

1. Bezeichnung der Arzneimittel

Oxycodon / Naloxon KRUGMANN®
5 mg/2,5 mg Retardtabletten
Oxycodon / Naloxon KRUGMANN®
10 mg/5 mg Retardtabletten
Oxycodon / Naloxon KRUGMANN®
20 mg/10 mg Retardtabletten
Oxycodon / Naloxon KRUGMANN®
40 mg/20 mg Retardtabletten

Wirkstoffe: Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Oxycodon / Naloxon KRUGMANN 5 mg/2,5 mg Retardtabletten

Jede Retardtablette enthält 5 mg Oxycodonhydrochlorid entsprechend 4,5 mg Oxycodon und 2,73 mg Naloxonhydrochlorid-Dihydrat entsprechend 2,5 mg Naloxonhydrochlorid bzw. 2,25 mg Naloxon.

Oxycodon / Naloxon KRUGMANN 10 mg/5 mg Retardtabletten

Jede Retardtablette enthält 10 mg Oxycodonhydrochlorid entsprechend 9,0 mg Oxycodon und 5,45 mg Naloxonhydrochlorid-Dihydrat entsprechend 5,0 mg Naloxonhydrochlorid bzw. 4,5 mg Naloxon.

Oxycodon / Naloxon KRUGMANN 20 mg/10 mg Retardtabletten

Jede Retardtablette enthält 20 mg Oxycodonhydrochlorid entsprechend 18,0 mg Oxycodon und 10,9 mg Naloxonhydrochlorid-Dihydrat entsprechend 10,0 mg Naloxonhydrochlorid bzw. 9,0 mg Naloxon.

Oxycodon / Naloxon KRUGMANN 40 mg/20 mg Retardtabletten

Jede Retardtablette enthält 40 mg Oxycodonhydrochlorid entsprechend 36,0 mg Oxycodon und 21,8 mg Naloxonhydrochlorid-Dihydrat entsprechend 20,0 mg Naloxonhydrochlorid bzw. 18,0 mg Naloxon.

Oxycodon / Naloxon KRUGMANN 5 mg/2,5 mg Retardtabletten

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Retardtablette enthält 68,17 mg Lactose.

Oxycodon / Naloxon KRUGMANN 10 mg/5 mg Retardtabletten

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Retardtablette enthält 61,04 mg Lactose.

Oxycodon / Naloxon KRUGMANN 20 mg/10 mg Retardtabletten

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Retardtablette enthält 51,78 mg Lactose.

Oxycodon / Naloxon KRUGMANN 40 mg/20 mg Retardtabletten

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Retardtablette enthält 103,55 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Retardtablette

Oxycodon / Naloxon KRUGMANN 5 mg/2,5 mg Retardtabletten

Oblong, blaue, 9,5 mm lange, mit einem Film überzogene Tabletten mit der Prägung "OXN" auf einer Seite und "5" auf der anderen Seite.

Oxycodon / Naloxon KRUGMANN 10 mg/5 mg Retardtabletten

Oblong, weiße, 9,5 mm lange, mit einem Film überzogene Tabletten mit der Prägung "OXN" auf einer Seite und "10" auf der anderen Seite.

Oxycodon / Naloxon KRUGMANN 20 mg/10 mg Retardtabletten

Oblong, rosafarbene, 9,5 mm lange, mit einem Film überzogene Tabletten mit der Prägung "OXN" auf einer Seite und "20" auf der anderen Seite.

Oxycodon / Naloxon KRUGMANN 40 mg/20 mg Retardtabletten

Oblong, gelbe, 14 mm lange, mit einem Film überzogene Tabletten mit der Prägung "OXN" auf einer Seite und "40" auf der anderen Seite.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

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

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

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

Oxycodon / Naloxon KRUGMANN wird angewendet bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Analgesie

Die analgetische Wirksamkeit von Oxycodon / Naloxon KRUGMANN 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 Oxycodon / Naloxon KRUGMANN:

Erwachsene

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

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

Oxycodon / Naloxon KRUGMANN 5 mg/2,5 mg ist für die Einstellung auf eine stabile

Dosis bei Beginn der Opioidtherapie und zur individuellen Dosisanpassung bestimmt.

Die tägliche Maximaldosis von Oxycodon / Naloxon KRUGMANN beträgt 160 mg Oxycodonhydrochlorid und 80 mg Naloxonhydrochlorid. Diese Tageshöchstosis wird nur für Patienten empfohlen, die zuvor bereits eine Dauertherapie mit Oxycodon / Naloxon KRUGMANN 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 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 Oxycodon / Naloxon KRUGMANN mit anschließendem Wechsel auf ein anderes Opioid ist mit einer Verschlechterung der Darmfunktion zu rechnen.

Einige Patienten, die Oxycodon / Naloxon KRUGMANN nach einem festen Zeitschema erhalten, benötigen schnell freisetzende Analgetika als Bedarfsmedikation zur Therapie von Durchbruchschmerzen. Oxycodon / Naloxon KRUGMANN 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 Oxycodon / Naloxon KRUGMANN erforderlich ist. Diese Anpassung sollte alle 1–2 Tage in Dosisschritten von zweimal täglich 5 mg/2,5 mg oder wenn nötig zweimal täglich 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.

Oxycodon / Naloxon KRUGMANN 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.

Restless-Legs-Syndrom (RLS)

Oxycodon / Naloxon KRUGMANN 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. Oxycodon / Naloxon KRUGMANN sollte nach dem Versagen der vorangegangenen dopaminergen Therapie angewendet werden. Das Versagen der dopaminergen 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 dopaminergen Arzneimittel sollte über mindestens 4 Wochen erfolgt sein. Eine kürzere Behandlungsdauer kann im Falle unzumutbarer Unverträglichkeit der dopaminergen Behandlung vertretbar sein.

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

Die Behandlung von Patienten mit Restless-Legs-Syndrom mit Oxycodon / Naloxon KRUGMANN sollte von einem mit der Behandlung dieser Erkrankung vertrauten Arzt überwacht werden.

Sofern nicht anders verschrieben, sollte Oxycodon / Naloxon KRUGMANN 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 von 60 mg/30 mg Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid profitieren.

Oxycodon / Naloxon KRUGMANN wird in der festgelegten Dosis zweimal täglich in festen Zeitabständen eingenommen. Während eine symmetrische Verabreichung (dieselbe Dosis morgens und abends) in festen Zeitabständen (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.

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 von Oxycodon / Naloxon KRUGMANN Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung ist Oxycodon / Naloxon KRUGMANN 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 von Oxycodon / Naloxon KRUGMANN Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Oxycodon / Naloxon KRUGMANN ist zum Einnehmen bestimmt.

Oxycodon / Naloxon KRUGMANN 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. Die Retardtabletten müssen im Ganzen geschluckt und dürfen nicht zerteilt, zerkaut oder zerkleinert werden.

Anwendungsdauer

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

Analgesie

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

Restless-Legs-Syndrom

Während der Therapie mit Oxycodon / Naloxon KRUGMANN sollte der Patient mindestens alle drei Monate klinisch untersucht werden. Die Behandlung sollte nur fortgesetzt werden, wenn Oxycodon / Naloxon KRUGMANN 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 Oxycodon / Naloxon KRUGMANN über einen Zeitraum von ungefähr einer Woche erwogen werden, um zu ermitteln, ob eine Weiterbehandlung mit Oxycodon / Naloxon KRUGMANN 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,
- jegliche Situationen, in denen Opiode kontraindiziert sind,
- schwere Atemdepression mit Hypoxie und/oder Hyperkapnie,
- schwere chronisch obstruktive Lungenerkrankung,
- Cor pulmonale,
- schweres Bronchialasthma,
- nicht Opioid-bedingter paralytischer Ileus,
- mittlere bis schwere Leberfunktionsstörung.

Zusätzlich bei Restless-Legs-Syndrom:

- Opioid-Abusus in der Anamnese

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine Atemdepression ist die bedeutsamste Gefährdung einer Opioidüberdosierung.

Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Oxycodon / Naloxon KRUGMANN bei älteren oder geschwächten Patienten, bei Patienten mit Opioid-bedingtem paralytischem Ileus, schwerer Beeinträchtigung der Lungenfunktion, Myxödem, Patienten mit Schlafapnoesyndrom, Hypothyreose, Addison'scher Krankheit (Nebennierenrinden-Insuffizienz), Intoxikations-Psychose, Cholelithiasis, Prostatahypertrophie, Alkoholismus, Delirium tremens, Pankreatitis, Hypotonie, Hypertonie, vorher bestehenden Herz-Kreislauf-erkrankungen, Kopfverletzungen (wegen des Risikos von Zuständen mit erhöhtem Hirndruck), Epilepsie oder Prädisposition zu Krampfanfällen oder Patienten, die MAO-Hemmer einnehmen.

Bei Patienten mit Restless-Legs-Syndrom, die zusätzlich an einem Schlafapnoesyndrom leiden, ist bei der Behandlung mit Oxycodon / Naloxon KRUGMANN 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.

Vorsicht ist auch geboten bei der Anwendung von Oxycodon / Naloxon KRUGMANN bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung oder mit Nierenfunktionsstörungen. Eine sorgsame medizinische Überwachung ist insbesondere bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung notwendig.

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

Die Umstellung von Patienten unter Langzeit-Anwendung mit hohen Dosierungen von Opioiden auf Oxycodon / Naloxon KRUGMANN kann anfänglich Entzugssymptome auslösen. Eine besondere Beobachtung dieser Patienten kann notwendig sein.

Oxycodon / Naloxon KRUGMANN ist zur Entzugssbehandlung nicht geeignet.

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

Es liegen keine klinischen Erfahrungen mit Oxycodon / Naloxon KRUGMANN in der Langzeit-Behandlung von RLS über 12 Monate hinausgehend vor (siehe Abschnitt 4.2).

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

Um die Verzögerung der Wirkstofffreisetzung nicht zu beeinträchtigen, müssen die Retardtabletten im Ganzen eingenommen werden und dürfen nicht zerteilt, zerkaut oder zerrieben werden. Die Einnahme 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 nicht Auto fahren 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 Oxycodon / Naloxon KRUGMANN einnehmen (siehe Rubriken 4.5 und 4.7).

Bei gleichzeitiger Einnahme von Alkohol und Oxycodon / Naloxon KRUGMANN können vermehrt Nebenwirkungen von Oxycodon / Naloxon KRUGMANN auftreten. Die gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden.

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

Es liegen keine klinischen Erfahrungen bei Krebspatienten mit Peritonealkarzinose oder beginnender Darmobstruktion im fortgeschrittenen Stadium von Tumorerkrankungen des Verdauungstraktes oder Beckenbereichs vor. Daher wird eine Anwendung von Oxycodon / Naloxon KRUGMANN bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Die Gabe von Oxycodon / Naloxon KRUGMANN 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 Oxycodon / Naloxon KRUGMANN nach sorgfältiger Abwägung von Nutzen und Risiko im Einzelfall festzulegen.

Vor jedem Missbrauch von Oxycodon / Naloxon KRUGMANN durch Drogenabhängige wird dringend gewarnt.

Wenn Oxycodon / Naloxon KRUGMANN 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).

Oxycodon / Naloxon KRUGMANN besteht aus einer dualen Polymer-Matrix und ist nur zum Einnehmen bestimmt. 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.

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

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

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Oxycodon / Naloxon KRUGMANN nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

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

Oxycodon wird hauptsächlich über CYP3A4-abhängige Stoffwechselwege und zum Teil

über CYP2D6 abgebaut (siehe Abschnitt 5.2). Die Aktivität dieser Abbauwege kann durch verschiedene gleichzeitig verabreichte Arzneimittel oder Nahrungsstoffe gehemmt oder induziert werden. Die Dosen von Oxycodon / Naloxon KRUGMANN 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 Oxycodon / Naloxon KRUGMANN und eine daran anschließende erneute Titration erforderlich.

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

Theoretisch können Arzneimittel mit hemmender Wirkung auf die Aktivität von CYP2D6 wie z. B. Paroxetin, Fluoxetin und Chinidin zu einer verminderten Clearance von Oxycodon führen, was einen Anstieg der Plasmakonzentrationen von Oxycodon verursachen könnte. Die gleichzeitige Verabreichung 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 Nalrexon mit der Kombination von Oxycodon und Naloxon äußerst gering.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von Oxycodon / Naloxon KRUGMANN in der Schwangerschaft oder unter der Geburt vor. Daten über eine begrenzte Anzahl von exponierten Schwangeren mit Oxycodon deuten nicht auf ein erhöhtes Risiko von angeborenen Fehlbildungen hin. Es liegen keine hinreichenden Daten über die Verwendung von Naloxon bei Schwangeren vor. Die systemische Verfügbarkeit von Naloxon bei Frauen nach der Einnahme von Oxycodon / Naloxon KRUGMANN 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 haben keine teratogene oder embryotoxische Wirkung gezeigt.

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

Oxycodon / Naloxon KRUGMANN sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der Nutzen das mögliche Risiko für den Fötus oder das Neugeborene eindeutig überwiegt.

Stillzeit

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

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

Während einer Behandlung mit Oxycodon / Naloxon KRUGMANN sollte das Stillen unterbrochen oder abgestellt werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten in Bezug auf die Fertilität vor.

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

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

Patienten, die unter Oxycodon / Naloxon KRUGMANN Benommenheit entwickeln und/oder plötzlich einschlafen, müssen darüber aufgeklärt werden, dass sie kein Auto fahren oder keine anderen Aktivitäten (z.B. Bedienen von Maschinen) ausüben dürfen, bevor derartige Anfälle und die Benommenheit nicht abgeklungen sind (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Andernfalls besteht die Gefahr, sich selbst oder Andere aufgrund der eingeschränkten Vigilanz schwerwiegend zu verletzen oder tödlichen Risiken auszusetzen.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen werden nachfolgend in drei Abschnitten getrennt nach Schmerzbe-

handlung, Wirkstoff Oxycodonhydrochlorid und Restless-Legs-Syndrom-Behandlung dargestellt.

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.

Nebenwirkungen bei Schmerzbehandlung

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Appetitabnahme bis zum Appetitverlust

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Schlaflosigkeit

Gelegentlich: Unruhe, Denkstörungen, Angst, Verwirrheitszustände, Depressionen, Nervosität

Nicht bekannt: Euphorische Stimmung, Halluzinationen, Alpträume

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schwindelgefühl, Kopfschmerz, Somnolenz

Gelegentlich: Konvulsionen (insbesondere bei Personen mit Epilepsie oder Prädisposition zu Krampfanfällen), Aufmerksamkeitsstörungen, Sprachstörungen, Synkope, Tremor

Nicht bekannt: Parästhesien, Sedierung

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Sehstörungen

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Häufig: Vertigo

Herzkrankungen

Gelegentlich: Angina pectoris insbesondere bei Patienten mit vorher bestehender koronarer Herzkrankheit, Palpitationen

Selten: Tachykardie

Gefäßerkrankungen

Häufig: Hitzewallungen

Gelegentlich: Blutdruckabfall, Blutdruckanstieg

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Dyspnoe, Rhinorrhoe, Husten

Selten: Gähnen

Nicht bekannt: Atemdepression

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Abdominalschmerz, Obstipation, Diarrhoe, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Erbrechen, Übelkeit, Flatulenz

Gelegentlich: Aufgetriebener Bauch

Selten: Zahnerkrankungen

Nicht bekannt: Aufstoßen

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Erhöhung leberspezifischer Enzyme, Gallenkolik

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Pruritus, Hautreaktionen/Hautausschlag, Hyperhidrosis

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Gelegentlich: Muskelkrämpfe, Muskelzucken, Myalgie

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Harnrang

Nicht bekannt: Harnretention

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Nicht bekannt: Erektionsstörungen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Schwächezustände (Asthenie), Ermüdung

Gelegentlich: Arzneimittelentzugssyndrom, Brustkorbschmerz, Schüttelfrost, Unwohlsein, Schmerzen, periphere Ödeme

Untersuchungen

Gelegentlich: Gewichtsabnahme

Selten: Gewichtszunahme

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

Gelegentlich: Verletzungen durch Unfälle

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.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Selten: Herpes simplex

Erkrankungen des Immunsystems

Nicht bekannt: Anaphylaktische Reaktionen

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: Dehydratation

Selten: Appetitsteigerung

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Stimmungs- und Persönlichkeitsveränderungen, verminderte Aktivität, psychomotorische Hyperaktivität

Gelegentlich: Agitiertheit, Wahrnehmungsstörungen (z.B. Derealisation), verminderte Libido, psychische Arzneimittelabhängigkeit

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich: Konzentrationsstörungen, Migräne, Geschmacksstörungen, erhöhter Muskeltonus, unwillkürliche Muskelkontraktionen, Hypoästhesie, Koordinationsstörungen

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Hörstörungen

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Vasodilatation

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Dysphonie

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Schluckauf

Gelegentlich: Dysphagie, Ileus, Mundulzerationen, Stomatitis

Selten: Melaena, Zahnfleischbluten

Leber- und Gallenerkrankungen

Nicht bekannt: Cholestase

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Trockene Haut

Selten: Urtikaria

Erkrankungen der Nieren und Harnwege
Häufig: Dysurie

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse
Nicht bekannt: Amenorrhoe

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Gelegentlich: Ödeme, Durst, Toleranz

Nebenwirkungen bei Behandlung des Restless-Legs-Syndroms

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

Erkrankungen des Immunsystems
Nicht bekannt: Überempfindlichkeitsreaktionen

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Häufig: Appetitabnahme bis zum Appetitverlust

Psychiatrische Erkrankungen
Häufig: Schlaflosigkeit, Depressionen
Gelegentlich: Verminderte Libido, Schlafattacken
Nicht bekannt: Denkstörungen, Angst, Verwirrheitszustände, Nervosität, Unruhe, euphorische Stimmung, Halluzinationen, Alpträume

Erkrankungen des Nervensystems
Sehr häufig: Kopfschmerz, Somnolenz
Häufig: Schwindelgefühl, Aufmerksamkeitsstörungen, Tremor, Parästhesien
Gelegentlich: Geschmacksstörungen
Nicht bekannt: Konvulsionen (insbesondere bei Personen mit Epilepsie oder Prädisposition zu Krampfanfällen), Sedierung, Sprachstörungen, Synkope

Augenerkrankungen
Häufig: Sehstörungen

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths
Häufig: Vertigo

Herzkrankungen
Nicht bekannt: Angina pectoris insbesondere bei Patienten mit vorher bestehender koronarer Herzkrankheit, Palpitationen, Tachykardie

Gefäßkrankungen
Häufig: Hitzewallungen, Blutdruckabfall, Blutdruckzunahme

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
Gelegentlich: Dyspnoe
Nicht bekannt: Husten, Rhinorrhoe, Atemdepression, Gähnen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Sehr häufig: Obstipation, Übelkeit
Häufig: Abdominalschmerz, Mundtrockenheit, Erbrechen

Gelegentlich: Flatulenz
Nicht bekannt: Aufgetriebener Bauch, Diarrhoe, Dyspepsie, Aufstoßen, Zahnerkrankungen

Leber- und Gallenerkrankungen
Häufig: Erhöhung leberspezifischer Enzyme (GPT, Gamma-GT)
Nicht bekannt: Gallenkolik

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Sehr häufig: Hyperhidrosis
Häufig: Pruritus, Hautreaktionen/Hautausschlag

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen
Nicht bekannt: Muskelkrämpfe, Muskelzucken, Myalgie

Erkrankungen der Nieren und Harnwege
Nicht bekannt: Harndrang, Harnretention

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse
Gelegentlich: Erektionsstörungen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Sehr häufig: Ermüdung
Häufig: Brustkorbschmerz, Schüttelfrost, Durst, Schmerzen
Gelegentlich: Arzneimittelentzugssyndrom, periphere Ödeme
Nicht bekannt: Malaise

Untersuchungen
Nicht bekannt: Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen
Gelegentlich: Verletzungen durch Unfälle

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 Oxycodon / Naloxon KRUGMANN 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, verminderte Spannung der Skelettmuskulatur, 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 Naloxonehydrochlorid intravenös) angezeigt. Diese Einzeldosis muss je nach klinischer Erfordernis in zwei- bis dreiminütigen Abständen wiederholt werden. Auch die Gabe durch Infusion von 2 mg Naloxonehydrochlorid 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: Analgetika; Opiode; 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 Opioidrezeptorvermittelten Wirkung von Oxycodon lokal im Darm reduziert Naloxon das Auftreten der für eine Behandlung mit Opioiden typischen Darmfunktionsstörungen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Opiode können die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren- oder -Gonaden-Achsen beeinflussen. Zu den Veränderungen, die beobachtet werden können, zählen ein Anstieg des Prolaktin im Serum und eine Abnahme von Kortisol und Testosteron im Plasma. Eine Manifestation klinischer Symptome auf Grund dieser Hormonveränderungen kann möglich sein.

Präklinische Studien zeigen unterschiedliche Effekte natürlicher Opiode auf Komponenten des Immunsystems. Die klinische Bedeutung



dieser Befunde ist nicht bekannt. Es ist nicht bekannt, ob Oxycodon, ein semisynthetisches Opioid, ähnliche Wirkungen auf das Immunsystem aufweist wie natürliche Opioide.

Analgesie

In einer zwölfwöchigen kontrollierten, verblindeten Parallelgruppenstudie mit 322 Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation hatten Patienten, die mit Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid Retardtabletten behandelt wurden, im Vergleich zu denen, die nur Oxycodonhydrochlorid Retardtabletten erhielten, im Durchschnitt einen zusätzlichen spontanen Stuhlgang in der letzten Behandlungswoche ($p < 0,0001$). 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, die vergleichbare Tagesdosierungen von 60 mg/30 mg bis 80 mg/40 mg Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid Retardtabletten bzw. 60 mg bis 80 mg Oxycodonhydrochlorid Retardtabletten (Monotherapie) erhalten haben.

Restless-Legs-Syndrom

In einer 12-wöchigen doppelblinden Studie zur Wirksamkeit wurden 150 Patienten mit schwerem bis sehr schwerem idiopathischen Restless-Legs-Syndrom nach Randomisierung mit Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid behandelt. Schwere Syndrome wurden definiert als IRLS Score zwischen 21 und 30, und sehr schwere Syndrome als Score zwischen 31 und 40. Bei den Patienten zeigte sich über die gesamte Behandlungsdauer eine klinisch relevante und statistisch signifikante Verbesserung des mittleren IRLS-Wertes im Vergleich zu Placebo. Der Rückgang des mittleren IRLS-Wertes betrug in Woche 12 im Vergleich zu Placebo 5,9 Punkte (unter Annahme einer vergleichbaren Wirkung bei Patienten, die 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.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Oxycodonhydrochlorid

Resorption

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

Verteilung

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

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

Biotransformation

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

Elimination

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

Naloxonhydrochlorid

Resorption

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

Verteilung

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

Biotransformation und Elimination

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

Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid Kombination (Oxycodon / Naloxon KRUGMANN)

Pharmakokinetische/Pharmakodynamische Zusammenhänge

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Oxycodon in Oxycodon / Naloxon KRUGMANN sind äquivalent zu Oxycodon-Retardtabletten bei gleichzeitiger Verabreichung von Naloxonhydrochlorid-Retardtabletten.

Alle Wirkstärken von Oxycodon / Naloxon KRUGMANN sind untereinander austauschbar.

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

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

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

Ältere Patienten

Oxycodon

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

Naloxon

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

Naloxon-3-Glucuronid

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

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Oxycodon

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

Naloxon

Die Naloxon AUC_t stieg im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 411 % (90 % C.I.: 152, 1112), 11518 % (90 % C.I.: 4259, 31149) und 10666 % (90 % C.I.: 3944, 28847) bei geringer, mittelstarker und starker hepatischer Insuffizienz. Die Naloxon C_{max} stieg im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 193 % (90 % C.I.: 115, 324), 5292 % (90 % C.I.: 3148, 8896) und 5252 % (90 % C.I.: 3124, 8830) bei geringer, mittelstarker und starker hepatischer Insuffizienz. Die Naloxon $t_{1/2Z}$ und die entsprechende AUC_{INF} konnte auf Grund einer ungenügenden Datenlage nicht errechnet werden. Der Vergleich der Bioverfügbarkeiten für Naloxon beruht daher auf AUC_t -Werten.

Naloxon-3-Glucuronid

Die Naloxon-3-Glucuronid AUC_{INF} stieg im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 157 % (90 % C.I.: 89, 279), 128 % (90 % C.I.: 72, 227) und 125 % (90 %

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

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Oxycodon

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

Naloxon

Die Naloxon AUC_t stieg im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 2850 % (90 % C.I.: 369, 22042), 3910 % (90 % C.I.: 506, 30243) und 7612 % (90 % C.I.: 984, 58871) bei geringer, mittelstarker und starker renaler Insuffizienz. Die Naloxon C_{\max} stieg im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 1076 % (90 % C.I.: 154, 7502), 858 % (90 % C.I.: 123, 5981) und 1675 % (90 % C.I.: 240, 11676) bei geringer, mittelstarker und starker renaler Insuffizienz. Die Naloxon $t_{1/2Z}$ und die entsprechende AUC_{INF} konnte auf Grund einer ungenügenden Datenlage nicht errechnet werden. Der Vergleich der Bioverfügbarkeiten für Naloxon beruht daher auf AUC_t -Werten. Die Quotienten wurden möglicherweise dadurch beeinflusst, dass die Naloxonplasmaspiegel in gesunden Probanden nicht ausreichend charakterisiert werden konnten.

Naloxon-3-Glucuronid:

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

Missbrauch

Um die Retardierung von Oxycodon / Naloxon KRUGMANN nicht zu zerstören, dürfen die Tabletten nicht zerteilt, zerrieben oder zerkaut 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 Oxycodon / Naloxon KRUGMANN 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 reproduktionstoxikologischen Daten zur Kombination von Oxycodon mit Naloxon.

Studien mit den Einzelsubstanzen zeigten, dass Oxycodon keine Auswirkung auf die Fertilität und die frühe embryonale Entwicklung in Dosierungen von bis zu 8 mg/kg Körpergewicht bei männlichen und weiblichen Ratten sowie in Dosierungen von bis zu 125 mg/kg Körpergewicht beim Kaninchen hat. Wurden beim Kaninchen Daten der einzelnen Feten zur statistischen Auswertung herangezogen, konnte eine dosisabhängige Zunahme an Entwicklungsstörungen beobachtet werden (Zunahme der Inzidenz an 27 Rumpfwirbeln oder zusätzlichen Rippenpaaren). Wurden die gesamten Würfe der statistischen Auswertung dieser Parameter zugrunde gelegt, war nur die Inzidenz der 27 Rumpfwirbel in der 125 mg/kg Gruppe erhöht, eine Dosierung, die schwere toxische Wirkung in den tragenden Muttertieren zeigte. In einer Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung in Ratten war das Körpergewicht der F1-Generation in der 6 mg/kg/Tag Gruppe niedriger als in der Kontrollgruppe, bei einer Dosis, die Gewicht und Nahrungseinnahme der Muttertiere reduzierte (NOAEL 2/mg/kg Körpergewicht). Es gab weder Wirkungen auf die physischen, reflexologischen und sensorischen Entwicklungsparameter noch auf die Verhaltens- oder Reproduktionskennzahlen. In Standardstudien zur Reproduktionstoxizität war Naloxon nach oraler Gabe auch bei hohen Dosen weder teratogen noch embryo-/fetotoxisch und beeinflusste nicht die peri-/postnatale Entwicklung.

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 bewirkte (z. B. Gewichtsverlust, Krämpfe). In überlebenden Jungtieren wurde jedoch keine Auswirkung auf Entwicklung oder Verhalten festgestellt. Langzeitstudien zur Kanzerogenität mit einer Kombination von Oxycodon und Naloxon oder Oxycodon als Einzelsubstanz wurden nicht durchgeführt. Eine 24-monatige orale Kanzerogenitätsstudie mit Naloxon in Dosierungen bis zu 100 mg/kg/Tag in Ratten zeigte, dass Naloxon unter diesen Bedingungen nicht kanzerogen ist.

Die einzelnen Wirkstoffe 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. Aufgrund der Ergebnisse sind mutagene Wirkungen von Oxycodon / Naloxon KRUGMANN beim Menschen nach therapeutischer Anwendung hinreichend sicher auszuschließen.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Oxycodon / Naloxon KRUGMANN 5 mg/2,5 mg Retardtabletten

Tablettenkern:

Ethylcellulose
 Stearylalkohol (Ph. Eur.)
 Lactose-Monohydrat
 Talkum
 Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
 Hypromellose

Oxycodon / Naloxon KRUGMANN 10 mg/5 mg Retardtabletten

Oxycodon / Naloxon KRUGMANN 20 mg/10 mg Retardtabletten

Oxycodon / Naloxon KRUGMANN 40 mg/20 mg Retardtabletten

Tablettenkern:

Ethylcellulose
 Stearylalkohol (Ph. Eur.)
 Lactose-Monohydrat
 Talkum
 Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
 Povidon K 30

Oxycodon / Naloxon KRUGMANN 5 mg/2,5 mg Retardtabletten

Filmüberzug:

Poly(vinylalkohol)
 Titandioxid (E171)
 Macrogol 3350
 Talkum
 Brillantblau FCF, Aluminiumsalz (E133)

Oxycodon / Naloxon KRUGMANN 10 mg/5 mg Retardtabletten

Filmüberzug:

Poly(vinylalkohol)
 Titandioxid (E171)
 Macrogol 3350
 Talkum

Oxycodon / Naloxon KRUGMANN 20 mg/10 mg Retardtabletten

Filmüberzug:

Poly(vinylalkohol)
 Titandioxid (E171)
 Macrogol 3350
 Talkum
 Eisen(III)-oxid (E172)

Oxycodon / Naloxon KRUGMANN 40 mg/20 mg Retardtabletten

Filmüberzug:

Poly(vinylalkohol)
 Titandioxid (E171)
 Macrogol 3350
 Talkum
 Eisen(III)-hydroxid-oxid \times H_2O (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Polyvinylchlorid (PVC)/Aluminium-Folie
 Blisterpackungen: 3 Jahre

HDPE-Flasche: 2 Jahre
Haltbarkeit nach Anbruch: 6 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

*Oxycodon / Naloxon KRUGMANN
5 mg/2,5 mg Retardtabletten*

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Kindergesicherte PVC/Aluminium-Folie-
Blisterpackungen:

20 Retardtabletten

50 Retardtabletten

100 Retardtabletten

Klinikpackung mit 100 (10 × 10) Retardta-
bletten

HDPE-Flasche mit kindergesichertem Ver-
schluss aus Polypropylen:

Klinikpackung mit 100 Retardtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Pa-
ckungsgrößen und Behältnisse in den Ver-
kehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfall-
material ist entsprechend den nationalen
Anforderungen zu entsorgen.

7. Inhaber der Zulassung

Krugmann GmbH
Mundipharmastraße 4
65549 Limburg
Telefon: (0 64 31) 701-7160
Telefax: (0 64 31) 701-7161

8. Zulassungsnummern

*Oxycodon / Naloxon KRUGMANN
5 mg/2,5 mg Retardtabletten*
91849.00.00

*Oxycodon / Naloxon KRUGMANN
10 mg/5 mg Retardtabletten*
91850.00.00

*Oxycodon / Naloxon KRUGMANN
20 mg/10 mg Retardtabletten*
91851.00.00

*Oxycodon / Naloxon KRUGMANN
40 mg/20 mg Retardtabletten*
91852.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassungen

Datum der Erteilung der Zulassungen:
31.03.2014

10. Stand der Information

Januar 2016

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel

Dieses Arzneimittel enthält eine Zubereitung
aus Stoffen, deren Wirkung in der medizi-
nischen Wissenschaft noch nicht allgemein
bekannt ist.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt