Oxycocomp-ratiopharm® Retardtabletten

ratiopharm

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Oxycocomp-ratiopharm® 5 mg/2,5 mg Retardtabletten
Oxycocomp-ratiopharm® 10 mg/5 mg Retardtabletten
Oxycocomp-ratiopharm® 20 mg/10 mg Retardtabletten
Oxycocomp-ratiopharm® 30 mg/15 mg Retardtabletten
Oxycocomp-ratiopharm® 40 mg/20 mg Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Oxycocomp-ratiopharm® 5 mg/2,5 mg Retardtabletten
Jede Retardtablette enthält 5 mg Oxycodonhydrochlorid (Ph.Eur.) (entsprechend 4,5 mg Oxycodon) und 2,5 mg Naloxonhydrochlorid (als 2,74 mg Naloxonhydrochlorid-Dihydrat, entsprechend 2,25 mg Naloxon).

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

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

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

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

Oxycocomp-ratiopharm® 5 mg/2,5 mg Retardtabletten
Weiße, runde, bikonvexe Retardtablette mit einem Durchmesser von 4,7 mm und einer Höhe von 2,9 - 3,9 mm.

Oxycocomp-ratiopharm® 10 mg/5 mg Retardtabletten
Rosafarbene, längliche, bikonvexe Retardtablette mit einer Bruchkerbe auf beiden Seiten, einer Länge von 10,2 mm, einer Breite von 4,7 mm und einer Höhe von 3,0 - 4,0 mm.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Oxycocomp-ratiopharm® 20 mg/10 mg Retardtabletten
Weiße, längliche, bikonvexe Retardtablette mit einer Bruchkerbe auf beiden Seiten, einer Länge von 11,2 mm, einer Breite von 5,2 mm und Höhe von 3,3 - 4,3 mm.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Oxycocomp-ratiopharm® 30 mg/15 mg Retardtabletten
Gelbe, längliche, bikonvexe Retardtablette mit einer Bruchkerbe auf beiden Seiten, einer Länge von 12,2 mm, einer Breite von 5,7 mm und Höhe von 3,3 - 4,3 mm.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Oxycocomp-ratiopharm® 40 mg/20 mg Retardtabletten
Rosafarbene, längliche, bikonvexe Retardtablette mit einer Bruchkerbe auf beiden Seiten, einer Länge von 14,2 mm, einer Breite von 6,7 mm und Höhe von 3,6 - 4,6 mm.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

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

Oxycocomp-ratiopharm® wird angewendet bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Analgesie
Die analgetische Wirksamkeit von *Oxycocomp-ratiopharm®* entspricht der von Oxycodonhydrochlorid in retardierter Form.

Die Dosierung soll an die Schmerzintensität und an die individuelle Empfindlichkeit des Patienten angepasst werden. Es gelten folgende allgemeine Dosierungsempfehlungen für *Oxycocomp-ratiopharm®* :

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

Um die Einstellung auf eine stabile Dosis bei Beginn der Opioidtherapie zu erleichtern und zur individuellen Dosisanpassung sind niedrigere Stärken verfügbar.

Patienten, die bereits Opioide erhalten haben, können unter Berücksichtigung des vorherigen Opioidbedarfs die Therapie mit *Oxycocomp-ratiopharm®* in einer höheren Dosis beginnen.

Die tägliche Maximaldosis von *Oxycocomp-ratiopharm®* beträgt 160 mg Oxycodonhydrochlorid und 80 mg Naloxonhydrochlorid. Diese Tageshöchstdosis wird nur für Patienten empfohlen, die zuvor bereits eine Dauertherapie mit *Oxycocomp-ratiopharm®* erhalten haben und nun eine höhere Dosis benötigen. Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und Patienten mit geringfügig beeinträchtigter Leberfunktion geboten, wenn eine erhöhte Dosis in Erwägung gezogen wird. Für Patienten, die höhere Dosierungen benötigen, sollte im gleichen Zeitschema die zusätzliche Gabe von retardiertem Oxycodonhydrochlorid erwogen werden, wobei die Tagesmaximaldosis von 400 mg Oxycodonhydrochlorid zu berücksichtigen ist. Der günstige Einfluss von Naloxon auf die Darmtätigkeit kann hierbei beeinträchtigt werden.

Nach Absetzen der Therapie mit *Oxycocomp-ratiopharm®* mit anschließendem Wechsel auf ein anderes Opioid ist mit einer Verschlechterung der Darmfunktion zu rechnen.

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

Oxycocomp-ratiopharm® 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 ausgewählt werden.

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

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

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

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

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

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von *Oxycocomp-ratiopharm®* bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung
Zum Einnehmen

Oxycocomp-ratiopharm® wird in der ermittelten Dosierung zweimal täglich nach einem festen Zeitschema eingenommen.

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

Oxycocomp-ratiopharm® 5 mg/2,5 mg Retardtabletten
Die Retardtablette muss im Ganzen eingenommen und darf nicht zerteilt, zerbrochen, zerkaut oder zerkleinert werden.

Oxycocomp-ratiopharm® 10 mg/5 mg Retardtabletten
Oxycocomp-ratiopharm® 20 mg/10 mg Retardtabletten
Oxycocomp-ratiopharm® 30 mg/15 mg Retardtabletten
Oxycocomp-ratiopharm® 40 mg/20 mg Retardtabletten
Die Retardtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden, darf aber nicht zerkaut oder zerkleinert werden.

Anwendungsdauer
Oxycocomp-ratiopharm® soll nicht länger als unbedingt notwendig angewendet werden. Falls im Hinblick auf Art und Schwere der Erkrankung eine Langzeit-Behandlung erforderlich ist, sollte eine sorgfältige und regelmäßige Überprüfung sicherstellen, in welchem Ausmaß eine Weiterbehandlung erforderlich ist.

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von *Oxycocomp-ratiopharm*® bei Patienten:

- mit schwerer Beeinträchtigung der Lungenfunktion
- mit Schlafapnoe-Syndrom
- die zentraldämpfend wirkende Arzneimittel einnehmen (siehe unten und Abschnitt 4.5)
- die Monoaminoxidase-Hemmer einnehmen (MAO-Hemmer, siehe unten und Abschnitt4.5)
- mit Opioid-Toleranz, physischer Abhängigkeit oder Entzugserscheinungen (siehe unten)
- mit psychischer Abhängigkeit (Arzneimittelsucht), Missbrauchsprofil und Vorgeschichte von Drogen- und/oder Alkoholmissbrauch (siehe unten)
- bei älteren oder geschwächten Patienten
- 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 opioidbedingtem paralytischem Ileus
- mit Myxödem
- mit Hypothyreose
- mit Addisonscher Krankheit (Nebennierenrinden-Insuffizienz)
- mit Prostatahypertrophie
- mit Intoxikations-Psychose
- mit Alkoholismus
- mit Delirium tremens
- mit Cholelithiasis
- mit vorbestehenden Herzkreislauferkrankungen

Atemdepression
Das Hauptrisiko einer Opioidüberdosierung ist die Atemdepression.

Schlafbedingte Atmungsstörungen
Opioide 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 Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel
Die gleichzeitige Anwendung von Oxycodonhydrochlorid und sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten 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 *Oxycocomp-ratiopharm*® 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
Oxycocomp-ratiopharm® muss mit Vorsicht bei Patienten verabreicht werden, die MAO-Hemmer einnehmen oder die innerhalb der letzten zwei Wochen MAO-Hemmer erhalten haben.

Leber- oder Nierenfunktionsstörung
Vorsicht ist auch geboten bei der Anwendung von *Oxycocomp-ratiopharm*® bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung oder mit Nierenfunktionsstörungen. Eine sorgsame medizinische Überwachung ist insbesondere bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung notwendig.

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

Opioid-Toleranz, physische Abhängigkeit und Entzugserscheinungen

Bei längerfristiger Anwendung kann es zur Entwicklung einer Toleranz gegenüber dem Arzneimittel kommen, so dass eine höhere Dosierung zum Erzielen des erwünschten Effektes erforderlich sein könnte. Die chronische Anwendung von *Oxycocomp-ratiopharm®* kann zu physischer Abhängigkeit führen. Bei abrupter Beendigung der Therapie können Entzugssymptome auftreten. Falls die Therapie mit *Oxycocomp-ratiopharm®* 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).

Oxycocomp-ratiopharm® ist zur Entzugsbehandlung nicht geeignet.

Psychische Abhängigkeit (Arzneimittelsucht), Missbrauchsprofil und Vorgeschichte von Drogen- und/oder Alkoholmissbrauch

Eine psychische Abhängigkeit (Arzneimittelsucht) kann sich nach Gabe opioidhaltiger Analgetika wie *Oxycocomp-ratiopharm®* entwickeln. Bei anamnestischem Alkohol-, Drogen- oder Arzneimittelmissbrauch ist *Oxycocomp-ratiopharm®* nur mit besonderer Vorsicht zu verordnen. Der Wirkstoff Oxycodon für sich hat, ähnlich wie andere stark wirksame Opioidrezeptoragonisten, ein Missbrauchspotential.

Möglicherweise letale Dosis von Oxycodon

Oxycocomp-ratiopharm® 5 mg/2,5 mg Retardtabletten

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

Oxycocomp-ratiopharm® 10 mg/5 mg Retardtabletten
Oxycocomp-ratiopharm® 20 mg/10 mg Retardtabletten
Oxycocomp-ratiopharm® 30 mg/15 mg Retardtabletten
Oxycocomp-ratiopharm® 40 mg/20 mg Retardtabletten

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

Benommenheit und/oder Episoden plötzlichen Einschlafens

Patienten, die an Benommenheit und/oder Episoden plötzlichen Einschlafens leiden, dürfen nicht Fahrzeug führen 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 *Oxycocomp-ratiopharm®* einnehmen (siehe Abschnitte 4.5 und 4.7).

Alkohol

Bei gleichzeitiger Einnahme von Alkohol und *Oxycocomp-ratiopharm®* können vermehrt Nebenwirkungen von *Oxycocomp-ratiopharm®* auftreten. Die gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden.

Krebserkrankungen

Es liegen keine klinischen Erfahrungen bei Krebspatienten mit Peritonealkarzinose oder beginnender Darmobstruktion im fortgeschrittenen Stadium von Tumorerkrankungen des Verdauungstraktes oder Beckenbereichs vor. Daher wird eine Anwendung von *Oxycocomp-ratiopharm®* bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Chirurgische Eingriffe

Die Gabe von *Oxycocomp-ratiopharm®* wird präoperativ und während der ersten 12-24 Stunden postoperativ nicht empfohlen. In Abhängigkeit von Art und Umfang des chirurgischen Eingriffs, dem gewählten Anästhesieverfahren, der sonstigen Begleitmedikation sowie vom individuellen Zustand des Patienten ist der Zeitpunkt des postoperativen Einsatzes von *Oxycocomp-ratiopharm®* nach sorgfältiger Abwägung von Nutzen und Risiko im Einzelfall festzulegen.

Missbrauch

Vor jedem Missbrauch von *Oxycocomp-ratiopharm®* durch Drogenabhängige wird dringend gewarnt.

Wenn *Oxycocomp-ratiopharm®* von Personen, die von Opioidrezeptoragonisten wie Heroin, Morphin oder Methadon abhängig sind, parenteral, intranasal oder oral missbraucht wird, sind auf Grund der Opioidrezeptor-antagonistischen Eigenschaften von Naloxon deutliche Entzugssymptome zu erwarten oder bereits bestehende Entzugssymptome können verstärkt werden (siehe Abschnitt 4.9).

Eine missbräuchliche parenterale Verabreichung der Tablettenbestandteile (insbesondere von Talkum) kann zur Nekrose lokalen Gewebes und zu Lungengranulomen oder zu anderen schwerwiegenden, potenziell letalen Nebenwirkungen führen.

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

Langzeitbehandlung
Bei Patienten, die sich in einer Langzeitbehandlung mit Opioiden befinden, kann die Umstellung auf *Oxycocomp-ratiopharm®* zunächst Entzugserscheinungen oder Durchfall auslösen. Diese Patienten benötigen möglicherweise besondere Aufmerksamkeit.

Hyperalgesie
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 Opioid kann erforderlich sein.

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

Doping
Sportler müssen darauf achten, dass dieses Arzneimittel bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen kann. Die Anwendung von *Oxycocomp-ratiopharm®* als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

Kinder und Jugendliche
Es gibt keine Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit von *Oxycocomp-ratiopharm®* bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren, so dass eine Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen wird.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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).

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, Antihistaminika und Antiemetika.

Oxycocomp-ratiopharm® muss mit Vorsicht bei Patienten verabreicht werden, die MAO-Hemmer einnehmen oder die innerhalb der letzten zwei Wochen MAO-Hemmer erhalten haben.

Die gleichzeitige Gabe von Oxycodon und Arzneimitteln mit serotonerger Wirkung, wie z. B. selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) oder Serotonin-Noradrenalin- Wiederaufnahmehemmer (SNRI), kann ein Serotonin-Syndrom verursachen. Die Symptome eines Serotonin-Syndroms können unter anderem Veränderungen des Gemütszustands (z. B. Agitiertheit, Halluzinationen, Koma), autonome Instabilität (z. B. Tachykardie, labiler Blutdruck, Hyperthermie), neuromuskuläre Störungen (z. B. Hyperreflexie, Koordinationsmangel, Rigidität) und/oder den Gastrointestinaltrakt betreffende Symptome (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö) verursachen.
Oxycodon sollte bei Patienten, die diese Arzneimittel einnehmen, mit Vorsicht angewendet und die Dosierung möglicherweise reduziert werden.

Alkohol kann die pharmakodynamischen Effekte von *Oxycocomp-ratiopharm®* verstärken. Die gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden.

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

Oxycodon wird hauptsächlich über CYP3A4-abhängige Stoffwechselwege und zum Teil über CYP2D6 abgebaut (siehe Abschnitt 5.2). Die Aktivität dieser Abbauwege kann durch verschiedene gleichzeitig verabreichte Arzneimittel oder Nahrungsstoffe gehemmt oder induziert werden. Die Dosen von *Oxycocomp-ratiopharm®* müssen unter Umständen entsprechend angepasst werden.

CYP3A4-Inhibitoren wie z. B. Makrolid-Antibiotika (z. B. Clarithromycin, Erythromycin, Telithromycin), Azol-Antimykotika (z. B. Ketoconazol, Voriconazol, Itraconazol, Posaconazol), Proteasehemmer (z. B. Ritonavir, Indinavir, Nelfinavir, Saquinavir), Cimetidin und Grapefruitsaft können zu einer verminderten Clearance von Oxycodon führen, was einen Anstieg der Plasmakonzentrationen von Oxycodon verursachen könnte. Unter Umständen sind eine Senkung der Dosis von *Oxycocomp-ratiopharm®* und eine daran anschließende erneute Titration erforderlich.

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Oxycocomp-ratiopharm® sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der Nutzen die möglichen Risiken für das ungeborene Kind oder das Neugeborene überwiegt.

Stillzeit

Oxycodon geht in die Muttermilch über. Es wurde ein Milch-Plasma-Konzentrationsverhältnis von 3,4:1 gemessen, und Oxycodon-Effekte beim gestillten Kind sind daher denkbar. Es ist nicht bekannt, ob Naloxon ebenfalls in die Muttermilch übergeht. Systemische Naloxon-Spiegel sind nach Gabe von *Oxycocomp-ratiopharm®* jedoch sehr niedrig (siehe Abschnitt 5.2).

Ein Risiko für das gestillte Kind kann, insbesondere nach wiederholter Einnahme von *Oxycocomp-ratiopharm®* durch die stillende Mutter, nicht ausgeschlossen werden.

Das Stillen sollte während der Behandlung mit *Oxycocomp-ratiopharm®* unterbrochen werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten in Bezug auf die Fertilität vor.

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

Oxycocomp-ratiopharm® hat einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Dies ist insbesondere zu Beginn einer Therapie mit *Oxycocomp-ratiopharm®* , nach einer Dosiserhöhung oder dem Wechsel des Arzneimittels, sowie beim Zusammenwirken von *Oxycocomp-ratiopharm®* mit anderen ZNS-dämpfenden Substanzen zu erwarten. Bei Patienten, deren Dosierung gut eingestellt ist, sind Beschränkungen nicht zwangsläufig erforderlich. Deshalb sollten Patienten mit ihrem behandelnden Arzt besprechen, ob sie Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen dürfen.

Patienten, die unter *Oxycocomp-ratiopharm®* Benommenheit entwickeln und/oder plötzlich einschlafen, müssen darüber aufgeklärt werden, dass sie kein Fahrzeug führen oder keine anderen Aktivitäten ausüben dürfen, bei denen eine eingeschränkte Aufmerksamkeit sie selbst oder Andere dem Risiko von schweren Verletzungen oder Tod aussetzt (z. B. Bedienen von Maschinen), bevor derartige Anfälle und die Benommenheit nicht abgeklungen sind (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen werden nachfolgend getrennt in zwei Abschnitten dargestellt: Nebenwirkungen bei Schmerzbehandlung und zusätzliche Nebenwirkungen, die für den Wirkstoff Oxycodonhydrochlorid bekannt sind.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:
Sehr häufig (≥ 1/10)
Häufig (≥ 1/100, < 1/10)
Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)
Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Sehr selten (< 1/10.000)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Nebenwirkungen bei Schmerzbehandlung

MedDRA Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeitsreaktionen		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Appetitabnahme bis zum Appetitverlust			
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	Unuhe Denkstörungen Angstzustände Verwirrtheitszustände Depressionen Verminderte Libido Nervosität	Arzneimittelabhängig-keit (siehe Abschnitt 4.4)	Euphorische Stimmung Halluzinationen Alpträume Aggression
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindelgefühl Kopfschmerz Somnolenz	Konvulsionen[1] Aufmerksamkeitsstörungen Geschmacksstörungen Sprachstörungen Synkope Tremor Lethargie		Parästhesien Sedierung Schlafapnoe-Syndrom (siehe Abschnitt 4.4)
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
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Abdominalschmerz Obstipation Diarrhoe Mundtrockenheit Dyspepsie Erbrechen Übelkeit Flatulenz	Aufgetriebener Bauch	Zahnerkrankungen	Aufstoßen

Leber- und Gallenerkrankungen		Erhöhung leberspezifischer Enzyme Gallenkolik		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Pruritus Hautreaktionen Hyperhidrosis			
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und 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) Ermüdung	Schmerzen im Brustkorb Schüttelfrost Arzneimittelentzugssyndrom 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.

MedDRA Systemorganklasse	**Häufig**	**Gelegentlich**	**Selten**	**Nicht bekannt**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Herpes simplex	
Erkrankungen des Immunsystems				Anaphylaktische Reaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Dehydratation	Appetitsteigerung	
Psychiatrische Erkrankungen	Stimmungs- und Persönlichkeits-veränderungen Verminderte Aktivität Psychomotorische Hyperaktivität	Agitiertheit Wahrnehmungsstörungen (z. B. Derealisation)		
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	Meläna Zahnfleischbluten	Karies
Leber- und Gallenerkrankungen				Cholestase
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Trockene Haut	Urtikaria	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Dysurie			
Erkrankungen der Geschlechts-organe und der Brustdrüse		Hypogonadismus		Amenorrhoe
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Ödeme Toleranz		Arzneimittelentzugssyndrom bei Neugeborenen

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung
Abhängig von der individuellen Anamnese kann sich eine Überdosierung von *Oxycocomp-ratiopharm®* durch Symptome äußern, die entweder durch Oxycodon (Opioidrezeptoragonist) oder durch Naloxon (Opioidrezeptorantagonist) hervorgerufen werden.

Symptome einer Oxycodonüberdosierung sind Miosis, Atemdepression, Somnolenz bis hin zum Stupor, erniedrigter Muskeltonus, Bradykardie sowie Abfall des Blutdrucks. In schwereren Fällen können Koma, ein nicht-kardiogenes Lungenödem und Kreislaufversagen, unter Umständen mit letalem Ausgang, auftreten.

Symptome einer reinen Überdosierung mit Naloxon sind kaum zu erwarten.

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

Bei klinischen Symptomen, die auf eine Oxycodon-Überdosierung hinweisen, ist gegebenenfalls die intravenöse Gabe eines Opioidrezeptorantagonisten (z. B. 0,4-2 mg Naloxonhydrochlorid intravenös) angezeigt. Diese Einzeldosis muss je nach klinischer Erfordernis in zwei- bis dreiminütigen Abständen wiederholt werden. Auch die Gabe durch Infusion von 2 mg Naloxonhydrochlorid in 500 ml isotonischer Kochsalz- oder 5%iger Dextroselösung (entsprechend 0,004 mg Naloxon/ml) ist möglich. Dabei soll die Infusionsgeschwindigkeit auf die zuvor verabreichten Bolusdosierungen und die Reaktion des Patienten abgestimmt sein.

Eine Magenspülung kann in Erwägung gezogen werden.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

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

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
Bezüglich der Wirkung von Opioiden auf das endokrine System siehe Abschnitt 4.4.
Präklinische Studien zeigen unterschiedliche Effekte natürlicher Opioide auf Komponenten des Immunsystems. Die klinische Bedeutung dieser Befunde ist nicht bekannt. Es ist nicht bekannt, ob Oxycodon, ein semisynthetisches Opioid, ähnliche Wirkungen auf das Immunsystem aufweist wie natürliche Opioide.

Analgesie
In einer zwölfwöchigen kontrollierten, verblindeten Parallelgruppenstudie mit 322 Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation hatten Patienten, die mit Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid behandelt wurden, im Vergleich zu denen, die nur Oxycodonhydrochlorid Retardtabletten erhielten, im Durchschnitt einen zusätzlichen spontanen Stuhlgang in der letzten Behandlungswoche (p < 0,0001). Der Gebrauch von Laxantien in den ersten 4 Wochen war signifikant niedriger in der Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid-Gruppe im Vergleich zur Oxycodonhydrochlorid-Monotherapiegruppe (31 % vs. 55 %, p < 0,0001). Gleichartige Ergebnisse wurden in einer Studie mit 265 Nicht-Tumorschmerzpatienten erzielt, in der Tagesdosierungen von 60 mg/30 mg bis 80 mg/40 mg Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid mit Oxycodonhydrochlorid-Monotherapie im gleichen Dosisbereich verglichen wurden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Oxycodonhydrochlorid

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

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

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

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

Naloxonhydrochlorid

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

Verteilung

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

Biotransformation und Elimination

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

Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid-Kombination

Pharmakokinetische/Pharmakodynamische Zusammenhänge

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Oxycodon in *Oxycocomp-ratiopharm®* sind äquivalent zu Oxycodonhydrochlorid-Retardtabletten bei gleichzeitiger Verabreichung von Naloxonhydrochlorid-Retardtabletten.

Alle Wirkstärken von *Oxycocomp-ratiopharm®* sind untereinander austauschbar.

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

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

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

Ältere Patienten

Oxycodon

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

Naloxon

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

Naloxon-3-Glucuronid

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

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Oxycodon

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

Naloxon

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

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

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

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

Naloxon
Die Naloxon AUC_t stieg im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 2.850 % (90 % KI: 369, 22.042), 3.910 % (90 % KI: 506, 30.243) und 7.612 % (90 % KI: 984, 58.871) bei geringer, mittelstarker und starker renaler Insuffizienz. Die Naloxon C_{max} stieg im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 1.076 % (90 % KI: 154, 7.502), 858 % (90 % KI: 123, 5.981) und 1.675 % (90 % KI: 240, 11.676) bei geringer, mittelstarker und starker renaler Insuffizienz. Die Naloxon $t_{1/2Z}$ und die entsprechende AUC_{INF} konnte auf Grund einer ungenügenden Datenlage nicht errechnet werden. Der Vergleich der Bioverfügbarkeiten für Naloxon beruht daher auf AUC_t-Werten. Die Quotienten wurden möglicherweise dadurch beeinflusst, dass die Naloxonplasmaspiegel in gesunden Probanden nicht ausreichend charakterisiert werden konnten.

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

Die Standardstudien zur Reproduktionstoxizität zeigen, dass Naloxon nach oraler Gabe in hohen Dosen weder teratogen noch embryo/fetotoxisch war und die peri-/postnatale Entwicklung nicht beeinträchtigte.

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

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

Filmüberzug
Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E 171)
Macrogol 3350
Talkum

Oxycocomp-ratiopharm® 10 mg/5 mg Retardtabletten
Oxycocomp-ratiopharm® 40 mg/20 mg Retardtabletten
Eisen(III)-oxid (E 172)

Oxycocomp-ratiopharm® 30 mg/15 mg Retardtabletten
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Blisterpackung: Nicht über 25 °C lagern.
Flasche: Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung
Kindergesicherte Aluminium/PVC/PE/PVDC Blisterpackungen.
Kindergesicherte perforierte Aluminium/PVC/PE/PVDC Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen.

Flaschen
Weiße Polyethylen hoher Dichte (HDPE)-Flaschen mit weißem, manipulationssicherem, kindergesichertem Verschluss aus Polypropylen (PP).

Packungsgrößen
Blisterpackung: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 Retardtabletten
Blisterpackung zur Abgabe von Einzeldosen: 10x1, 14x1, 20x1, 28x1, 30x1, 50x1, 56x1, 60x1, 90x1, 98x1, 100x1 Retardtabletten
Flasche: 50, 100, 200, 250 Retardtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

Oxycocomp-ratiopharm® 5 mg/2,5 mg Retardtabletten
93864.00.00

Oxycocomp-ratiopharm® 10 mg/5 mg Retardtabletten
93865.00.00

Oxycocomp-ratiopharm® 20 mg/10 mg Retardtabletten
93866.00.00

Oxycocomp-ratiopharm® 30 mg/15 mg Retardtabletten
93867.00.00

Oxycocomp-ratiopharm® 40 mg/20 mg Retardtabletten
93868.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 8. Februar 2017
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 10. September 2020

10. STAND DER INFORMATION

September 2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel