Anwendung von Naloxonhydrochlorid-Retardtabletten.

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

Bei Einnahme von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl Ethypharm 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 Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl Ethypharm 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 Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl Ethypharm 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) an. Die Oxycodon  $C_{\max}$  stieg auf durchschnittlich 114 % (90 % C.I.: 102, 127). Die Oxycodon  $C_{\max}$  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) an. Die Naloxon  $C_{\max}$  stieg auf durchschnittlich 173 % (90 % C.I.: 107, 208). Die Naloxon  $C_{\max}$  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) an. Die Naloxon-3-Glucuronid  $C_{\max}$  stieg durchschnittlich auf 127 % (90 % C.I.: 112, 144). Die Naloxon-3-Glucuronid  $C_{\max}$  stieg durchschnittlich auf 125 % (90 % C.I.: 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 % C.I.: 111, 184), 319 % (90 % C.I.: 248, 411) und 310 % (90 % C.I.: 241, 398). Die Oxycodon  $C_{\max}$  stieg 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) bei geringer, mittelstarker und starker hepatischer Insuffizienz. Die Oxycodon  $t_{1/2z}$  stieg 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) bei geringer, mittelstarker und starker hepatischer Insuffizienz.

### *Naloxon*

Die Naloxon  $AUC_t$  stieg im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 411 % (90 % C.I.: 152, 1112), 11518 % (90 % C.I.: 4259, 31149) und 10666 % (90 % C.I.: 3944, 28847) bei geringer, mittelstarker und starker hepatischer Insuffizienz. Die Naloxon  $C_{max}$  stieg 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) bei geringer, mittelstarker und starker hepatischer Insuffizienz. 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 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) bei geringer, mittelstarker und starker hepatischer Insuffizienz. Die Naloxon-3-Glucuronid  $C_{INF}$  stieg im Vergleich zu gesunden Probanden durchschnittlich bei geringer hepatischer Insuffizienz auf 141 % (90 % C.I.: 100, 197), bei mittelstarker hepatischer Insuffizienz auf durchschnittlich 118 % (90 % C.I.: 84, 166) und sank bei starker hepatischer Insuffizienz auf durchschnittlich 98 % (90 % C.I.: 70, 137). Die Naloxon-3-Glucuronid  $t_{1/2z}$  stieg im Vergleich zu gesunden Probanden durchschnittlich bei geringer hepatischer Insuffizienz auf durchschnittlich 117 % (90 % C.I.: 72, 161), und sank auf durchschnittlich 77 % (90 % C.I.: 32, 121) und 94 % (90 % C.I.: 49, 139) bei mittelstarker und starker hepatischer Insuffizienz.

### Patienten mit Nierenfunktionsstörung

#### *Oxycodon*

Die Oxycodon  $AUC_{INF}$  stieg im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 153 % (90 % C.I.: 130, 182), 166 % (90 % C.I.: 140, 196) und 224 % (90 % C.I.: 190, 266) bei geringer, mittelstarker und starker renaler Insuffizienz. Die Oxycodon  $C_{max}$  stieg 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) bei geringer, mittelstarker und starker renaler Insuffizienz. Die Oxycodon  $t_{1/2z}$  stieg im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 149 %, 123 % and 142 % bei geringer, mittelstarker und starker renaler Insuffizienz.

#### *Naloxon*

Die Naloxon  $AUC_t$  stieg 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) bei geringer, mittelstarker und starker renaler Insuffizienz. Die Naloxon  $C_{max}$  stieg 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) bei geringer, mittelstarker und starker renaler Insuffizienz. 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 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) bei geringer, mittelstarker und starker renaler Insuffizienz. Die Naloxon-3-Glucuronid  $C_{max}$  stieg 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) bei geringer, mittelstarker und starker renaler Insuffizienz. Die Naloxon-3-Glucuronid  $t_{1/2z}$  zeigte keine signifikante Änderung bei renaler Insuffizienz im Vergleich zu gesunden Probanden.

### Missbrauch

Um die Retardwirkung von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl Ethypharm nicht zu zerstören, dürfen die Tabletten nicht zerbrochen, zerkaut oder zerkleinert werden, da dies zu einer schnelleren Wirkstofffreisetzung führt. Darüber hinaus kommt es bei intranasaler Anwendung zu einer

langsameren Elimination von Naloxon. Dies führt dazu, dass eine missbräuchliche Anwendung von Oxycodon-HCl/Naloxon-HCl Ethypharm 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 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 in 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:

Hypromellose  
Poly(vinylacetat)-Dispersion 30 %  
Povidon K30  
Natriumdodecylsulfat  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Mikrokristalline Cellulose



Siliciumdioxid  
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug:  
Poly(vinylalkohol)  
Titandioxid (E171)  
Macrogol 3350  
Talkum

## **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

## **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

abziehbare, kindergesicherte perforierte Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen aus Polyamid/Aluminium/PVC //Aluminium/PET.

Packungsgrößen:  
10x1, 14x1, 20x1, 28x1, 30x1, 50x1, 56x1, 60x1, 98x1, 100x1 und 100x1 (Klinikpackung)  
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**

ETHYPHARM  
194 Bureaux de la Colline, Bâtiment D  
92213 Saint Cloud cedex  
Frankreich

Mitvertrieb:  
ETHYPHARM GmbH  
Mittelstraße 5/5a  
12529 Schönefeld  
Deutschland

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

96772.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG**

11/04/2017

**10. STAND DER INFORMATION**

09/2019

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig