

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Oxycaloxon® 10 mg/5 mg Retardtabletten
Oxycaloxon® 20 mg/10 mg Retardtabletten
Oxycaloxon® 40 mg/20 mg Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

10 mg/5 mg Retardtabletten:

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

20 mg/10 mg Retardtabletten:

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

40 mg/20 mg Retardtabletten:

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede 10 mg/5 mg Retardtablette enthält 66,45 mg Lactose (als Monohydrat).

Jede 20 mg/10 mg Retardtablette enthält 51,78 mg Lactose (als Monohydrat).

Jede 40 mg/20 mg Retardtablette enthält 103,78 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

Oxycaloxon 10 mg/5 mg Retardtabletten:

Weiße, ovale, leicht bikonvexe filmüberzogene Retardtabletten, mit einer gravierten „10“ auf einer Seite der Tablette (Abmessungen: 9,5 mm x 4,5 mm).

Oxycaloxon 20 mg/10 mg Retardtabletten:

Hellrosa, ovale, leicht bikonvexe filmüberzogene Retardtabletten mit einer gravierten „20“ auf einer Seite der Tablette (Abmessungen: 9,5 mm x 4,5 mm).

Oxycaloxon 40 mg/20 mg Retardtabletten:

Bräunlich-gelbe, kapselförmige, leicht bikonvexe filmüberzogene Retardtabletten mit einer gravierten „40“ auf einer Seite der Tablette (Abmessungen: 14,0 mm x 6,0 mm).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

Symptomatische second-line-Therapie von Patienten mit schwerem bis sehr schwerem idiopathischen Restless-Legs-Syndrom nach Versagen der dopaminergen Therapie.

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

Oxycaloxon wird angewendet bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Analgesie

Die analgetische Wirksamkeit von Oxycaloxon entspricht der von Oxycodonhydrochlorid in retardierter Form.

Die Dosierung ist an die Schmerzintensität und an die individuelle Empfindlichkeit des Patienten anzupassen. Es gelten folgende allgemeine Dosierungsempfehlungen für diese Tabletten:

Erwachsene

Die übliche Anfangsdosis für nicht-opioidgewöhnnte Patienten beträgt 10 mg/5 mg Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid alle 12 Stunden.

Es sind niedrigere Wirkstärken verfügbar, um die Dosistitration bei der Einleitung der Opioidtherapie zu ermöglichen und für die individuelle Dosisanpassung.

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

Die tägliche Maximaldosis dieser Tabletten beträgt 160 mg Oxycodonhydrochlorid und 80 mg. 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 bei Patienten mit geringfügig beeinträchtigter Leberfunktion geboten, wenn eine erhöhte Dosis in Erwägung gezogen wird. Für Patienten, die höhere Dosierungen benötigen, sollte im gleichen Zeitschema die zusätzliche Gabe von retardiertem Oxycodonhydrochlorid erwogen werden, wobei die Tageshöchstdosis

von 400 mg Oxycodonhydrochlorid zu berücksichtigen ist. Im Falle einer zusätzlichen Gabe von Oxycodonhydrochlorid, kann der günstige Einfluss von Naloxonhydrochlorid auf die Darmtätigkeit beeinträchtigt werden.

Nach Absetzen der Therapie mit diesen Tabletten mit anschließendem Wechsel auf ein anderes Opioid ist mit einer Verschlechterung der Darmfunktion zu rechnen.

Einige Patienten, die diese Tabletten nach einem festen Zeitschema erhalten, benötigen schnell freisetzende Analgetika als Bedarfsmedikation zur Therapie von Durchbruchschmerzen. Oxycaloxon ist eine retardierte Formulierung und daher für die Behandlung von Durchbruchschmerzen nicht vorgesehen. Für die Behandlung von Durchbruchschmerzen sollte eine Einzeldosis der Bedarfsmedikation ungefähr 1/6 der entsprechenden Tagesdosis von Oxycodonhydrochlorid betragen. Wird eine Bedarfsmedikation häufiger als zweimal pro Tag benötigt, ist dies üblicherweise ein Anzeichen dafür, dass eine Dosiserhöhung erforderlich ist. Diese Anpassung sollte alle 1-2 Tage erfolgen. Das Ziel ist eine patientenspezifische zweimal tägliche Dosierung, die eine adäquate Analgesie mit so wenig Bedarfsmedikation wie möglich so lange aufrechterhält, wie eine Schmerztherapie notwendig ist.

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

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

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

Restless-Legs-Syndrom (RLS)

Oxycaloxon ist angezeigt bei Patienten, die seit mindestens 6 Monaten unter RLS leiden. RLS-Symptome sollten täglich und auch tagsüber (an mindestens 4 Tagen/Woche) auftreten. Oxycaloxon sollte nach dem Versagen der vorangegangenen dopaminer-

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

gen Therapie angewendet werden. Das Versagen der dopaminerigen Therapie wird definiert als unzureichende initiale Response, eine Response, die im Laufe der Zeit unzureichend geworden ist, als Eintreten einer Augmentation oder unzumutbarer Unverträglichkeit trotz angemessener Dosierung. Eine Vorbehandlung mit mindestens einem dopaminerigen Arzneimittel sollte über mindestens 4 Wochen erfolgt sein. Eine kürzere Behandlungsdauer kann im Falle unzumutbarer Unverträglichkeit der dopaminerigen Behandlung vertretbar sein.

Die Dosierung ist an die Empfindlichkeit des jeweiligen Patienten individuell anzupassen.

Die Behandlung von Patienten mit Restless-Legs-Syndrom mit Oxycaloxon sollte von einem mit der Behandlung dieser Erkrankung vertrauten Arzt überwacht werden.

Sofern nicht anders verschrieben, sollte Oxycaloxon wie folgt verabreicht werden:

Erwachsene

Die übliche Initialdosis beträgt 5 mg/2,5 mg Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid alle 12 Stunden.

Wenn höhere Dosen erforderlich sind, wird empfohlen, die Dosis in wöchentlichen Schritten zu erhöhen. Die mittlere Tagesdosis in der Pivotstudie betrug 20 mg/10 mg Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid. Manche Patienten können von höheren Tagesdosen von maximal 60 mg/30 mg Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid profitieren.

Oxycaloxon wird in der festgelegten Dosis zweimal täglich in festen Zeittabständen eingenommen. Während eine symmetrische Verabreichung (dieselbe Dosis morgens und abends) in festen Zeittabständen (alle 12 Stunden) für die Mehrzahl der Patienten angemessen ist, profitieren manche Patienten je nach individueller Situation – unter Umständen von einem asymmetrischen, auf den Patienten individuell zugeschnittenen Dosierungsschema. Im Allgemeinen sollte die kleinste wirksame Dosis ausgewählt werden.

Für Dosierungen, die mit dieser Stärke nicht realisierbar sind, stehen andere Stärken zur Verfügung.

Analgesie/Restless-Legs-Syndrom

Ältere Patienten

Wie bei jüngeren Erwachsenen sollte die Dosierung an die Schmerzintensität oder die RLS Symptome 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 dieser Tabletten Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung ist Oxycaloxon kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Oxycaloxon ist zum Einnehmen bestimmt.

Diese Tabletten werden in der ermittelten Dosierung zweimal täglich nach einem festen Zeitschema eingenommen.

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

Behandlungsziele und Beendigung der Behandlung (Analgesie)

Vor Beginn der Behandlung mit Oxycaloxon 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

Diese Tabletten sollen nicht länger als unbedingt notwendig angewendet werden..

Restless-Legs-Syndrom

Während der Therapie mit Oxycaloxon sollte der Patient mindestens alle drei Monate klinisch untersucht werden. Die Behandlung sollte nur fortgesetzt werden, wenn Oxycaloxon als wirksam erachtet wird und wenn angenommen wird, dass der Nutzen die Nebenwirkungen und mögliche Schäden für den jeweiligen Patienten überwiegt. Bevor die RLS Behandlung über ein Jahr hinaus fortgesetzt wird, sollte eine Auswaschphase durch schrittweises Ausschleichen von Oxycaloxon über einen Zeitraum von ungefähr einer Woche erwogen werden, um zu ermitteln, ob eine Weiterbehandlung mit Oxycaloxon notwendig ist.

Falls 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,
- Mittschwere bis schwere Leberfunktionsstörung.

Zusätzlich bei Restless-Legs-Syndrom:

- Opioid-Abusus in der Anamnese

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Vorsicht ist geboten bei der Anwendung dieser Tabletten bei Patienten:

- mit schwerer Beeinträchtigung der Lungenfunktion
- mit Schlafapnoesyndrom
- mit gleichzeitiger Anwendung von anderen zentraldämpfend wirkenden Arzneimitteln (siehe unten und Abschnitt 4.5)
- mit Monoaminoxidase-Hemmer-Therapie (MAO-Hemmer, siehe unten und Abschnitt 4.5)
- mit Opioid-Toleranz
- mit psychischer Abhängigkeit oder Entzugserscheinungen (siehe unten), psychischer Abhängigkeit (Arzneimittelsucht), Missbrauchsprofil und Vorgesichte von Drogen- und/oder Alkoholmissbrauch (siehe unten)
- die älter sind oder geschwächt
- mit Kopfverletzungen, Hirnverletzungen (intrakranielle Läsionen) oder erhöhtem Hirndruck, Bewusstseinsstörungen unklaren Ursprungs
- mit Epilepsie oder Prädisposition zu Krampfanfällen
- mit Hypotonie
- mit Hypertonie
- mit Pankreatitis
- mit einer milden Beeinträchtigung der Leberfunktion
- mit einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion
- mit Opioid-bedingtem paralytischem Ileus
- mit Myxödem
- mit Hypothyreose
- mit Addisonscher Krankheit (Nebennierenrinden-Insuffizienz)
- mit Prostatahypertrophie
- mit Intoxikations-Psychose
- mit Alkoholismus
- mit Delirium tremens
- mit Cholelithiasis
- mit vorher bestehenden Herzkreislauferkrankungen.

Atemdepression

Eine Atemdepression ist die bedeutsamste Gefährdung einer Opioid-Überdosierung.

Schlafbedingte Atmungsstörungen

Opiode können zu schlafbedingten Atmungsstörungen einschließlich zentraler Schlafapnoe (ZSA) und schlafbedingter Hypoxämie führen. Die Anwendung von Opioiden erhöht das ZSA-Risiko dosisabhängig. Bei Patienten mit ZSA sollte eine Senkung der Opioid-Gesamtdosis in Erwägung gezogen werden.

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

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden, einschließlich Oxycodonhydrochlorid

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 Oxycaloxon zusammen mit Sedativa für notwendig erachtet wird, sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden und die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein.

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

MAO-Hemmer

Oxycaloxon muss mit Vorsicht bei Patienten verabreicht werden, die MAO-Hemmer einnehmen oder die innerhalb der letzten zwei Wochen MAO-Hemmer erhalten haben. Vorsicht ist auch geboten bei der Anwendung dieser Tabletten bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung oder mit Nierenfunktionsstörung. Eine sorgsame medizinische Überwachung ist insbesondere bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung notwendig. Diarrhoe kann als mögliche Nebenwirkung von Naloxon betrachtet werden.

Bei Patienten mit Restless-Legs-Syndrom, die zusätzlich an einem Schlafapnoesyndrom leiden, ist bei der Behandlung mit diesen Tabletten aufgrund des additiven Risikos einer Atemdepression mit Vorsicht vorzugehen. Es liegen keine Daten bezüglich dieses Risikos vor, da in der klinischen Studie Patienten mit Schlafapnoesyndrom ausgeschlossen wurden.

Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

Bei wiederholter Anwendung von Opioiden wie Oxycodon können sich eine Toleranz und eine körperliche und/oder psychische Abhängigkeit entwickeln. Die wiederholte Anwendung von Oxycaloxon 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 Oxycaloxon kann Überdosierung und/oder Tod zur Folge haben.

Das Risiko, eine Opioidgebrauchsstörung zu entwickeln, ist bei Patienten mit Substanzgebrauchsstörung (einschließlich Alkoholgebrauchsstörung) in der persönlichen

oder familiären Vorgesichte (Eltern oder Geschwister), bei Rauchern oder bei Patienten mit anderen psychischen Erkrankungen in der Anamnese (z. B. Major Depression, Angststörungen und Persönlichkeitsstörungen) erhöht.

Vor und während der Behandlung sollte der Patient 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 frühen 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 Suchtpezialisten in Betracht gezogen werden.

Abbruch der Behandlung und Entzugssyndrom

Die wiederholte Anwendung von Oxycaloxon kann zu körperlicher Abhängigkeit führen und bei abrupter Beendigung der Therapie kann ein Entzugssyndrom 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).

Oxycaloxon ist zur Entzugsbehandlung nicht geeignet.

Es liegen nur begrenzt klinische Erfahrungen mit Oxycaloxon in der Langzeit-Behandlung von RLS über 12 Monate hinausgehend vor (siehe Abschnitt 4.2).

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

Patienten, die an Benommenheit und/oder Episoden plötzlichen Einschlafens leiden, dürfen keine Fahrzeuge fahren oder Maschinen bedienen. Überdies sollte eine Reduktion der Dosis oder Beendigung der Therapie in Erwägung gezogen werden. Aufgrund möglicher additiver Wirkungen ist Vorsicht geboten, wenn Patienten andere sedierende

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

Arzneimittel in Kombination mit Oxycaloxon einnehmen (siehe Abschnitte 4.5 und 4.7).	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.	Oxycaloxon muss mit Vorsicht bei Patienten verabreicht werden, die MAO-Hemmer einnehmen oder die innerhalb der letzten zwei Wochen MAO-Hemmer erhalten haben.
Die gleichzeitige Einnahme von Alkohol und Oxycaloxon kann die Nebenwirkungen von Oxycaloxon verstärken; Die gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden.	Bei Patienten, die sich in einer Langzeitbehandlung mit Opioiden befinden, kann die Umstellung auf Oxycaloxon zunächst Entzugserscheinungen oder Durchfall auslösen.	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, Diarröh) verursachen. Oxycodon sollte bei Patienten, die diese Arzneimittel einnehmen, mit Vorsicht angewendet und die Dosierung möglicherweise reduziert werden.
Es wurden keine Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit von Oxycaloxon bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren durchgeführt. Aus diesem Grund wird eine Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen.	Eine Hyperalgesie, die nicht auf eine weitere Erhöhung der Oxycodondosis reagiert, kann insbesondere bei hohen Dosen auftreten. Eine Reduktion der Oxycodondosis oder der Wechsel zu einem alternativen Opioïd kann erforderlich sein.	Alkohol kann die pharmakodynamischen Effekte von Oxycaloxon verstärken; Die gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden.
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 Oxycaloxon bei diesen Patienten nicht empfohlen.	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.	Die gleichzeitige Anwendung von Oxycaloxon kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von Oxycaloxon als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.
Die Gabe dieser Tabletten wird präoperativ und während der ersten 12 - 24 Stunden postoperativ nicht empfohlen. In Abhängigkeit von Art und Umfang des chirurgischen Eingriffs, dem gewählten Anästhesieverfahren, der sonstigen Begleitmedikation sowie vom individuellen Zustand des Patienten ist der Zeitpunkt des postoperativen Einsatzes dieser Tabletten nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Bewertung im Einzelfall festzulegen.	Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Oxycaloxon nicht einnehmen.	Die gleichzeitige Anwendung von Oxycodon und Anticholinergika oder Medikamenten mit anticholinriger Wirkung (z. B. trizyklische Antidepressiva, Antihistaminika, Antipsychotika, Muskelrelaxantien, Arzneimittel zur Behandlung der Parkinson-Krankheit) kann zu verstärkten anticholinergen Nebenwirkungen führen.
Vor jedem Missbrauch von dieser Tabletten durch Drogenabhängige wird dringend gewarnt.		Bei gleichzeitiger Anwendung von Oxycodon und Cumarin-Antikoagulantien wurden klinisch relevante Veränderungen der Thromboplastinzeit (International Normalized Ratio/INR bzw. Quick-Wert) in beide Richtungen beobachtet.
Wenn diese Tabletten von Personen, die von Opioidrezeptoragonisten wie Heroin, Morphin oder Methadon abhängig sind, parenteral, intranasal oder oral missbraucht wird, sind auf Grund der Opioidrezeptor-antagonistischen Eigenschaften von Naloxon deutliche Entzugssymptome zu erwarten oder bereits bestehende Entzugssymptome können verstärkt werden (siehe Abschnitt 4.9).	4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen	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 Nahrungsbestandteile gehemmt oder induziert werden. Die Dosen von Oxycaloxon müssen unter Umständen entsprechend angepasst werden.
Diese Tabletten bestehen aus einer dualen Polymer-Matrix und ist nur zum Einnehmen bestimmt. Eine missbräuchliche parenterale Anwendung der Tablettenbestandteile (insbesondere von Talcum) kann zur Nekrose lokalen Gewebes und zu Lungengranulomen oder zu anderen schwerwiegenden, potenziell letalen Nebenwirkungen führen.	Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden zusammen mit sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel erhöht das Risiko von Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund einer additiven ZNS-dämpfenden Wirkung. Die Dosis und Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollten begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.4).	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
Die leere Matrix der Retardtabletten wird unter Umständen sichtbar mit dem Stuhl ausgeschieden.	Zu den Arzneimitteln, die das Zentralnervensystem (ZNS) beeinflussen, zählen unter anderem andere Opioide, Gabapentinoide wie z. B. Pregabalin, Anxiolytika, Hypnotika, Sedativa (einschließlich Benzodiazepinen), Antidepressiva, Neuroleptika, Antihistaminiaka und Antiemetika.	
Opiode wie Oxycodonhydrochlorid können		4

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

einer verminderten Clearance von Oxycodon führen, was einen Anstieg der Plasmakonzentrationen von Oxycodon verursachen könnte. Unter Umständen sind eine Senkung der Dosis dieser Tabletten und eine daran anschließende erneute Titration erforderlich.

CYP3A4-Induktoren wie z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin und Johanniskraut können den Abbau von Oxycodon beschleunigen und die Clearance des Wirkstoffes 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 Oxycaloxon bei Schwangeren oder unter der Geburt vor. Begrenzte Daten zur Anwendung von Oxycodon während der Schwangerschaft beim Menschen deuten nicht auf

ein erhöhtes Risiko von angeborenen Fehlbildungen hin. Für Naloxon sind nur unzureichende klinische Daten über exponierte Schwangerschaften verfügbar. Die systematische Verfügbarkeit von Naloxon bei Frauen nach der Einnahme dieser Tabletten ist jedoch relativ gering (siehe Abschnitt 5.2). Sowohl Oxycodon als auch Naloxon passieren die Plazenta. Tierstudien für die Kombination von Oxycodon mit Naloxon wurden nicht durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3). Tierstudien mit Oxycodon oder Naloxon, als Einzelsubstanzen angewendet, haben keine teratogenen oder embryotoxischen Wirkungen gezeigt.

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

Diese Tabletten sollten während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der Nutzen die möglichen Risiken für das ungeborene Kind oder das Neugeborene überwiegt.

Stillzeit

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

Während einer Behandlung mit Oxycaloxon sollte das Stillen unterbrochen werden.

Fertilität

Wirkung von Oxycodon und Naloxon in Bezug auf die Fertilität beim Menschen vor. In Studien an Ratten zeigten sich unter der Be-

handlung von Oxycaloxon keine Auswirkungen auf die Paarung und Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

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

Oxycaloxon hat einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Dies ist insbesondere zu Beginn einer Therapie, nach einer Dosiserhöhung oder dem Wechsel des Arzneimittels, sowie beim Zusammenwirken dieser Tabletten mit anderen ZNS-dämpfenden Substanzen zu erwarten. Bei Patienten, die stabil auf eine bestimmte Dosis eingestellt sind, sind Beschränkungen nicht zwangsläufig erforderlich. Deshalb sollten Patienten mit ihrem behandelnden Arzt besprechen, ob sie ein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen dürfen.

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

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

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

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorganklasse MedDRA	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeitsreaktionen		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Appetitabnahme bis zum Appetitverlust			
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	Denkstörungen Angstzustände Verwirrtheitszustände Depressionen Verminderte Libido Nervosität Unruhe	Arzneimittelabhängigkeit (siehe Abschnitt 4.4)	euphorische Stimmung Halluzinationen Alpträume Aggression

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

Erkrankungen des Nervensystems	Schwindelgefühl Kopfschmerz Somnolenz	Konvulsionen ¹ Aufmerksamkeitsstörungen Geschmacksstörungen Sprachstörungen Synkope Tremor Lethargie		Parästhesien Sedierung
Augenerkrankungen		Sehstörungen		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Vertigo			
Herzerkrankungen		Angina pectoris ² Palpitationen	Tachykardie	
Gefäßerkrankungen	Hitzewallungen	Blutdruckabfall Blutdruckanstieg		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe Rhinorrhoe Husten	Gähnen	Atemdepression Zentrales Schlafapnoe-Syndrom
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Abdominalschmerz Obstipation Diarrhoe Mundtrockenheit Dyspepsie Erbrechen Übelkeit Flatulenz	Aufgeblähter Bauch	Zahnerkrankungen	Aufstoßen
Leber- und Gallenerkrankungen		Erhöhung der Leberenzyme Gallenkolik		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Puritus Hautreaktionen Hyperhidrosis			
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Muskelkrämpfe Muskelzucken Myalgie		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Harndrang		Harnretention
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				Erektionsstörungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schwächezustände (Asthenie) Erschöpfung	Brustschmerz Schüttelfrost Arzneimittelentzugs-syndrom Unwohlsein Schmerzen periphere Ödeme Durst		
Untersuchungen		Gewichtsabnahme	Gewichtszunahme	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Verletzungen durch Unfälle		

¹ insbesondere bei Personen mit Epilepsie oder Prädisposition zu Krampfanfällen

² insbesondere bei Patienten mit vorher bestehender koronarer Herzkrankheit

Für den Wirkstoff Oxycodonhydrochlorid sind die folgenden zusätzlichen Nebenwirkungen bekannt:

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

Systemorganklasse MedDRA	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Herpes simplex	

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

Erkrankungen des Immunsystems				Anaphylaktische Reaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Dehydratation	Appetitsteigerung	
Psychiatrische Erkrankungen	Stimmungs- und Persönlichkeitsveränderungen verminderte Aktivität psychomotorische Hyperaktivität	Agitiertheit Wahrnehmungsstörungen (z. B. Derealisierung)		
Erkrankungen des Nervensystems		Konzentrationsstörungen Migräne erhöhter Muskeltonus unwillkürliche Muskelkontraktionen Hypoästhesie Koordinationsstörungen		Hyperalgesie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Hörstörungen		
Gefäßerkrankungen		Vasodilatation		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dysphonie		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Schluckauf	Dysphagie Ileus Mundulzerationen Stomatitis	Melaena Zahnfleischbluten	Karies
Leber- und Gallenerkrankungen				Cholestase Sphinkter-Oddi-Dysfunktion
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Trockene Haut	Urtikaria	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Dysurie			
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Hypogonadismus		Amenorrhoe
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Ödeme Arzneimitteltoleranz		Arzneimittelentzugs syndrom bei Neugeborenen

Nebenwirkungen bei Behandlung des Restless-Legs-Syndroms

Der folgende Abschnitt enthält die unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die unter Oxycaloxon im Rahmen einer 12-wöchigen, randomisierten, placebokontrollierten klinischen Studie mit insgesamt 150 Patienten unter Oxycaloxon und 154 Patienten unter Placebo mit einer täglichen Dosis zwischen 10 mg/5 mg und 80 mg/40 mg Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid beobachtet wurden. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen im Zusammenhang mit diesen Tabletten bei Schmerzen, die in der RLS-Studienpopulation nicht beobachtet wurden, erscheinen in der Häufigkeitsgruppe „Nicht bekannt“.

Systemorganklasse MedDRA	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
<u>Erkrankungen des Immunsystems</u>				Überempfindlichkeitsreaktionen
<u>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</u>		Appetitabnahme bis zum Appetitverlust		
<u>Psychiatrische Erkrankungen</u>		Schlaflosigkeit, Depressionen	verminderte Libido, Schlafattacken	Denkstörungen, Angst, Verwirrtheitszustände, Nervosität, Unruhe, euphorische Stimmung, Halluzinationen, Alpträume, Arzneimittelabhängigkeit, Aggression

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

<u>Erkrankungen des Nervensystems</u>	Kopfschmerz, Somnolenz	Schwindelgefühl, Aufmerksamkeitsstörungen, Tremor, Parästhesien	Geschmacksstörungen	Konvulsionen ¹ Sedierung, Sprachstörungen, Synkope, Lethargie
<u>Augenerkrankungen</u>		Sehstörungen		
<u>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</u>		Vertigo		
<u>Herzerkrankungen</u>				Angina Pectoris ² Palpitationen, Tachykardie
<u>Gefäßerkrankungen</u>		Hitzewallungen, Blutdruckabfall, Blutdruckzunahme		
<u>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</u>			Dyspnoe	Husten, Rhinorrhoe, Atemdepression, Gähnen
<u>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</u>	Obstipation, Übelkeit	Abdominalschmerz, Mundtrockenheit, Erbrechen	Flatulenz	aufgetriebener Bauch, Diarrhoe, Dyspepsie, Aufstoßen, Zahnerkrankungen
<u>Leber- und Gallenerkrankungen</u>		Erhöhung leberspezifischer Enzyme ³		Gallenkolik
<u>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</u>	Hyperhidrosis	Pruritus, Hautreaktionen		
<u>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</u>				Muskelkrämpfe, Muskelzucken, Myalgie
<u>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</u>				Harndrang, Harnretention
<u>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</u>			Erektionsstörungen	
<u>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</u>	Ermüdung	Brustkorbschmerz, Schüttelfrost, Durst, Schmerzen	Arzneimittelentzugssyndrom, periphere Ödeme	Malaise Asthenie
<u>Untersuchungen</u>				Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme
<u>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</u>			Verletzungen durch Unfälle	

¹ insbesondere bei Personen mit Epilepsie oder Prädisposition zu Krampfanfällen

² insbesondere bei Patienten mit vorher bestehender koronarer Herzkrankheit

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

Arzneimittelabhängigkeit

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine

kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzugeben.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung

Abhängig von der individuellen Anamnese, kann sich eine Überdosierung von Oxycaloxon durch Symptome äußern, die

entweder durch Oxycodon (Opioidrezeptoragonist) oder durch Naloxon (Opioidrezeptorantagonist) hervorgerufen werden.

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

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

Toxische Leukenzephalopathie wurde bei Überdosierung von Oxycodon beobachtet.

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

<p>Symptome einer reinen Überdosierung mit Naloxon sind kaum zu erwarten.</p>	<p>Therapie einer Überdosierung Entzugssymptome aufgrund einer Überdosierung mit Naloxon sollten unter umfassender Beobachtung symptomatisch behandelt werden.</p>	<p>kompetitiven Antagonismus der Opioidrezeptor-vermittelten Wirkung von Oxycodon durch Naloxon im Darm, reduziert Naloxon das Auftreten der für eine Behandlung mit Opioiden typischen Darmfunktionsstörungen.</p>	<p>die Studie abbrachen, wie bei Patienten unter Placebo, die die Studie abschlossen, was einen sehr konservativen Ansatz darstellt). Der Wirkungseintritt erfolgte nachweislich bereits in der ersten Behandlungswoche. Vergleichbare Ergebnisse wurden für die Verbesserung der RLS-Symptomschwere (gemessen anhand der RLS-6-Skala), der Lebensqualität (ermittelt anhand eines QoL-RLS-Fragebogens), der Schlafqualität (gemessen anhand der MOS-Schlafskala) und für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des IRLS-Wertes beobachtet. Bei keinem Patienten kam es während der Studie zu einer bestätigten Augmentation.</p>
<p>Bei klinischen Symptomen, die auf eine Oxycodon-Überdosierung hinweisen, ist gegebenfalls die intravenöse Gabe eines Opioidrezeptorantagonisten (z. B. 0,4-2 mg Naloxonhydrochlorid intravenös) angezeigt. Diese Einzeldosis muss je nach klinischer Erfordernis in zwei- bis dreiminütigen Abständen wiederholt werden. Auch die Gabe einer Infusion von 2 mg Naloxonhydrochlorid in 500 ml Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) oder Glucoselösung 50 mg/ml (5 %) (entsprechend 0,004 mg Naloxon/ml) ist möglich. Dabei soll die Infusionsgeschwindigkeit auf die zuvor verabreichten Bolusdosierungen und die Reaktion des Patienten abgestimmt sein.</p>	<p>Klinische Wirksamkeit und Sicherheit <u>Bezüglich der Wirkung von Opioiden auf das endokrine System siehe Abschnitt 4.4.</u></p> <p>Präklinische Studien zeigen unterschiedliche Wirkungen natürlicher Opioide auf Komponenten des Immunsystems. Die klinische Bedeutung dieser Befunde ist nicht bekannt. Es ist nicht bekannt, ob Oxycodon, ein semisynthetisches Opioid, ähnliche Wirkungen auf das Immunsystem aufweist wie natürliche Opioide.</p>	<p>Analgesie In einer zwölfwöchigen, doppelblinden Parallelgruppenstudie mit 322 Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation hatten Patienten, die mit Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die weiterhin ähnliche Dosen von Oxycodonhydrochlorid Retardtabletten erhielten, im Durchschnitt einen zusätzlichen spontanen (ohne Laxantien) Stuhlgang in der letzten Behandlungswoche ($p < 0,0001$). Der Gebrauch von Laxantien in den ersten 4 Wochen war signifikant niedriger in der Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid-Gruppe im Vergleich zur Oxycodonhydrochlorid-Monotherapiegruppe (31 % vs 55 %, entsprechend, $p < 0,0001$). Ähnliche Ergebnisse wurden in einer Studie mit 265 Nicht-Tumorpatienten erzielt, bei der Tagesdosierungen von 60 mg/30 mg bis 80 mg/40 mg Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid mit Oxycodonhydrochlorid als Monotherapie im gleichen Dosierungsbereich verglichen wurden.</p>	<p>Resorption Oxycodon hat nach Einnahme eine hohe absolute Bioverfügbarkeit von bis zu 87 %.</p> <p>Verteilung Nach der Resorption wird Oxycodon im gesamten Körper verteilt. Die Plasmaproteinbindung beträgt etwa 45 %. Oxycodon passiert die Plazenta und lässt sich in der Muttermilch nachweisen.</p>
<p>Eine Magenspülung kann in Erwägung gezogen werden.</p> <p>Unterstützende Maßnahmen (künstliche Beatmung, Sauerstoffzufuhr, Gabe von Vasopressoren und Infusionstherapie) sollten, falls erforderlich, zur Behandlung eines begleitend auftretenden Kreislaufschocks angewendet werden. Bei Herzstillstand oder Arrhythmien kann eine Herzdruckmassage oder Defibrillation angezeigt sein. Falls erforderlich, sollte eine assistierte Beatmung sowie Aufrechterhaltung des Wasser- und Elektrolythaushaltes erfolgen.</p>	<p>5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN</p> <p>5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetika; Opioide; natürliche Opium-Alkaloide ATC-Code: N02AA55</p> <p>Wirkmechanismus Oxycodon und Naloxon besitzen eine Affinität zu Kappa-, Mu- und Delta-Opiodrezeptoren im Gehirn, im Rückenmark und in den peripheren Organen (z. B. Darm). Oxycodon wirkt an diesen Rezeptoren als Opiodrezeptoragonist und bindet an die endogenen Opiodrezeptoren im ZNS. Im Gegensatz dazu ist Naloxon ein reiner Antagonist an allen Opiodrezeptortypen.</p> <p>Pharmakodynamische Wirkungen Auf Grund des ausgeprägten First-pass-Metabolismus liegt die Bioverfügbarkeit von Naloxon bei oraler Gabe bei < 3 %, so dass eine klinisch relevante systemische Wirkung kaum zu erwarten ist. Aufgrund des lokalen</p>	<p>Biotransformation Oxycodon wird im Darm und in der Leber zu Noroxycodon und Oxymorphon und mehreren Glucuroniden abgebaut. Noroxycodon, Oxymorphon, Noroxymorphon werden durch das Cytochrom-P450-System generiert. Chinidin reduziert die Entstehung von Oxymorphon im Menschen ohne einen substantiellen Einfluss auf die Pharmakodynamik von Oxycodon zu haben. Der Beitrag der Metaboliten zur Wirkung ist vernachlässigbar.</p> <p>Elimination Oxycodon und seine Stoffwechselprodukte werden sowohl mit dem Urin als auch mit dem Stuhl ausgeschieden.</p> <p>Naloxonhydrochlorid</p> <p>Resorption Bei Einnahme hat Naloxon eine geringe systemische Verfügbarkeit von < 3 %.</p> <p>Verteilung Naloxon passiert die Plazenta. Es ist nicht bekannt, ob Naloxon ebenfalls in die Muttermilch übergeht.</p> <p>Biotransformation und Elimination Nach parenteraler Anwendung beträgt die Plasma-Halbwertszeit ungefähr eine Stunde. Die Dauer der Wirksamkeit ist abhängig von der Dosis und der Art der Anwendung. Die intramuskuläre Injektion bewirkt eine län-</p>	

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

<p>gere Wirkung als die intravenöse Anwendung. Naloxon wird in der Leber metabolisiert und über den Urin ausgeschieden. Die Hauptmetaboliten sind Naloxon-3-Glucuronid, 6β-Naloxol und seine Glucuronide.</p>	<p>Naloxon-3-Glucuronid Die Naloxon-3-Glucuronid AUC_t stieg bei älteren im Vergleich zu jüngeren Probanden auf durchschnittlich 128 % (90 % C.I.: 113, 147). Die Naloxon-3-Glucuronid C_{max} stieg durchschnittlich auf 127 % (90 % C.I.: 112, 144). Die Naloxon-3-Glucuronid C_{min} stieg durchschnittlich auf 125 % (90 % C.I.: 105, 148).</p>	<p>118 % (90 % C.I.: 84, 166) und sank bei schwerer Leberfunktionsstörung auf durchschnittlich 98 % (90 % C.I.: 70, 137). Die Naloxon-3-Glucuronid t_{1/2Z} stieg im Vergleich zu gesunden Probanden bei leichter Leberfunktionsstörung auf durchschnittlich 117 % (90 % C.I.: 72, 161) an, und sank bei mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung auf durchschnittlich 77 % (90 % C.I.: 32, 121) und 94 % (90 % C.I.: 49, 139).</p>
<p>Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid Kombination (Oxycaloxon)</p>	<p>Patienten mit Leberfunktionsstörung</p>	<p>Patienten mit Nierenfunktionsstörung</p>
<p>Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge</p>	<p>Oxycodon Die Oxycodon AUC_{INF} stieg bei Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 143 % (90 % C.I.: 111, 184), 319 % (90 % C.I.: 248, 411) und 310 % (90 % C.I.: 241, 398). Die Oxycodon C_{max} stieg bei Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 120 % (90 % C.I.: 99, 144), 201 % (90 % C.I.: 166, 242) und 191 % (90 % C.I.: 158, 231). Die Oxycodon t_{1/2Z} stieg bei Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 108 % (90 % C.I.: 70, 146), 176 % (90 % C.I.: 138, 215) und 183 % (90 % C.I.: 145, 221).</p>	<p>Oxycodon Die Oxycodon AUC_{INF} stieg bei Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Nierenfunktionsstörung im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 153 % (90 % C.I.: 130, 182), 166 % (90 % C.I.: 140, 196) und 224 % (90 % C.I.: 190, 266). Die Oxycodon C_{max} stieg bei Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Nierenfunktionsstörung im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 110 % (90 % C.I.: 94, 129), 135 % (90 % C.I.: 115, 159) und 167 % (90 % C.I.: 142, 196). Die Oxycodon t_{1/2Z} stieg im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 149 %, 123 % und 142 % bei Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Nierenfunktionsstörung.</p>
<p>Alle Wirkstärken von Oxycaloxon sind untereinander austauschbar.</p> <p>Bei Einnahme von Oxycaloxon in maximaler Dosierung bei gesunden Probanden sind die Plasmakonzentrationen von Naloxon so gering, dass eine pharmakokinetische Analyse nicht durchführbar ist. Die pharmakokinetische Analyse kann mit dem Surrogatparameter Naloxon-3-Glucuronid erfolgen, da mit diesem messbare Plasmakonzentrationen erreicht werden.</p>	<p>Naloxon Die Naloxon AUC_t stieg bei Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Nierenfunktionsstörung im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 2850 % (90 % C.I.: 369, 22042), 3910 % (90 % C.I.: 506, 30243) und 7612 % (90 % C.I.: 984, 58871). Die Naloxon C_{max} stieg bei Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Nierenfunktionsstörung im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 1076 % (90 % C.I.: 154, 7502), 858 % (90 % C.I.: 123, 5981) und 1675 % (90 % C.I.: 240, 11676). Die Naloxon t_{1/2Z} und die entsprechende AUC_{INF} konnte auf Grund einer ungenügenden Datenlage nicht errechnet werden. Der Vergleich der Bioverfügbarkeiten für Naloxon beruht daher auf AUC_t-Werten. Die Quotienten wurden möglicherweise dadurch beeinflusst, dass die Naloxonplasmaspiegel in gesunden Probanden nicht ausreichend charakterisiert werden konnten.</p>	<p>Naloxon Die Naloxon AUC_t stieg bei Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Nierenfunktionsstörung im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 157 % (90 % C.I.: 89, 279), 128 % (90 % C.I.: 72, 227) und 125 % (90 % C.I.: 71, 222). Die Naloxon-3-Glucuronid C_{max} stieg im Vergleich zu gesunden Probanden bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung auf durchschnittlich 141 % (90 % C.I.: 100, 197), bei und mittelschwerer Leberfunktionsstörung auf durchschnittlich</p>
<p>Insgesamt waren die Bioverfügbarkeit und die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) von Oxycodon bei Einnahme nach einem fettreichen Frühstück im Durchschnitt um 16 % bis 30 % höher als bei Einnahme in nüchternem Zustand. Dies wurde als klinisch nicht relevant eingestuft, so dass Oxycaloxon Retardtabletten entweder mit Nahrung oder ohne eingenommen werden können (siehe Abschnitt 4.2).</p> <p>In-vitro-Studien zur Metabolisierung haben gezeigt, dass das Auftreten von klinisch relevanten Wechselwirkungen von Oxycaloxon mit anderen Substanzen nicht zu erwarten ist.</p>	<p>Ältere Patienten</p> <p>Oxycodon Die Oxycodon AUC_t stieg bei älteren im Vergleich zu jüngeren Probanden auf durchschnittlich 118 % (90 % C.I.: 103, 135). Die Oxycodon C_{max} stieg auf durchschnittlich 114 % (90 % C.I.: 102, 127). Die Oxycodon C_{min} stieg auf durchschnittlich 128 % (90 % C.I.: 107, 152).</p> <p>Naloxon Die Naloxon AUC_t stieg bei älteren im Vergleich zu jüngeren Probanden auf durchschnittlich 182 % (90 % C.I.: 123, 270). Die Naloxon C_{max} stieg auf durchschnittlich 173 % (90 % C.I.: 107, 280). Die Naloxon C_{min} stieg auf durchschnittlich 317 % (90 % C.I.: 142, 708).</p>	<p>Naloxon-3-Glucuronid Die Naloxon-3-Glucuronid AUC_{INF} stieg bei Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 157 % (90 % C.I.: 89, 279), 128 % (90 % C.I.: 72, 227) und 125 % (90 % C.I.: 71, 222). Die Naloxon-3-Glucuronid C_{max} stieg im Vergleich zu gesunden Probanden bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung auf durchschnittlich 141 % (90 % C.I.: 100, 197), bei und mittelschwerer Leberfunktionsstörung auf durchschnittlich</p>

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

leichter, mittelschwerer und schwerer Nierenfunktionsstörung im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 148 % (90 % C.I.: 110, 197), 202 % (90 % C.I.: 151, 271) und 239 % (90 % C.I.: 179, 320). Die Naloxon-3-Glucuronid $t_{1/2}$ zeigte keine signifikante Änderung bei renaler Insuffizienz im Vergleich zu gesunden Probanden.

Missbrauch

Um die Retardwirkung von Oxycaloxon nicht zu zerstören, dürfen die Tabletten nicht zerkleinert, zerbrochen, zerrieben oder zerkaaut werden, da dies zu einer schnelleren Wirkstofffreisetzung führt. Darüber hinaus verfügt Naloxon bei intranasaler Gabe über eine langsamere Elimination. Beides führt dazu, dass eine missbräuchliche Anwendung von Oxycaloxon nicht die beabsichtigte Wirkung zeigt. Bei Ratten, die von Oxycodeon abhängig waren, führte die intravenöse Anwendung von Oxycodeonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid im Verhältnis 2:1 zu Entzugssymptomen.

5.3 Praktische Daten zur Sicherheit

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

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

Die Standardstudien zur Reproduktionstoxizität zeigen, dass Naloxon nach oraler Gabe

hoher Dosen weder teratogen noch embryo/fetotoxisch war und die peri-/postnatale Entwicklung nicht beeinträchtigte.

In sehr hohen Dosen (800 mg/kg/Tag) bewirkte Naloxon eine erhöhte Jungtiersterblichkeit unmittelbar nach der Geburt in Dosen, die signifikante Toxizität in den Muttertieren hervorrief (z. B. Gewichtsverlust, Krämpfe). In überlebenden Jungtieren wurden jedoch keine Auswirkungen auf Entwicklung oder Verhalten festgestellt.

Langzeitstudien zur Kanzerogenität mit einer Kombination von Oxycodeon und Naloxon wurden nicht durchgeführt. Die Kanzerogenität wurde in einer 2-jährigen Studie mit oraler Sondenapplikation an Sprague-Dawley-Ratten untersucht. Es wurde keine Oxycodeon-erhöhte Inzidenz von Tumoren bei männlichen und weiblichen Ratten bei Dosen bis zu 6 mg/kg/Tag beobachtet. Die Dosierung wurde durch die pharmakologische Opioide-Wirkung von Oxycodeon begrenzt. Eine 24-monatige orale Kanzerogenitätsstudie mit Naloxon in Dosierungen bis zu 100 mg/kg/Tag in Ratten und eine 6-monatige Kanzerogenitätsstudie an TgRasH2-Mäusen in Dosierungen bis zu 200 mg/kg/Tag zeigten, dass Naloxon unter diesen Bedingungen nicht kanzerogen ist.

Die Einzelwirkstoffe Oxycodeon 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 Oxycodeon und Naloxon beim Menschen bei therapeutischen Konzentrationen mit hinreichender Sicherheit ausgeschlossen werden kann.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

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

Filmüberzug

Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E171)
Macrogol 3350
Talkum
Eisen(III)-oxid (E172) (*nur in den 20 mg/10 mg Retardtabletten*)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172) (*nur in den 40 mg/20 mg Retardtabletten*)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10 mg/5 mg Retardtabletten:

Kindergesicherte Blisterpackung (PVC/PVDC // Papier/Al-Folie):
Packungen mit 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 oder 112 Retardtabletten in einer Faltschachtel.

Kindergesicherte perforierte Blister zur Abgabe von Einzeldosen (PVC/PVDC // PET/Al-Folie):
Packungen mit 10x1, 14x1, 20x1, 28x1, 30x1, 50x1, 56x1, 60x1, 90x1, 98x1, 100x1 oder 112x1 Retardtablette in einer Faltschachtel.

20 mg/10 mg Retardtabletten:

Kindergesicherte Blisterpackung (PVC/PVDC // Papier/Al-Folie):
Packungen mit 10, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 oder 112 Retardtabletten in einer Faltschachtel.

Kindergesicherte perforierte Blister zur Abgabe von Einzeldosen (PVC/PVDC // PET/Al-Folie):
Packungen mit 10x1, 20 x1, 28 x1, 30 x1, 50 x1, 56 x1, 60 x1, 90 x1, 98 x1, 100 x1 oder 112 x1 Retardtablette in einer Faltschachtel.

40 mg/20 mg Retardtabletten:

Kindergesicherte Blisterpackung (PVC/PVDC // Papier/Al-Folie):
Packungen mit 10, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 oder 112 Retardtabletten in einer Faltschachtel.

Kindergesicherte perforierte Blister zur Abgabe von Einzeldosen (PVC/PVDC // PET/Al-Folie):
Packungen mit 10x1, 20 x1, 28 x1, 30 x1, 50 x1, 56 x1, 60 x1, 90 x1, 98 x1, 100 x1 oder 112 x1 Retardtablette in einer Faltschachtel.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven

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

Tel.: (04721) 606-0
Fax: (04721) 606-266
E-Mail: info@tad.de

8. ZULASSUNGSNUMMERN

97503.00.00
97504.00.00
97505.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung:
07.04.2017
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 07.05.2021

10. STAND DER INFORMATION

August 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel