

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Oxylanox 5 mg/2,5 mg-Retardtabletten
Oxylanox 10 mg/5 mg-Retardtabletten
Oxylanox 20 mg/10 mg-Retardtabletten
Oxylanox 30 mg/15 mg-Retardtabletten
Oxylanox 40 mg/20 mg-Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Oxylanox 5 mg/2,5 mg

Jede Retardtablette enthält 5 mg Oxycodonhydrochlorid entsprechend 4,5 mg Oxycodon und 2,5 mg Naloxonhydrochlorid als 2,75 mg Naloxonhydrochlorid-Dihydrat entsprechend 2,25 mg Naloxon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Retardtablette enthält 39,4 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Oxylanox 10 mg/5 mg

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.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Retardtablette enthält 50,2 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Oxylanox 20 mg/10 mg

Jede Retardtablette enthält 20 mg Oxycodonhydrochlorid entsprechend 18 mg Oxycodon und 10 mg Naloxonhydrochlorid als 10,99 mg Naloxonhydrochlorid-Dihydrat entsprechend 9 mg Naloxon.

Oxylanox 30 mg/15 mg

Jede Retardtablette enthält 30 mg Oxycodonhydrochlorid entsprechend 26,9 mg Oxycodon und 15 mg Naloxonhydrochlorid als 16,485 mg Naloxonhydrochlorid-Dihydrat entsprechend 13,5 mg Naloxon.

Oxylanox 40 mg/20 mg

Jede Retardtablette enthält 40 mg Oxycodonhydrochlorid entsprechend 36 mg Oxycodon und 20 mg Naloxonhydrochlorid als 21,98 mg Naloxonhydrochlorid-Dihydrat entsprechend 18 mg Naloxon.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

Oxylanox 5 mg/2,5 mg-Retardtabletten

Hellblaue, runde, bikonvexe Retardtabletten mit einem Filmüberzug und der Prägung „5“ auf einer Seite.

Durchmesser: 7,5 mm

Dicke: 3,6 mm

Oxylanox 10 mg/5 mg-Retardtabletten

Weiß bis gebrochen weiß, runde, bikonvexe Retardtabletten mit einem Filmüberzug und der Prägung „10“ auf einer Seite.

Durchmesser: 7,5 mm

Dicke: 3,6 mm

Oxylanox 20 mg/10 mg-Retardtabletten

Hellrosafarbene, runde, bikonvexe Retardtabletten mit einem Filmüberzug und der Prägung „20“ auf einer Seite.

Durchmesser: 6,0 mm

Dicke: 2,9 mm

Oxylanox 30 mg/15 mg-Retardtabletten

Braune, runde, bikonvexe Retardtabletten mit einem Filmüberzug und der Prägung „30“ auf einer Seite.

Durchmesser: 7,0 mm

Dicke: 3,1 mm

Oxylanox 40 mg/20 mg-Retardtabletten

Gelbe, runde, bikonvexe Retardtabletten mit einem Filmüberzug und der Prägung „40“ auf einer Seite.

Durchmesser: 7,5 mm

Dicke: 3,7 mm

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

Der Opioidantagonist Naloxon wirkt einer opioidinduzierten Obstipation entgegen, indem er die Wirkung des Oxycodons an den Opioidrezeptoren lokal im Darm blockiert.

Oxylanox wird angewendet bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Analgesie

Die analgetische Wirksamkeit von Oxylanox entspricht der von Oxycodonhydrochlorid in Retard-Arzneiform.

Die Dosierung ist an die Schmerzintensität und an die individuelle Empfindlichkeit des Patienten anzupassen.

Erwachsene

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

Patienten, die bereits Opioide erhalten haben, können unter Berücksichtigung des vorherigen Opioid-Bedarfs eine Therapie mit einer höheren Dosis Oxylanox beginnen.

Oxylanox 5 mg/2,5 mg ist für die Titration der Dosis zu Beginn der Opioidtherapie und zur individuellen Dosisanpassung vorgesehen.

Die maximale Tagesdosis von Oxylanox beträgt 160 mg Oxycodonhydrochlorid und 80 mg Naloxonhydrochlorid. Die maximale Tagesdosis ist nur für Patienten vorgesehen, die schon

zuvor auf eine stabile Tagesdosis von Oxylanox eingestellt waren und nun eine höhere Dosis benötigen.

Bei Patienten, die eine höhere Dosierung von Oxylanox benötigen, hat die zur selben Zeit erfolgende zusätzliche Gabe einer geeigneten Dosis eines Oxycodonhydrochlorid-Retardpräparates in Betracht gezogen zu werden, wobei die Tagesmaximaldosis von 400 mg Oxycodonhydrochlorid zu berücksichtigen ist. Die günstige Wirkung von Naloxonhydrochlorid auf die Darmfunktion kann bei zusätzlicher Gabe von Oxycodonhydrochlorid beeinträchtigt werden.

Einige Patienten, die Oxylanox nach einem festen Zeitschema erhalten, benötigen schnelfreisetzende Analgetika als Bedarfsmedikation zur Therapie von Durchbruchschmerzen. Oxylanox sind Retard-Arzneiformen und daher nicht für die Behandlung von Durchbruchschmerzen vorgesehen. Die Einzeldosis der Bedarfsmedikation hat circa 1/6 der entsprechenden Tagesdosis von Oxycodonhydrochlorid zu betragen. Wird eine Bedarfsmedikation häufiger als zweimal pro Tag benötigt, ist dies üblicherweise ein Anzeichen, dass eine Dosiserhöhung von Oxylanox erforderlich ist. Diese Anpassung hat alle 1-2 Tage in Dosisschritten von zweimal täglich 5 mg/2,5 mg oder wenn nötig 10 mg/5 mg Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid bis zum Erreichen einer stabilen Dosis zu erfolgen. Das Ziel ist eine patientenspezifische Dosierung, die bei zweimal täglicher Gabe eine adäquate Analgesie mit möglichst wenig Bedarfsmedikation während der Dauer der Schmerztherapie gewährleistet.

Die ermittelte Dosis von Oxylanox wird zweimal täglich nach einem festen Zeitschema eingenommen. Obwohl eine symmetrische Dosierung (gleiche Dosis morgens und abends) nach einem festen Zeitschema (alle 12 Stunden) für die Mehrzahl der Patienten geeignet ist, kann eine asymmetrische Dosierung - in Abhängigkeit von der individuellen Schmerzsituation - für einige Patienten günstig sein. Im Allgemeinen ist die kleinste analgetisch wirksame Dosis zu wählen.

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

Behandlungsziele und Beendigung der Behandlung

Vor Beginn der Behandlung mit Oxylanox sollte eine Behandlungsstrategie, wie z.B. die Behandlungsdauer und die Behandlungsziele sowie ein Plan für das Behandlungsende gemeinsam mit dem Patienten und in Übereinstimmung mit den Leitlinien zum Schmerzmanagement vereinbart werden. Während der Behandlung sollte ein häufiger Kontakt zwischen Arzt und Patient stattfinden, um die Notwendigkeit einer fortgesetzten Behandlung zu beurteilen, die Beendigung der Behandlung in Erwägung zu ziehen und die Dosis bei Bedarf anzupassen. Wenn ein Patient die Behandlung mit Oxycodon nicht mehr benötigt, kann es ratsam sein, die Dosis allmählich zu reduzieren, um das Auftreten von Entzugserscheinungen zu vermeiden. Bei fehlender adäquater Schmerzkontrolle sollte die Möglichkeit einer Hyperalgesie, einer Toleranz und einer Progression der zugrundeliegenden Erkrankung in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Dauer der Anwendung

Oxylanox ist nicht länger als unbedingt notwendig anzuwenden.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

Wie bei jüngeren Erwachsenen ist die Dosierung an die Schmerzintensität und an die individuelle Empfindlichkeit des Patienten anzupassen.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

In einer klinischen Studie wurde gezeigt, dass die Plasmaspiegel von Oxycodon und Naloxon bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen erhöht waren. Die Konzentrationen von Naloxon waren dabei stärker erhöht als die von Oxycodon (siehe Abschnitt 5.2). Die klinische Relevanz der relativ erhöhten Naloxonplasmaspiegel bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist noch nicht geklärt.

Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Oxylanox bei Patienten mit leicht beeinträchtigter Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.4). Gleichmaßen ist besondere Vorsicht bei Patienten mit leicht beeinträchtigter Leberfunktion geboten, wenn eine Erhöhung der Dosis angedacht wird.

Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung ist Oxylanox 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). Die Naloxonplasmaspiegel waren dabei stärker erhöht als die von Oxycodon. Die klinische Relevanz der relativ erhöhten Naloxonplasmaspiegel bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist noch nicht geklärt. Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Oxylanox bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen, vor allem wenn eine Dosiserhöhung angedacht wird (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Oxylanox wird in der ermittelten Dosierung zweimal täglich nach einem festen Zeitschema eingenommen.

Die Retardtabletten können entweder zu den Mahlzeiten oder davon unabhängig mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen werden. Oxylanox muss im Ganzen eingenommen und darf nicht zerteilt, gebrochen, zerkaut oder zerkleinert werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

Zusätzlich bei einem anderen Anwendungsgebiet:

- Opioid-Missbrauch in der Vergangenheit

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Atemdepression

Das Hauptrisiko einer übermäßigen Opioidanwendung ist eine Atemdepression.

Schlafbezogene Atemstörungen

Opiode können schlafbezogene Atemstörungen, einschließlich zentraler Schlafapnoe und schlafbezogener Hypoxämie, verursachen. Die Anwendung von Opioiden geht mit einer

dosisabhängigen Erhöhung des Risikos für eine zentrale Schlafapnoe einher. Bei Patienten mit zentraler Schlafapnoe sollte eine Verringerung der Opioidgesamtdosis in Betracht gezogen werden.

Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Oxylanox bei älteren oder geschwächten Patienten, bei Patienten mit opioidbedingtem paralytischem Ileus, stark eingeschränkter Lungenfunktion, bei Patienten mit Schlafapnoesyndrom, Myxödem, Hypothyreose, Addisonscher Krankheit (Nebennierenrinden-Insuffizienz), toxischer Psychose, Cholelithiasis, Prostatahypertrophie, Alkoholismus, Delirium tremens, Pankreatitis, Hypotonie, Hypertonie, Herz-Kreislauf-Erkrankungen in der Anamnese, Kopfverletzungen (wegen des Risikos eines erhöhten Hirndruckes), Epilepsie oder Prädisposition zu Krampfanfällen oder Patienten, die MAO-Hemmer einnehmen.

Bei Patienten mit einem anderen Anwendungsgebiet, die zusätzlich an einem Schlafapnoesyndrom leiden, ist bei der Behandlung mit Oxylanox aufgrund des zusätzlichen Risikos einer Atemdepression Vorsicht geboten. Es liegen keine Daten bezüglich dieses Risikos vor, da in der klinischen Studie Patienten mit Schlafapnoesyndrom ausgeschlossen wurden.

Risiko bei der gleichzeitigen Anwendung sedativer Arzneimittel wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel

Die gleichzeitige Anwendung von Oxylanox mit sedativen Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Substanzen kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken hat die gemeinsame Verordnung dieser sedativen Arzneimittel nur bei solchen Patienten zu erfolgen, bei denen alternative Behandlungsoptionen nicht zur Verfügung stehen. Wenn die Entscheidung getroffen wird, Oxylanox gleichzeitig mit einem Sedativum zu verschreiben, muss die niedrigste wirksame Dosis zum Einsatz kommen und die Dauer der Behandlung muss so kurz wie möglich gehalten werden.

Die Patienten sind engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Atemdepression und Sedierung zu überwachen. Es wird diesbezüglich unbedingt empfohlen, die Patienten und ihr Pflegepersonal zu informieren, auf derartige Symptome zu achten (siehe Abschnitt 4.5).

Opioide wie Oxycodonhydrochlorid können die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren- oder -Gonaden-Achse beeinflussen. Einige Veränderungen, die auftreten können, umfassen einen Anstieg des Serumprolactins sowie eine Abnahme des Cortisols und des Testosterons im Plasma. Aus diesen hormonellen Veränderungen können sich klinische Symptome entwickeln.

Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

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

Die wiederholte Anwendung von Oxylanox 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. Missbrauch oder absichtliche Falschanwendung von Oxylanox kann Überdosierung und/oder Tod zur Folge haben. Das Risiko für die Entwicklung einer Opioidgebrauchsstörung ist erhöht bei Patienten mit Substanzgebrauchsstörungen (einschließlich Alkoholgebrauchsstörung) in der persönlichen oder familiären (Eltern oder Geschwister) Vorgeschichte, bei Rauchern oder bei Patienten mit anderen psychischen Erkrankungen (z. B. Major Depression, Angststörungen und Persönlichkeitsstörungen) in der Anamnese.

Vor Beginn der Behandlung mit Oxylanox 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.

Leber- oder Nierenfunktionsstörung

Vorsicht ist auch geboten bei der Anwendung von Oxylanox bei Patienten mit leichter Leber- oder Nierenfunktionsstörung. Sorgsame medizinische Überwachung ist insbesondere bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung notwendig.

Leber- und Gallenerkrankungen

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

Diarrhoe

Bei Auftreten von Diarrhoe ist als Ursache die Wirkung von Naloxon in Betracht zu ziehen.

Langzeitbehandlung

Bei Patienten unter Langzeitbehandlung mit höher dosierten Opioiden können bei der Umstellung auf Oxylanox initial Entzugssymptome auftreten. Eine besondere Beobachtung dieser Patienten kann notwendig sein.

Oxylanox ist zur Behandlung von Entzugssymptomen nicht geeignet.

Bei längerfristiger Anwendung kann sich Toleranz für das Arzneimittel entwickeln, so dass eine höhere Dosierung zum Erzielen des erwünschten Effekts erforderlich sein kann. Bei chronischer Anwendung von Oxylanox kann eine physische Abhängigkeit auftreten und abruptes Absetzen kann Entzugssymptome hervorrufen. Wenn die Therapie mit Oxylanox nicht mehr länger benötigt wird, kann ein langsames Ausschleichen zur Vermeidung von Entzugssymptomen ratsam sein (siehe Abschnitt 4.2).

Es liegen keine klinischen Erfahrungen mit Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid in der Langzeitbehandlung von einem anderen Anwendungsgebiet über 1 Jahr hinaus vor.

Patienten, die an Benommenheit und/oder Episoden plötzlichen Einschlafens leiden, dürfen keine Fahrzeuge lenken 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 Oxylanox einnehmen (siehe Abschnitte 4.5 und 4.7).

Alkohol

Bei gleichzeitiger Einnahme von Alkohol und Oxylanox können vermehrt Nebenwirkungen von Oxylanox auftreten; die gleichzeitige Einnahme ist zu vermeiden.

Krebs

Die Anwendung von Oxylanox bei Krebspatienten mit Peritonealkarzinose oder beginnender Darmobstruktion im fortgeschrittenen Stadium von Tumorerkrankungen des Verdauungstraktes oder Beckenbereichs wird nicht empfohlen, da zu dieser Patientengruppe keine ausreichenden klinischen Erfahrungen vorliegen.

Operationen

Die präoperative Verabreichung von Oxylanox oder Verabreichung innerhalb der ersten 12 - 24 Stunden postoperativ wird nicht empfohlen. Der Zeitpunkt des postoperativen Einsatzes von Oxylanox ist nach sorgfältiger Nutzen/Risiko-Abwägung im Einzelfall in Abhängigkeit von Art und Umfang des chirurgischen Eingriffs, dem gewählten Anästhesieverfahren, der sonstigen Begleitmedikation sowie dem individuellen Zustand des Patienten festzulegen.

Vorsichtsmaßnahmen zum bestimmungsgemäßen Gebrauch

Um die retardierende Wirkung der Tabletten nicht zu beeinträchtigen, müssen die Retardtabletten im Ganzen eingenommen werden und dürfen nicht zerteilt, zerbrochen, zerkaut oder zerkleinert werden, da dies zu einer schnelleren Wirkstofffreisetzung und Resorption einer möglicherweise letalen Dosis von Oxycodon führt (siehe Abschnitt 4.9).

Missbrauch

Vor jedem Missbrauch von Oxylanox durch Drogenabhängige wird dringend gewarnt. Bei parenteralem, intranasalem oder oralem Missbrauch dieser Tabletten durch Personen, die von Opioid-Agonisten wie Heroin, Morphin oder Methadon abhängig sind, sind wegen des Opioid-Antagonisten Naloxon ausgeprägte Entzugssymptome zu erwarten bzw. können bereits bestehende Entzugssymptome verstärkt werden (siehe Abschnitt 4.9).

Oxylanox-Retardtabletten bestehen aus einer dualen Polymer-Matrix und sind nur zum Einnehmen bestimmt. Bei Missbrauch durch parenterale Verabreichung der Tablettenbestandteile (insbesondere Talkum) können lokale Gewebenekrosen, Lungengranulome und andere ernste, möglicherweise letale Folgen auftreten.

Die leere Tablettenmatrix wird unter Umständen sichtbar mit den Faeces ausgeschieden.

Doping

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

Oxylanox 5 mg/2,5 mg und 10 mg/5 mg

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

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

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wurden keine Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit von Oxylanox durchgeführt. Eine Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wird daher nicht empfohlen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Zentral dämpfend wirkende Substanzen (z.B. andere Opioide, Sedativa, Hypnotika, Antidepressiva, Phenothiazine, Neuroleptika, Antihistaminika und Antiemetika) können die ZNS-dämpfende Wirkung (z.B. Atemdepression) von Oxylanox verstärken.

Sedative Arzneimittel wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden mit sedativen Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Substanzen erhöht aufgrund der additiven sedativen Wirkung auf das ZNS das Risiko einer Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod. Die Dosis und Dauer einer gemeinsamen Anwendung sind zu begrenzen (siehe Abschnitt 4.4).

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 ist bei Patienten, die diese Arzneimittel einnehmen, mit Vorsicht anzuwenden und die Dosierung möglicherweise zu reduzieren.

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

Alkohol kann die pharmakodynamischen Effekte von Oxylanox verstärken. Die gleichzeitige Einnahme ist zu vermeiden.

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

Oxycodon wird hauptsächlich über das CYP3A4-System und teilweise auch über das CYP2D6-System metabolisiert (siehe Abschnitt 5.2). Die Aktivität dieser Stoffwechselwege kann durch verschiedene gleichzeitig angewendete Arzneimittel oder Nahrungsbestandteile gehemmt oder induziert werden. Eine Anpassung der Dosis von Oxylanox kann notwendig sein.

CYP3A4-Hemmer wie Makrolidantibiotika (z.B. Clarithromycin, Erythromycin, Telithromycin), Azolantimykotika (z.B. Ketoconazol, Voriconazol, Itraconazol, Posaconazol), Proteasehemmer (z.B. Ritonavir, Indinavir, Nelfinavir, Saquinavir), Cimetidin und Grapefruitsaft können die Oxycodon-Clearance herabsetzen, was einen Anstieg der Konzentration von Oxycodon im Plasma zur Folge haben kann. Eine Dosisreduktion von Oxylanox und anschließende neuerliche Titration kann notwendig sein.

CYP3A4-Induktoren wie Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin und Johanniskraut können die Verstoffwechselung von Oxycodon induzieren und eine verstärkte Clearance des Arzneimittels bewirken, was die Oxycodon-Plasmaspiegel herabsetzen kann. Vorsicht ist geboten, und eine weitere Dosistitration kann für die Erreichung einer adäquaten Kontrolle der Symptome erforderlich sein.

Theoretisch können Arzneimittel wie Paroxetin, Fluoxetin und Chinidin, die die CYP2D6-Aktivität hemmen, eine verminderte Oxycodon-Clearance verursachen, was zu einem Anstieg der Oxycodon-Plasmaspiegel führen kann. Die gleichzeitige Anwendung mit CYP2D6-Hemmern hatte einen nicht-signifikanten Einfluss auf die Elimination von Oxycodon, und hatte auch keinen Einfluss auf die pharmakodynamische Wirkung von Oxycodon.

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

Die Wahrscheinlichkeit von klinisch relevanten Wechselwirkungen zwischen Paracetamol, Acetylsalicylsäure oder Naltrexon und der Kombination von Oxycodon und Naloxon in therapeutischen Konzentrationen ist äußerst gering.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Oxylanox in der Schwangerschaft oder während der Geburt vor. Daten über eine begrenzte Anzahl von exponierten Schwangeren mit Oxycodon deuten nicht auf ein erhöhtes Risiko von Geburtsschäden hin. Es liegen keine hinreichenden Daten über die Verwendung von Naloxon bei Schwangeren vor. Die systemische Exposition mit Naloxon ist bei Frauen nach der Einnahme von Oxylanox jedoch relativ gering (siehe Abschnitt 5.2). Sowohl Oxycodon als auch Naloxon passieren die Placenta. Tierstudien für die Kombination von Oxycodon mit Naloxon wurden nicht durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3). Tierstudien mit Oxycodon oder Naloxon als Einzelsubstanzen haben keine teratogene oder embryotoxische Wirkung gezeigt.

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

Oxylanox ist nur während der Schwangerschaft anzuwenden, wenn der Nutzen das mögliche Risiko für den Fötus oder das Neugeborene überwiegt.

Stillzeit

Oxycodon tritt in die Muttermilch über. Es wurde ein Milch-Plasma-Konzentrationsverhältnis von 3,4 : 1 gemessen. Es ist daher möglich, dass beim gestillten Kind Oxycodon-Effekte auftreten. Es ist nicht bekannt, ob Naloxon in die Muttermilch übertritt. Die systemischen Naloxonplasmaspiegel sind jedoch nach Gabe von Oxylanox sehr niedrig (siehe Abschnitt 5.2).

Ein Risiko für das gestillte Kind kann insbesondere nach wiederholter Einnahme von Oxylanox durch die stillende Mutter nicht ausgeschlossen werden. Während einer Behandlung mit Oxylanox ist soll abgestillt werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Fertilität vor.

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

Oxylanox hat einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Dies ist insbesondere zu Beginn einer Therapie, nach Dosiserhöhung oder Präparatewechsel sowie beim Zusammenwirken von Oxylanox mit anderen ZNS-dämpfenden Substanzen zu erwarten. Bei einer stabilen Therapie sind Beschränkungen nicht zwangsläufig erforderlich. Deshalb haben Patienten mit ihrem behandelnden Arzt zu besprechen, ob sie Auto fahren oder Maschinen bedienen dürfen.

Patienten, die unter einer Behandlung mit Oxylanox Benommenheit entwickeln und/oder plötzlich einschlafen, müssen darüber aufgeklärt werden, dass sie kein Fahrzeug lenken oder auch keine anderen Aktivitäten (z.B. Bedienen von Maschinen) ausüben dürfen, bei denen eine beeinträchtigte Aufmerksamkeit sie selbst oder anderen Personen dem Risiko ernsthafter Verletzungen oder des Todes aussetzt, bevor derartige Anfälle und die Benommenheit nicht 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, < 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 der Schmerzbehandlung

Systemorgan- klassen gemäß MedDRA	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>		Überempfindlichkeits- reaktionen		
<i>Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen</i>	Appetitabnahme bis zum Appetitverlust			
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	Schlaflosigkeit	abnormale Gedanken, Angstzustände, Verwirrheitszustände, Depressionen, , Nervosität, Unruhe		euphorische Stimmung, Hallu- zinationen, Alpträume
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Schwindel, Kopfschmerz, Somnolenz	Konvulsionen ¹ , Aufmerksamkeitsstörungen, Sprachstörungen, Synkope, Tremor		Paräs- thesien, Sedierung
<i>Augenerkrankungen</i>		Sehstörungen		
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>	Vertigo			
<i>Herzerkrankungen</i>		Angina pectoris ² Palpitationen	Tachy- kardie	
<i>Gefäßerkrankungen</i>	Hitzewallungen	Blutdruckabfall, Blutdruckanstieg		
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>		Dyspnoe, Rhinorrhoe, Husten	Gähnen	Atem- depression Zentrales Schlafapnoe -Syndrom
<i>Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts</i>	Abdominal- schmerz, Obstipation, Diarrhoe, Mundtrocken- heit, Dyspepsie, Erbrechen, Übelkeit, Flatulenz	Aufgeblähter Bauch	Zahnerkran- kungen	Aufstoßen
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>		Erhöhung leberspezifischer Enzyme, Gallenkolik		
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes</i>	Pruritus, Hautreaktionen, Hyperhidrosis			
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankun- gen</i>		Muskelspasmen, Muskelzucken, Myalgie		
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>		Harndrang		Harn- retention

Systemorgan- klassen gemäß MedDRA	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>				Erektionsstö- rungen
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	Schwäche (Asthenie), Erschöpfung	Brustschmerz, Schüttelfrost, Arzneimittelentzugssyndrom, Unwohlsein, Schmerzen, periphere Ödeme		
<i>Untersuchungen</i>		Gewichtsabnahme	Gewichts- zunahme	
<i>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</i>		Verletzungen durch Unfälle		

¹ Insbesondere bei Personen mit Epilepsie oder Prädisposition zu Krampfanfällen

² Insbesondere bei Personen mit koronarer Herzerkrankung in der Anamnese

Für den Wirkstoff Oxycodonhydrochlorid sind die folgenden zusätzlichen Nebenwirkungen bekannt:

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

Systemorgan- klassen gemäß MedDRA	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>			Herpes simplex	
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>				Anaphylak- tische Reaktionen
<i>Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen</i>		Dehydratation	Appetit- steigerung	
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	Stimmungs- und Persönlichkeits- veränderungen, verminderte Aktivität, psychomotorische Hyperaktivität	Agitiertheit, Wahrnehmungs- störungen (z.B.: Derealisation), verminderte Libido, Arzneimittelabhängigkeit		
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>		Konzentrations- störungen, Migräne, Dysgeusie, Hypertonie, unwillkürliche Muskelkontraktionen, Hypästhesie, Koordinationsstörungen		
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>		Hörstörungen		
<i>Gefäß- erkrankungen</i>		Vasodilatation		
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und</i>		Dysphonie		

Systemorgan- klassen gemäß MedDRA	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
<i>Mediastinum</i>				
<i>Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts</i>	Schluckauf	Dysphagie, Ileus, Mundulzerationen, Stomatitis	Melaena, Zahnfleisch- bluten	
<i>Leber- und Gallen- erkrankungen</i>				Cholestase, Funktionsstö- rung des Sphinkter Oddi
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewe- bes</i>		Trockene Haut	Urtikaria	
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>	Dysurie			
<i>Erkrankungen der Geschlechts- organe und der Brustdrüse</i>				Amenorrhoe
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>		Ödeme, Durst, Arzneimitteltoleranz		Entzugs- symptome bei Neu- geborenen

Arzneimittelabhängigkeit

Die wiederholte Anwendung von Oxylanox 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).

Nebenwirkungen bei der Behandlung bei einem anderen Anwendungsgebiet:

Die folgende Tabelle enthält die unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die unter Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid in einer 12-wöchigen, randomisierten, placebokontrollierten klinischen Studie mit insgesamt 150 Patienten unter Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid und 154 Patienten unter Placebo mit Tagesdosen zwischen 10 mg/5 mg und 80 mg/40 mg Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid, beobachtet wurden. Nebenwirkungen mit Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid bei Schmerzen, die in der Studienpopulation mit einem anderen Anwendungsgebiet nicht beobachtet wurden, erscheinen in der Häufigkeitsgruppe „Nicht bekannt“.

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>				Überempfindlich- keitsreaktionen
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>		Appetitabnahme bis zum Appetitverlust		
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>		Schlaflosigkeit Depressionen	verminderte Libido Schlafattacken	abnormale Gedanken Angstzustände Verwirrtheits- zustände Nervosität

				Unruhe Euphorische Stimmung Halluzinationen Alpträume
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Kopfschmerz Somnolenz	Schwindel Aufmerksamkeitsstörungen Tremor Parästhesien	Dysgeusie	Konvulsionen ¹ Sedierung Sprachstörungen Synkope
<i>Augenerkrankungen</i>		Sehstörungen		
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>		Vertigo		
<i>Herzerkrankungen</i>				Angina pectoris ² Palpitationen Tachykardie
<i>Gefäßerkrankungen</i>		Hitzewallungen Blutdruckabfall Blutdruckanstieg		
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>			Dyspnoe	Husten Rhinorrhoe Atemdepression Gähnen
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Obstipation Übelkeit	Abdominalschmerz Mundtrockenheit Erbrechen	Flatulenz	Aufgeblähter Bauch Diarrhoe Dyspepsie Aufstoßen Zahn- erkrankungen
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>		Erhöhung der Leberenzyme ³		Gallenkolik
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	Hyperhidrosis	Pruritus Hautreaktionen		
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</i>				Muskelkrämpfe Muskelzucken Myalgie
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>				Harndrang Harnretention
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>				Erektionsstörungen
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	Fatigue	Brustschmerz Schüttelfrost Durst Schmerzen	Arzneimittelentzugssyndrom Periphere Ödeme	Unwohlsein
<i>Untersuchungen</i>				Gewichtsabnahme Gewichtszunahme
<i>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</i>			Verletzungen durch Unfälle	

¹ Insbesondere bei Personen mit Epilepsie oder Prädisposition zu Krampfanfällen

² Insbesondere bei Personen mit koronarer Herzerkrankung in der Anamnese

³ Alanin-Aminotransferase erhöht, Gamma-Glutamyl-Transferase erhöht

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung

Abhängig von der individuellen Anamnese kann sich eine Überdosierung von Oxylanox durch Symptome äußern, die entweder durch Oxycodon (Opioidrezeptor-Agonist) oder durch Naloxon (Opioidrezeptor-Antagonist) hervorgerufen werden.

Symptome einer Oxycodon-Überdosierung sind Miosis, Atemdepression, Somnolenz bis hin zum Stupor, verminderter Muskeltonus, Bradykardie sowie niedriger Blutdruck. In schwereren Fällen können Koma, ein nicht-kardiogenes Lungenödem und Kreislaufversagen unter Umständen mit letalem Ausgang auftreten. Toxische Leukenzephalopathie wurde bei Überdosierung von Oxycodon beobachtet.

Symptome einer reinen Überdosierung mit Naloxon sind kaum zu erwarten.

Therapie einer Überdosierung

Entzugssymptome aufgrund einer Naloxon-Überdosierung sind unter enger Überwachung symptomatisch zu behandeln.

Bei klinischen Symptomen, die auf eine Oxycodon-Überdosierung hinweisen, ist gegebenenfalls die intravenöse Gabe eines Opiat-Antagonisten (z.B. 0,4 - 2 mg Naloxonhydrochlorid i.v.) durchzuführen. 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 isotonischer 9 mg/ml (0,9%iger) Natriumchloridlösung oder 50 mg/ml (5%iger) Glucoselösung (entsprechend 0,004 mg Naloxon/ml) ist möglich. Dabei ist die Infusionsgeschwindigkeit auf die zuvor verabreichten Bolusdosierungen und die Reaktion des Patienten abzustimmen.

Eine Magenspülung kann in Erwägung gezogen werden.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetika; Opiode; natürliche Opiumalkaloide
ATC-Code: N02AA55

Wirkmechanismus

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

Pharmakodynamische Wirkungen

Aufgrund des ausgeprägten first-pass Metabolismus liegt die Bioverfügbarkeit von Naloxon bei oraler Gabe bei < 3%, so dass kaum eine klinisch relevante systemische Wirkung 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

Opioide können die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren- oder Gonaden-Achse beeinflussen. Zu den Veränderungen, die beobachtet werden können, zählen ein Anstieg des Serum-Prolaktins sowie eine Senkung des Plasma-Cortisols und -Testosterons. Klinische Symptome bedingt durch diese Hormon-veränderungen sind möglich.

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

Analgesie

In einer 12-wöchigen Doppelblind-Studie mit Parallelgruppen-Design an 322 Patienten mit opioidinduzierter Obstipation hatten die mit Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid behandelten Patienten im Vergleich zu denen, die weiterhin ähnliche Dosen von Oxycodonhydrochlorid-Retardtabletten erhielten, in der letzten Behandlungswoche im Durchschnitt einen zusätzlichen kompletten, spontanen Stuhlgang (ohne Laxantien) ($p < 0,0001$). Der Gebrauch von Laxantien in den ersten 4 Wochen war signifikant niedriger in der Oxycodon-Naloxon Gruppe als in der Oxycodon-Monotherapie-Gruppe (31% vs. 55%, $p < 0,0001$). Ähnliche Ergebnisse zeigte eine Studie mit 265 Nicht-Tumorpatienten, die mit Tagesdosierungen von Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid von 60 mg/30 mg bis 80 mg/40 mg im Vergleich zur Oxycodonhydrochlorid-Monotherapie-Gruppe im gleichen Dosisbereich behandelt wurden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Oxycodonhydrochlorid

Resorption

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

Verteilung

Nach der Aufnahme wird Oxycodon im gesamten Körper verteilt. Etwa 45% ist an Plasmaprotein gebunden. Oxycodon tritt in 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 metabolisiert. Noroxycodon, Oxymorphon und Noroxymorphon werden über das Cytochrom P450-System gebildet. Chinidin reduziert die Produktion von Oxymorphon ohne die Pharmakodynamik von Oxycodon im Wesentlichen zu beeinflussen. Der Beitrag der Metaboliten an den gesamten pharmakodynamischen Effekten ist nicht signifikant.

Elimination

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

Naloxonhydrochlorid

Resorption

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

Verteilung

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

Biotransformation und Elimination

Nach parenteraler Anwendung beträgt die Halbwertszeit im Plasma ungefähr eine Stunde. Die Dauer der Wirksamkeit ist abhängig von der Dosis und der Anwendungsart. 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, 6ß-Naloxol und seine Glucuronide.

Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid-Kombination

Pharmakokinetische/ pharmakodynamische Zusammenhänge

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

Alle Wirkstärken von Oxylanox sind austauschbar.

Die Plasmakonzentrationen von Naloxon sind bei oraler Gabe von Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid an gesunde Probanden in maximaler Dosierung so gering, dass keine pharmakokinetische Analyse durchführbar ist. Mittels Naloxon-3-glucuronid als Surrogatparameter kann eine pharmakokinetische Analyse erfolgen, da damit messbare Plasmakonzentrationen erreicht werden.

Die maximale Plasmakonzentration ($C_{\max}$) und die Bioverfügbarkeit von Oxycodon war bei Einnahme nach einem fettreichen Frühstück um etwa 16 - 30% höher als in nüchternem Zustand. Dies wurde als klinisch nicht relevant eingestuft, so dass Oxylanox-Retardtabletten entweder mit Nahrung oder ohne eingenommen werden können (siehe Abschnitt 4.2).

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

Ältere Patienten

Oxycodon

Die Oxycodon AUC_T stieg bei älteren im Vergleich zu jüngeren Probanden auf durchschnittlich 118% (90% C.I.: 103, 135) an. 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) an. 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) an. 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 eingeschränkter Leberfunktion

Oxycodon

Die AUC_{inf} von Oxycodon nahm bei Patienten mit gering, mittelschwer und schwer eingeschränkter Leberfunktion im Vergleich zu Gesunden auf durchschnittlich 143% (90% C.I.: 111, 184), 319 % (90% C.I.: 248, 411) und 310% (90% C.I.: 241, 398) zu. Die C_{max} von Oxycodon stieg im Vergleich zu Gesunden auf durchschnittlich 120% (90% C.I.: 99, 144), 201% (90% C.I.: 166, 242) und 191% (90% C.I.: 158, 231) bei gering, mittelschwer und schwer eingeschränkter Leberfunktion. Die terminale Halbwertszeit (t_{1/2Z}) von Oxycodon nahm im Vergleich zu Gesunden auf durchschnittlich 108% (90% C.I.: 70, 146), 176% (90% C.I.: 138, 215) und 183% (90% C.I.: 145, 221) bei gering, mittelschwer und schwer eingeschränkter Leberfunktion zu.

Naloxon

Die AUC_T von Naloxon nahm im Vergleich zu Gesunden auf durchschnittlich 411% (90% C.I.: 152, 1112), 11518% (90% C.I.: 4259, 31149) und 10666% (90% C.I.: 3944, 28847) bei gering, mittelschwer und schwer eingeschränkter Leberfunktion zu. Die C_{max} von Naloxon stieg im Vergleich zu Gesunden auf durchschnittlich 193% (90% C.I.: 115, 324), 5292% (90% C.I.: 3148, 8896) und 5252% (90% C.I.: 3124, 8830) bei gering, mittelschwer und schwer eingeschränkter Leberfunktion. Die t_{1/2Z} von Naloxon und die entsprechende AUC_{inf} konnte auf Grund einer ungenügenden Datenlage nicht errechnet werden. Der Vergleich der Bioverfügbarkeiten für Naloxon beruht daher auf Werten der AUC_T.

Naloxon-3-Glucuronid

Die AUC_{inf} von Naloxon-3-glucuronid nahm im Vergleich zu Gesunden auf durchschnittlich 157% (90% C.I.: 89, 279), 128% (90% C.I.: 72, 227) und 125% (90% C.I.: 71, 222) bei gering, mittelschwer und schwer eingeschränkter Leberfunktion zu. Die C_{max} von Naloxon-3-glucuronid stieg im Vergleich zu Gesunden durchschnittlich auf 141% (90% C.I.: 100, 197), 118% (90% C.I.: 84, 166) und sank auf durchschnittlich 98% (90 % C.I.: 70, 137) bei gering, mittelschwer und schwer eingeschränkter Leberfunktion. Die t_{1/2Z} von Naloxon-3-glucuronid nahm im Vergleich zu Gesunden auf durchschnittlich 117% (90% C.I.: 72, 161) zu und sank auf durchschnittlich 77% (90% C.I.: 32, 121) und 94% (90% C.I.: 49, 139) bei gering, mittelschwer und schwer eingeschränkter Leberfunktion.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Oxycodon

Die AUC_{inf} von Oxycodon nahm im Vergleich zu Gesunden auf durchschnittlich 153% (90% C.I.: 130, 182), 166% (90% C.I.: 140, 196) und 224% (90% C.I.: 190, 266) bei gering, mittelschwer und schwer eingeschränkter Nierenfunktion zu. Die C_{max} von Oxycodon stieg im Vergleich zu Gesunden auf durchschnittlich 110% (90% C.I.: 94, 129), 135% (90% C.I.: 115, 159) und 167% (90% C.I.: 142, 196) bei gering, mittelschwer und schwer eingeschränkter Nierenfunktion. Die t_{1/2Z} von Oxycodon nahm im Vergleich zu Gesunden auf durchschnittlich 149%, 123% und 142% bei gering, mittelschwer und schwer eingeschränkter Nierenfunktion zu.

Naloxon

Die AUC_T von Naloxon nahm im Vergleich zu Gesunden auf durchschnittlich 2850% (90% C.I.: 369, 22042), 3910% (90% C.I.: 506, 30243) und 7612% (90% C.I.: 984, 58871) bei gering, mittelschwer und schwer eingeschränkter Nierenfunktion zu. Die C_{max} von Naloxon

stieg im Vergleich zu Gesunden auf durchschnittlich 1076% (90% C.I.: 154, 7502), 858% (90% C.I.: 123, 5981) und 1675% (90 % C.I.: 240, 11676) bei gering, mittelschwer und schwer eingeschränkter Nierenfunktion. Die $t_{1/2Z}$ von Naloxon und die AUC_{inf} konnte auf Grund einer ungenügenden Datenlage nicht errechnet werden. Der Vergleich der Bioverfügbarkeit für Naloxon beruht daher auf Werten der AUC_T . Die Verhältniszahlen könnten dadurch beeinflusst sein, dass die völlige Charakterisierung der Naloxon-Plasmaprofile bei Gesunden nicht möglich war.

Naloxon-3-glucuronid

Die AUC_{inf} von Naloxon-3-glucuronid nahm im Vergleich zu Gesunden auf durchschnittlich 220% (90% C.I.: 148, 327), 370% (90% C.I.: 249, 550) und 525% (90% C.I.: 354, 781) bei gering, mittelschwer und schwer eingeschränkter Nierenfunktion zu. Die C_{max} von Naloxon-3-glucuronid stieg im Vergleich zu Gesunden auf durchschnittlich 148% (90% C.I.: 110, 197), 202% (90% C.I.: 151, 271) und 239% (90% C.I.: 179, 320) bei gering, mittelschwer und schwer eingeschränkter Nierenfunktion. Die $t_{1/2Z}$ von Naloxon-3-glucuronid zeigte keine signifikante Änderung bei eingeschränkter Nierenfunktion im Vergleich zu Gesunden.

Missbrauch

Um den Retardeffekt von Oxylanox nicht zu zerstören, dürfen die Retardtabletten nicht zerteilt, zerrieben oder zerkaut werden, da dies zu einer schnelleren Wirkstofffreisetzung führt. Darüber hinaus kommt es bei intranasaler Anwendung zu einer langsameren Elimination von Naloxon. Das Zusammenwirken dieser beiden pharmakokinetischen Eigenschaften führt bei einer missbräuchlichen Anwendung von Oxylanox nicht zu den beabsichtigten missbräuchlichen Effekten. 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 reproduktionstoxikologischen Daten zur Kombination von Oxycodon mit Naloxon.

Studien mit den Einzelsubstanzen zeigten, dass Oxycodon keine Auswirkung auf die Fertilität und die frühe embryonale Entwicklung in Dosierungen von bis zu 8 mg/kg Körpergewicht bei männlichen und weiblichen Ratten hat und keine Missbildungen in Dosierungen bis zu 8 mg/kg bei Ratten sowie in Dosierungen von bis zu 125 mg/kg Körpergewicht beim Kaninchen induziert. Bei Kaninchen-Föten konnte eine dosisabhängige Zunahme von Entwicklungsstörungen beobachtet werden (Zunahme von 27 Rumpfwirbeln oder zusätzlichen Rippenpaaren). Unter Berücksichtigung des Gesamtwurfes war nur das Auftreten von 27 Rumpfwirbeln in der 125 mg/kg Gruppe erhöht, eine für tragende Muttertiere schwer toxische Dosis. In einer Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung an Ratten war das Körpergewicht der F1 Generation in der 6 mg/kg/Tag Gruppe niedriger als in der Kontrollgruppe, bei dieser Dosis waren Gewicht und Nahrungseinnahme der Muttertiere reduziert (NOAEL 2 mg/kg Körpergewicht). Es gab weder Wirkungen auf die physischen, reflexologischen und sensorischen Entwicklungsparameter, noch auf die Verhaltens- oder Reproduktionskennzahlen. In Standard-Studien zur Reproduktionstoxizität war Naloxon nach oraler Einnahme auch bei hohen Dosen weder teratogen noch embryo-/fetotoxisch und beeinflusste nicht die peri-/postnatale Entwicklung. Sehr hohe Naloxon-Dosen (800 mg/kg/Tag) bewirkten eine erhöhte Jungtiersterblichkeit unmittelbar nach der Geburt. Diese Dosen hatten eine signifikante Toxizität für die Muttertiere (z.B. Gewichtsverlust, Krämpfe). In überlebenden Jungtieren wurde jedoch keine Auswirkung auf Entwicklung oder Verhalten festgestellt.

Langzeitstudien zur Kanzerogenität einer Kombination von Oxycodon und Naloxon oder Oxycodon als Einzelsubstanz wurden nicht durchgeführt. Es wurde eine 24 Monate dauernde Karzinogenitätsstudie an Ratten mit Naloxon-Dosen bis zu 100 mg/kg/Tag

durchgeführt. Die Ergebnisse zeigen, dass Naloxon unter diesen Studienbedingungen nicht karzinogen ist.

Die einzelnen Wirkstoffe Oxycodon und Naloxon zeigten in *in vitro*-Untersuchungen ein klastogenes Potenzial. Unter *in vivo*-Bedingungen wurden jedoch entsprechende Befunde selbst bei toxischen Dosen nicht beobachtet. Aufgrund der Ergebnisse sind mutagene Wirkungen von Oxylanox beim Menschen nach therapeutischer Anwendung hinreichend sicher auszuschließen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Polyvinylacetat

Povidon K 30

Natriumlaurylsulfat

Siliciumdioxid

Mikrokristalline Cellulose

Lactose-Monohydrat (*Oxylanox 5 mg/2,5 mg und 10 mg/5 mg*)

Hochdisperses Siliciumdioxid (wasserfrei)

Magnesiumstearat

Tablettenüberzug

Polyvinylalkohol, teilweise hydrolysiert

Macrogol 3350

Titandioxid (E 171)

Talkum

Brilliantblau FCF Aluminiumlake (E 133) (*Oxylanox 5 mg/2,5 mg*)

Eisenoxid rot (E 172) (*Oxylanox 20 mg/10 mg und 30 mg/15 mg*)

Eisenoxid gelb (E 172) (*Oxylanox 30 mg/15 mg und 40 mg/20 mg*)

Eisenoxid schwarz (E 172) (*Oxylanox 30 mg/15 mg*)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Kindersichere PVC/PVdC/Aluminium-Blisterpackungen mit 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98 und 100 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

G.L. Pharma GmbH, Schlossplatz 1, 8502 Lannach

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Oxylanox 5 mg/2,5 mg-Retardtabletten Z.Nr.: 138009
Oxylanox 10 mg/5 mg-Retardtabletten Z.Nr.: 138010
Oxylanox 20 mg/10 mg-Retardtabletten Z.Nr.: 138011
Oxylanox 30 mg/15 mg-Retardtabletten Z.Nr.: 138012
Oxylanox 40 mg/20 mg-Retardtabletten Z.Nr.: 138013

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 09.11.2017
Datum der Zulassungserneuerung: 10.08.2022

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Suchtgift, Abgabe nur auf Suchtgiftrezept, apothekenpflichtig.