

Wirkstoff AKTUELL

EINE INFORMATION DER KBV IM RAHMEN DES § 73 (8) SGB V IN ZUSAMMENARBEIT MIT DER ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT ONLINE UNTER: [HTTP://AIS.KBV.DE](http://ais.kbv.de)

Oxycodon/Naloxon



Retardiertes orales Morphin ist das Opioid der ersten Wahl bei starken chronischen Schmerzen. Oxycodon/Naloxon ist hinsichtlich seiner analgetischen Wirksamkeit mit den zurzeit zur Verfügung stehenden stark wirkenden Opioiden vergleichbar. Zur Behandlung von Tumorschmerzen liegen keine ausreichenden Daten vor (1). Der Zusatz von Naloxon verbesserte in klinischen Studien die Darmfunktion, wenn die Patienten keine reguläre Laxantientherapie erhielten. Ein Zusatznutzen bei Patienten mit regulärer Laxantientherapie ist nicht gesichert. Daher wird Oxycodon/Naloxon nicht für die Behandlung schwerer Schmerzen empfohlen, die angemessen mit Opioidmonopräparaten und Laxantien behandelt werden können. Die Maximaldosis für die fixe Kombination von Oxycodon und Naloxon ist auf 80 mg pro Tag beschränkt. Dies ist von Nachteil, wenn eine höhere Dosis Oxycodon (Tagesmaximaldosis: 400 mg) zur Schmerztherapie benötigt wird. Der Patient muss dann zusätzlich ein Oxycodon-Monopräparat einnehmen. Oxycodon/Naloxon hat – wie alle Opioidanalgetika – ein Sucht- und Abhängigkeitspotenzial und ist daher der Betäubungsmittelverschreibungsverordnung (BtMVV) unterstellt.

Indikation

Zur Behandlung starker, chronischer Schmerzen bei Erwachsenen, die nur mit Opioidanalgetika angemessen behandelt werden können.

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

- Nicht durch Tumorerkrankungen bedingte Schmerzen sollten möglichst unter Beachtung der den Schmerzen zugrunde liegenden biopsychosozialen Faktoren mit medikamentösen sowie physio- und psychotherapeutischen Maßnahmen behandelt werden (2).
- Opiode sind erst indiziert, wenn im interdisziplinären Konsens ein Therapieversagen der kurativen und medikamentösen Basistherapien sowie der physio- und psychotherapeutischen Behandlungen gesichert ist. Eine Behandlung mit Opioiden sollte mit langwirkenden Wirkstoffen durchgeführt werden. Eine Reevaluation der Opioidtherapie soll bei chronischen nicht durch Tumorerkrankungen bedingten Schmerzen (z. B. unspezifischer Kreuzschmerz) nach 6 Wochen (2), spätestens aber nach 3 Monaten erfolgen. Ein verbessertes Lebensgefühl ist allein keine Indikation für die Fortführung einer Opioidtherapie. Tritt die gewünschte Schmerzlinderung/Funktionsverbesserung nicht ein, sollte die Opioidtherapie beendet werden (2;3). Opioidbedingte Nebenwirkungen (gastrointestinale Symptome wie Obstipation und zentralnervöse Symptome wie Schwindel und Sedierung) limitieren die Anwendung.
- Kommen Opiode zum Einsatz, sind zur Reduktion des Suchtrisikos Opiode mit langsamem Wirkungseintritt den schnellwirkenden Opioiden vorzuziehen. Sie sollten nach festem Zeitschema gegeben werden („rund um die Uhr“). Versuchsweise durchgeführte Dosiserhöhungen, die nicht zu einer anhaltend verbesserten Wirkung führen, sollten grundsätzlich wieder rückgängig gemacht werden (3).
- Vor einer Langzeitgabe von Opioiden sollte eine interdisziplinäre Fallbesprechung (z. B. Schmerzkonferenz) erfolgen (2). Die Einstellung auf ein Opioid sollte von einem schmerztherapeutisch erfahrenen Arzt vorgenommen werden (3).
- Begleitend zu einer Opioidtherapie kann zur Behandlung auftretender Nebenwirkungen eine Verordnung von Adjuvantien (Antiemetika, Laxantien) notwendig sein (2).
- Retardiertes orales Morphin ist das Opioid der ersten Wahl. Oxycodon und Hydromorphon in retardierter Form können eine orale Alternative sein (1;4;5).
- Oxycodon/Naloxon ist hinsichtlich seiner analgetischen Wirksamkeit mit den zurzeit zur Verfügung stehenden stark wirkenden Opioiden vergleichbar. Ein klinischer Zusatznutzen ist bei Patienten mit regulärer Laxantientherapie nicht gesichert. Daher wird der Einsatz von Oxycodon/Naloxon nicht empfohlen.

Kosten

Wirkstoff	Präparat	Umrechnungsfaktoren von oralem Morphin zu anderen Opioiden ¹	DDD-Angaben (mg) ²	Dosis (mg/Tag) ^{3,4}	Kosten pro Jahr [€] ^{5,6}
starke Opiode⁷					
oral					
Oxycodon/Naloxon	Targin® 10/5 mg / 40/20 mg (Oxycodonhydrochlorid/ Naloxonhydrochlorid) Retardtabletten	1,5:1 ^{8,9,10}	75 ¹¹	20/10 ¹² – 80/40 ¹³	1007,69 – 3189,08
Morphin	Generikum, 10 mg / 60 mg (Morphinsulfat) Retardtabletten	–	100	30 – 120	405,88 – 1065,87
Oxycodon	Oxygesic® 5 mg / 10 mg / 40 mg (Oxycodonhydrochlorid) Retardtabletten	1,5:1 ^{8,9}	75	20 – 80	949,51 – 3857,32
Oxycodon	Generikum, 5 mg / 10 mg / 40 mg (Oxycodonhydrochlorid) Retardtabletten	1,5:1 ^{8,9}	75	20 – 80	698,90 – 2292,28
Hydromorphon	Palladon® retard 8 mg (Hydromorphonhydrochlorid) Hartkapseln	7,5:1 ^{8,9}	20	4 – 16	k.A. – 2328,34
Hydromorphon	Generikum, 2 mg / 8 mg (Hydromorphonhydrochlorid) Retardkapseln	7,5:1 ^{8,9}	20	4 – 16	473,92 – 1686,15
Buprenorphin	Temgesic® forte 0,4 mg Sublingualtabletten	70:1 ^{8,9}	1,2	0,4 – 2	636,49 – 2545,95
Buprenorphin	Generikum, 0,4 mg Sublingualtabletten ¹⁴	70:1 ^{8,9}	1,2	0,4 – 2	527,95 – 2111,79
Tapentadol	Palexia® retard 50 mg / 200 mg Retardtabletten	1:3,3 ^{8,9,15,16}	300	100 – 400	1087,70 – 3675,77
transdermal					
Buprenorphin	Norspan® transdermales Pflaster 20 µg/h (7 Tage); Transec® transdermales Pflaster 35 µg/h (4 Tage)	70:1 ^{8,9}	1,2 ¹⁷	0,4 – 2	1723,28 – 2731,34
Buprenorphin	Generikum, 35 µg/h (3 Tage), Matrixpflaster	70:1 ^{8,9}	1,2 ¹⁷	0,4 – 2	k.A. – 2141,09
Fentanyl	Durogesic® SMAT 12 µg/h / 50 µg/h transdermales Pflaster (3 Tage)	100:1 ^{8,9}	1,2 ¹⁸	0,3 – 1,2 ¹⁹	475,35 – 1355,85
Fentanyl	Generikum, 12 µg/h / 50 µg/h Matrixpflaster (3 Tage)	100:1 ^{8,9}	1,2 ¹⁸	0,3 – 1,2 ¹⁹	348,21 – 1059,05

Stand Laueraxe: 01.12.2012

¹Das äquianalgetische Verhältnis zu Morphin wurde zur besseren Übersicht auf einen Faktor festgelegt und bezieht sich jeweils auf die Base; ²nach (6) für orale Darreichungsformen; ³die äquianalgetischen Dosierungen können aufgrund unterschiedlicher initialer Titrationen variieren; ⁴Ausgangswert für die Berechnung der Tagesdosis ist die in der Fachinformation angegebene Dosisspanne von Oxycodon/Naloxon (Targin®) (7), die Dosisspannen der anderen Opiode wurden anhand der Äquivalenzdosis berechnet; ⁵Kostenberechnung anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt; ⁶die Kostenberechnung erfolgte für die Dosierung, die der ermittelten äquianalgetischen Dosierung am nächsten kommt; daraus können sich gleiche Preise für unterschiedliche Dosierungen ergeben; ⁷auch schwache Opiode (z. B. Tilidin + Naloxon, Tramadol) kommen bei chronischen Schmerzen zum Einsatz, wurden hier aber nicht dargestellt; ⁸nach (4); ⁹nach (5); ¹⁰bezogen auf Oxycodon; ¹¹bezogen auf Oxycodonhydrochlorid, bei Kombination mit Naloxon; ¹²um eine der praktischen Anwendung entsprechende Dosierung der anderen Opiode darzustellen, wurde als Anfangsdosis die Wirkstärke 20/10 mg gewählt, Targin® kann aber auch mit einer Anfangsdosis von 10/5 mg begonnen werden; ¹³maximale Tagesdosis nach Fachinformation: 80 mg Oxycodonhydrochlorid/40 mg Naloxonhydrochlorid, die Tagesdosis von Oxycodon allein kann noch erhöht werden; ¹⁴bezogen auf Buprenorphin-Hexal® sublingual, für das die gleiche Zulassung wie für das Originalpräparat Temgesic® besteht; ¹⁵nach (8); ¹⁶weiterer Umrechnungsfaktor nach Herstellerangaben: Morphin:Tapentadol 1:2,5; ¹⁷oral + transdermal; ¹⁸transdermal; ¹⁹die Umrechnungsfaktoren orales Morphin zu Fentanylpflaster transdermal variieren in Abhängigkeit des jeweiligen angewandten Fertigdarzneimittels (s. Fachinformationen).

Weitere Angaben zu Dosierungen sind den Fachinformationen zu entnehmen. Die Kostendarstellung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

Wirkungsweise

Oxycodon und Naloxon besitzen eine Affinität zu κ -, μ - und δ -Opioidrezeptoren im Gehirn, Rückenmark und an peripheren Organen (z. B. Darm). Oxycodon wirkt an diesen Rezeptoren als Opioidrezeptoragonist; die analgetische Wirkung beruht auf der Bindung an endogene Opioidrezeptoren im ZNS. Oxycodon hat nach Einnahme eine absolute Bioverfügbarkeit von bis zu 87 %. Die Metabolisierung von Oxycodon erfolgt hauptsächlich in der Leber zu Noroxycodon, Oxymorphon und mehreren Glucuroniden.

Oxycodon und seine Stoffwechselprodukte werden sowohl mit dem Urin als auch mit dem Stuhl ausgeschieden. Naloxon ist ein kompetitiver Opioidantagonist an allen Opioidrezeptoren, der die Wirkung von Oxycodon lokal im Darm aufhebt und damit die Entstehung der Obstipation verhindern soll. Naloxon wird in der Leber metabolisiert. Aufgrund eines hohen First-pass-Effekts hat es eine Bioverfügbarkeit von nur ca. 2 % und wirkt deshalb lokal im Darm ohne zentrale Effekte. Die Ausscheidung erfolgt über die Niere.

Wirksamkeit

Eine doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie untersuchte an 463 Patienten mit mittelschweren bis schweren, nicht Tumor-bedingten Rückenschmerzen die analgetische Wirksamkeit von Oxycodon plus Naloxon, jeweils retardiert, mit retardiertem Oxycodon und Placebo. Der primäre Endpunkt war definiert als die Zeit bis zum Auftreten wiederkehrender Schmerzereignisse, die mittels numerischer Analogskala bestimmt wurden. Das Risiko eines wiederkehrenden Schmerzereignisses war um 42 % niedriger in der Oxycodon/Naloxon-Gruppe als in der Gruppe der Patienten, die nur Placebo erhielten (Hazard ratio [HR] 0,58; 95 % Konfidenzintervall [CI] 0,46–0,74; $p < 0,0001$) und um 6 % höher in der Oxycodon/Naloxon-Gruppe als in der, die nur Oxycodon erhielt (HR 1,06; 95 % CI 0,81–1,39; $p = 0,6907$). Es gab somit keine signifikanten Unterschiede beim Auftreten eines erneuten Schmerzereignisses zwischen dem Oxycodon/Naloxon-Arm im Vergleich zu dem Oxycodon-Arm; die analgetische Wirksamkeit war gleich (9). Zwei weitere Studien untersuchten die Kombination Oxycodon/Naloxon primär in ihren Auswirkungen auf die opioidinduzierte Obstipation. Die Reduktion der Obstipation innerhalb von 4 Wochen war primärer Endpunkt. Mittels des „Bowel-Function-Index“ (BFI) (Skala von 0 bis 100; 0 = keine Probleme, 100 = stärkste Probleme) wurden Leichtigkeit des Stuhlgangs, unvollständige Defäkation und Einschätzung der Obstipation abge-

fragt. Eine Abnahme von mehr als 12 Punkten wurde als klinisch relevant eingestuft. Begleitend war die Einnahme des Laxans Bisacodyl, das nicht der Standardtherapie der opioidinduzierten Obstipation entspricht, erlaubt. In der ersten, einer zwölfwöchigen, doppelblinden, randomisierten kontrollierten Studie mit 322 Patienten (mäßige bis schwere chronische nicht Tumor-bedingte Schmerzen) mit opioidinduzierter Obstipation, hatten Patienten, die mit Oxycodon/Naloxon behandelt wurden, im Vergleich zu denen, die nur Oxycodon erhielten, eine signifikant stärkere Reduktion der Obstipation innerhalb von vier Wochen. Unter der Behandlung mit Oxycodon/Naloxon nahm der BFI nach 4 Wochen um durchschnittlich 26,9 Punkte ab im Vergleich zur Therapie mit Oxycodon, unter der der BFI im Durchschnitt um 9,4 Punkte sank ($p < 0,0001$) (10). In der zweiten, einer zwölfwöchigen, doppelblinden, randomisierten kontrollierten Studie mit 265 Patienten, sank der BFI nach 4 Wochen im Oxycodon/Naloxon-Arm um durchschnittlich 26,5 Punkte im Vergleich zum Oxycodon-Arm, in dem der BFI um 10,8 Punkte reduziert wurde ($p < 0,0001$) (11).

Der Nutzen von Oxycodon/Naloxon wurde von der Transparenzkommission der Haute Autorité de Santé (HAS) als unzureichend („insuffisant“) bewertet und von der Erstattung ausgeschlossen (12). In Schottland wird Oxycodon/Naloxon nicht für die primäre Behandlung schwerer Schmerzen empfohlen (13).

Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen*

❑ Kontraindikationen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile
- jegliche Situationen, in denen Opioide 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

❑ Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

- Oxycodon/Naloxon kann zu einer Atemdepression führen.
- Die Umstellung von Patienten unter Langzeitanwendung mit hohen Dosierungen von Opioiden auf Oxycodon/Naloxon kann initial Entzugssymptome auslösen. Eine kontinuierliche Beobachtung dieser Patienten kann notwendig sein.
- Die Anwendung von Oxycodon/Naloxon als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

- Beim Auftreten von Diarrhoe sollte als Ursache die Wirkung von Naloxon in Betracht gezogen werden.
- Eine psychische Abhängigkeit kann sich nach Gabe von Oxycodon/Naloxon entwickeln. Bei anamnestischem Alkohol-, Drogen- oder Arzneimittelmisbrauch ist Oxycodon/Naloxon nur mit besonderer Vorsicht zu verordnen. Der Wirkstoff Oxycodon für sich hat, ähnlich wie andere stark wirksame Opioidrezeptoragonisten, ein Missbrauchspotenzial.
- Es liegen keine klinischen Erfahrungen bei Krebspatienten mit Peritonealkarzinose oder beginnender Darmobstruktion im fortgeschrittenen Stadium von Tumorerkrankungen des Verdauungstraktes oder des Beckenbereichs vor. Daher wird eine Anwendung von Oxycodon/Naloxon bei diesen Patienten nicht empfohlen.
- Um die Verzögerung der Freisetzung der Wirkstoffe der Retardtabletten 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.

*Die Informationen zu Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Weitere Informationen sind der Fachinformation zu entnehmen.

□ Wechselwirkungen

- Zentral dämpfend wirkende Substanzen (z. B. andere Opi-
oide, Sedativa, Hypnotika, Antidepressiva, Phenothiazine,
Neuroleptika, Antihistaminika und Antiemetika) können
den ZNS-dämpfenden Effekt (z. B. die Atemdepression)
von Oxycodon/Naloxon verstärken.
- Alkohol kann die pharmakodynamischen Effekte von Oxy-
codon/Naloxon verstärken. Die gleichzeitige Einnahme
sollte vermieden werden.
- Bei gleichzeitiger Anwendung von Oxycodon und Cuma-
rin-Derivaten sind relevante Veränderungen der Throm-
boplastinzeit (International Normalized Ratio/INR bzw.
Quick-Wert) in beide Richtungen beobachtet worden.
- Klinisch relevante Wechselwirkungen mit Wirkstoffen,
die über die Cytochrom P450 (CYP)-Isomere CYP1A2,
CYP2A6, CYP2C9/19, CYP2D6, CYP2E1 und CYP3A4
metabolisiert werden, sind im therapeutischen Dosierungs-
bereich von Oxycodon/Naloxon nicht zu erwarten.
- In therapeutischen Konzentrationen ist die Wahr-
scheinlichkeit für klinisch relevante Wechselwirkungen von Paraceta-
mol, Acetylsalicylsäure oder Naltrexon mit der Kombinati-
on von Oxycodon und Naloxon gering.

Nebenwirkungen	
häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Appetitabnahme bis zum Appetitverlust, Unruhe, Schwindelgefühl, Kopfschmerz, Vertigo, Blutdruckabfall, Abdominalschmerz, Obstipation, Diarrhoe, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Erbrechen, Übelkeit, Flatulenz, Erhöhung leberspezifischer Enzyme, Pruritus, Hautreaktionen/Hautausschlag, Hyperhidrosis, Arzneimittelentzugssyndrom, Hitze- und Kältegefühl, Schüttelfrost, Schwächezustände (Asthenie)
gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Überempfindlichkeitsreaktionen, Denkstörungen, Angst, Verwirrheitszustände, Depressionen, euphorische Stimmung, Halluzinationen, Schlaflosigkeit, Nervosität, Aufmerksamkeitsstörungen, Parästhesien, Somnolenz, Sprachstörungen, Tremor, Angina pectoris insbesondere bei Patienten mit vorher bestehender koronarer Herzkrankheit, Palpitationen, Blutdruckanstieg, Dyspnoe, Rhinorrhoe, Husten, aufgetriebener Bauch, Aufstoßen, Gallenkolik, Erektionsstörungen, Muskelkrämpfe, Muskelzucken, Myalgie, Brustkorbschmerz, Unwohlsein, Schmerzen, periphere Ödeme, Gewichtsabnahme, Verletzungen durch Unfälle
selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$)	Alpträum, Konvulsionen (insbesondere bei Personen mit Epilepsie oder Prädisposition zu Krampfanfällen), Sedierung, Synkope, Tachykardie, Gähnen, Zahnerkrankungen, Hamretention, Gewichtszunahme
sehr selten ($< 1/10.000$)	Atemdepression

Hinweise zu besonderen Patientengruppen	
Ältere Patienten	Wie bei Erwachsenen unter 65 Jahren ist die Dosierung an die Schmerzintensität und an die individuelle Empfindlichkeit des Patienten anzupassen.
Kinder und Jugendliche	Keine Zulassung.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	In einer klinischen Studie wurde gezeigt, dass die Plasmaspiegel von Oxycodon und Naloxon bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen erhöht waren. Die klinische Relevanz wird derzeit untersucht. Die Dosiseinstellung von Oxycodon/Naloxon bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung sollte daher vorsichtig erfolgen.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	In einer klinischen Studie wurde gezeigt, dass die Plasmaspiegel von Oxycodon und Naloxon bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen erhöht waren. Die klinische Relevanz wird derzeit untersucht. Die Dosiseinstellung von Oxycodon/Naloxon bei Patienten mit geringfügig beeinträchtigter Leberfunktion sollte daher vorsichtig erfolgen. Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung ist Oxycodon/Naloxon kontraindiziert.
Anwendung bei Schwangeren und Stillenden	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 sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der Nutzen das mögliche Risiko für den Fötus oder das Neugeborene eindeutig überwiegt. Während einer Behandlung mit Oxycodon/Naloxon sollte das Stillen unterbrochen oder abgestellt werden.

Literatur

1. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S et al.: Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol* 2012; 13: e58-e68.
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften: S-3 Leitlinie: Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen (LONTS): http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/041-003l.pdf. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 041/003; Stand: 01.06.2009. Zuletzt geprüft: 06. November 2012.
3. Bundesärztekammer: Nationale VersorgungsLeitlinie Kreuzschmerz Langfassung: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/kreuzschmerz/pdf/nvl_kreuzschmerz_lang.pdf. AWMF-Leitlinien-Register Nr. nvl/007; Stand: August 2011. Zuletzt geprüft: 06. November 2012.
4. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (Hrsg.): Arzneiverordnungen. 22. Aufl.; Köln: Deutscher Ärzte-Verlag, 2009.
5. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Empfehlungen zur Therapie von Tumorschmerzen. 3. Auflage. Arzneiverordnung in der Praxis (Therapieempfehlungen), Januar 2007; Band 34, Sonderheft 1.
6. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO): Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (Hrsg.): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2012. Berlin: DIMDI, 2012.
7. Mundipharma: Fachinformation "Targin[®]". Stand: August 2011.
8. Buynak R, Shapiro DY, Okamoto A et al.: Efficacy and safety of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled Phase III study. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11: 1787-1804.
9. Vondrackova D, Leyendecker P, Meissner W et al.: Analgesic efficacy and safety of oxycodone in combination with naloxone as prolonged release tablets in patients with moderate to severe chronic pain. *J Pain* 2008; 9: 1144-1154.
10. Simpson K, Leyendecker P, Hopp M et al.: Fixed-ratio combination oxycodone/naloxone compared with oxycodone alone for the relief of opioid-induced constipation in moderate-to-severe noncancer pain. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 3503-3512.
11. Lowenstein O, Leyendecker P, Hopp M et al.: Combined prolonged-release oxycodone and naloxone improves bowel function in patients receiving opioids for moderate-to-severe non-malignant chronic pain: a randomised controlled trial. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10: 531-543.
12. HAS - Haute Autorité de Santé (Commission de la Transparence): Compte rendu de la réunion du 16 décembre 2009 – Examen des demandes: Targinact[®]: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-02/compte_rendu_ct_16-12-09.pdf. Zuletzt geprüft: 06. November 2012.
13. Scottish Medicines Consortium: Advice Oxycodone/Naloxone (Targinact[®]): http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/541_09_oxycodone_naloxone__Targinact_/541_09_oxycodone__naloxone__Targinact_.DateAdvicePublished:09March. Zuletzt geprüft: 06. November 2012.