

## **VALMISTEYHTEENVETO**

### **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Oxycodone/Naloxone ratiopharm 40 mg/20 mg depottabletti

### **2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

Jokainen depottabletti sisältää 40 mg oksikodonihydrokloridia (vastaten 36 mg oksikodonia) ja 20 mg naloksonihydrokloridia (21,8 mg:n naloksonihydroklorididihydraatin muodossa, mikä vastaa 18 mg naloksonia).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### **3. LÄÄKEMUOTO**

Depottabletti.

Vaaleanpunainen, pitkulainen, kaksoiskupera depottabletti, jonka molemmilla puolilla on jakouurre. Depottabletin pituus on 14,2 mm, sen leveys on 6,7 mm ja sen paksuus on 3,6 - 4,6 mm. Depottabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

### **4. KLIININSET TIEDOT**

#### **4.1 Käyttöaiheet**

Vaikea kipu, joka on asianmukaisesti hallittavissa vain opioidikipulääkkeiden avulla.

Vaikean ja hyvin vaikean idiopaattisen levottomat jalat -oireyhtymän toissijainen oireenmukainen hoito, jos dopaminerginen hoito on epäonnistunut.

Oxycodone/Naloxone ratiopharm on tarkoitettu aikuisten hoitoon.

#### **4.2 Annostus ja antotapa**

##### **Annostus**

###### Kivunlievitys

Oxycodone/Naloxone ratiopharm -valmisteen algeettinen teho vastaa depotmuotoisia oksikodonivalmisteita.

Annostus tulee sovittaa kivun vaikeusasteen ja kunkin potilaan yksilöllisen herkkyyden mukaan. Elle toisin määrätä, Oxycodone/Naloxone ratiopharm -valmistetta tulee käyttää seuraavasti:

###### Aikuiset

Potilailla, jotka eivät ole aiemmin käytäneet opioideja, tavanomainen aloitusannos on 10 mg/5 mg oksikodonihydrokloridia/naloksonihydrokloridia 12 tunnin välein.

Valmisteesta on saatavilla miedompia vahvuksia, jotka helpottavat annoksen titraamista opioidihoidon alussa ja annoksen yksilöllistä sovittamista.

Jos potilas käyttää jo entuudestaan opioideja, hoito voidaan aloittaa suuremmilla Oxycodone/Naloxone ratiopharm -annoksilla potilaan aiemmasta opioidien käytöstä riippuen.

Oxycodone/Naloxone ratiopharm -valmisteen maksimivuorokausiannos on 160 mg oksikodonihydrokloridia ja 80 mg naloksonihydrokloridia. Maksimivuorokausiannos on mahdollinen potilaille, joilla on ennestään vakaa Oxycodone/Naloxone ratiopharm vuorokausiannos ja ovat nyt lisäännoksen tarpeessa. Jos annoksen nostamista harkitaan tulisi erityistä tarkaavaisuutta noudattaa potilailla joilla on heikentynyt munuaistointi tai lievä maksanvajaatoiminta. Potilaille, jotka tarvitsevat suurehkoja annoksia Oxycodone/Naloxone ratiopharm -läkettä, voidaan harkita lisälääkityksenä muiden oksikodonihydrokloridia sisältävien depotvalmisteiden käyttöä samoin antovälein. Käytössä on huomioitava depotmuotoisten oksikodonivalmisteiden enimmäisvuorokausiannos, joka on 400 mg.

Jos Oxycodone/Naloxone ratiopharm -hoito lopetetaan kokonaan ja potilas siirtyy käyttämään toista opioidia, on oletettavissa, että suolen toiminta huononee.

Jotkut potilaat, jotka käyttävät Oxycodone/Naloxone ratiopharm -hoitoa säännöllisesti, tarvitsevat lyhytvaikuttisia kipulääkkeitä varalääkkeeksi läpilyöntikivun hoitoon. Oxycodone/Naloxone ratiopharm -valmiste on depottabletin muodossa, joten se ei sovi läpilyöntikivun hoitoon. Läpilyöntikivun hoitoon käytettävän lisälääkkeen kerta-annoksen tulee olla noin kuudesosa oksikodonihydrokloridin vuorokausiannoksesta. Jos lisälääkettä tarvitaan yli kaksi kertaa vuorokaudessa, on Oxycodone/Naloxone ratiopharm -annosta yleensä lisättävä. Annosmuutos tulee toteuttaa 1–2 päivän välein kahdesti vuorokaudessa otettavalla 5 mg/2,5 mg:n, tai tarvittaessa 10 mg/5 mg:n, annoksella oksikodon- ja naloksonihydrokloridia, kunnes vakaa annos saavutetaan. Tavoitteena on saavuttaa potilaskohtainen, kahdesti vuorokaudessa otettava annos, jolla voidaan ylläpitää riittävää kivunlievitystä, sekä pitää lisälääkkeen käytöä mahdollisimman vähäisenä koko sen ajan, kun kivun hoito on tarpeen.

Oxycodone/Naloxone ratiopharm -valmistetta otetaan määritetyn annostuksen mukaisesti kahdesti vuorokaudessa vakioaikataulun mukaan. Valtaosalle potilaista sopii symmetrinen annostelu (sama annos aamuisin ja iltaisin) säännöllisesti (12 tunnin välein) otettuna. Jotkut potilaat saattavat kuitenkin hyötyä epäsymmetrisestä annostelusta, joka sovitetaan kyseisen potilaan kipuprofiilin mukaiseksi potilaskohtaisen kiputilanteen mukaan. Yleisesti ottaen tulee käyttää pienintä analgeettisesti tehokasta annosta.

Muuta kuin syöpäkipua hoidettaessa enintään 40 mg:n/20 mg:n vuorokausiannos oksikodon- ja naloksonihydrokloridia on yleensä riittävä, mutta suuremmat annokset saattavat olla tarpeen.

Jos annoksia ei voida toteuttaa yhdellä vahvuudella tai se on epäkäytännöllistä, lääkevalmistetta on saatavilla myös muina vahvuksina.

#### Levottomat jalat

Oxycodone/Naloxone ratiopharm on tarkoitettu potilaille, joilla on ollut levottomien jalkojen oireita vähintään 6 kuukauden ajan. Oireita on oltava joka päivä ja päiväsaikaan ( $\geq 4$  päivänä viikossa). Oxycodone/Naloxone ratiopharm-hoitoa käytetään, jos aiempi dopaminerginen hoito on epäonnistunut. Dopaminergisen hoidon epäonnistumisella tarkoitetaan riittämätöntä vastetta hoidon alussa, ajan mittaan riittämättömäksi muuttunutta vastetta, oireiden lisääntymistä tai ei-hyväksyttävää siedettävyyttä riittävistä annoksista huolimatta. Yleisesti ottaen aiemman hoidon vähintään yhdellä dopaminergisellä lääkevalmisteella on täytynyt kestää 4 viikkoa. Lyhyempi kesto voidaan hyväksyä, jos dopaminerginen hoito on aiheuttanut ei-hyväksyttäviä haittoja.

Annostus on sovitettava kunkin potilaan yksilöllisen herkkyyden mukaan.

Levottomat jalat -oireyhtymän Oxycodone/Naloxone ratiopharm-hoitoa valvoo kliinikko, jolla on kokemusta levottomien jalkojen hoidosta.

Ellei toisin ole määrätty, Oxycodone/Naloxone ratiopharm-annostus on seuraava:

## Aikuiset

Tavanomainen aloitusannos on 5 mg/2,5 mg oksikodonihydrokloridia/naloksonihydrokloridia 12 tunnin välein.

Annos on suositeltavaa titrata viikoittain, jos suurempi annos on tarpeen. Avaintutkimuksessa keskimääräinen vuorokausiannos oli 20 mg/10 mg oksikodonihydrokloridia/naloksonihydrokloridia. Jotkut potilaat saattavat hyötyä suuremmasta vuorokausinnoksesta (enintään 60 mg/30 mg oksikodonihydrokloridia/naloksonihydrokloridia).

Oxycodone/Naloxone ratiopharm-valmistetta otetaan määritetyn annostuksen mukaisesti kahdesti vuorokaudessa vakioikataulun mukaan. Valtaosalle potilaista sopii symmetrinen annostelu (sama annos aamuisin ja iltaisin) vakioikataulun mukaan (12 tunnin välein). Jotkut potilaat saattavat kuitenkin hyötyä epäsymmetrisestä annostelusta, joka sovitetaan kyseisen potilaan mukaiseksi potilaskohtaisen tilanteen mukaan. Yleisesti ottaen on käytettävä pienintä tehokasta annosta.

Tästä lääkevalmisteesta on saatavana muitakin vahvuuksia, mikäli annosta ei voida toteuttaa tällä vahvuudella tai sen toteuttaminen on hankalaa.

## Kivunlievitys/levottomat jalat

### Läkkääät potilaat

Kuten nuoremmillakin aikuisilla, annostus tulee sovittaa kivun voimakkuuden tai levottomien jalkojen aiheuttamien oireiden ja kunkin potilaan yksilöllisen herkkyyden mukaan.

### Maksan vajaatoiminta

Eräässä klinisessä tutkimuksessa on osoitettu, että sekä oksikodonin että naloksonin pitoisuudet plasmassa ovat maksan vajaatoimintapotilailla tavallista suuremmat. Naloksonipitoisuudet muuttuvat suuremmassa määrin kuin oksikodonipitoisuudet (ks. kohta 5.2). Suhteellisen suuren naloksonialtistuksen kliinistä merkitystä maksan vajaatoimintapotilailla ei toistaiseksi tunneta. Varovaisuutta on noudatettava, jos Oxycodone/Naloxone ratiopharm -valmistetta annetaan potilaille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4). Oxycodone/Naloxone ratiopharm -hoito on vasta-aiheinen potilaille, joilla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

### Munuaisten vajaatoiminta

Eräässä klinisessä tutkimuksessa on osoitettu, että sekä oksikodonin että naloksonin pitoisuudet plasmassa ovat munuaisten vajaatoimintapotilailla tavallista suuremmat (ks. kohta 5.2). Naloksonipitoisuudet muuttuvat suuremmassa määrin kuin oksikodonipitoisuudet. Suhteellisen suuren naloksonialtistuksen kliinistä merkitystä munuaisten vajaatoimintapotilailla ei toistaiseksi tunneta. Varovaisuutta on noudatettava, jos Oxycodone/Naloxone ratiopharm -valmistetta annetaan potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

### Pediatriset potilaat

Oxycodone/Naloxone ratiopharm -valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

### Antotapa

Suun kautta.

Oxycodone/Naloxone ratiopharm otetaan määritetyn annostuksen mukaisesti säännöllisesti, kahdesti vuorokaudessa.

Depottabletit voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa riittävän nestemäärään kera.

Oxycodone/Naloxone ratiopharm 40 mg/20 mg depottabletit voidaan puolittaa yhtä suuriin annoksiin, mutta niitä ei saa pureskella tai murskata.

### Hoidon kesto

Oxycodone/Naloxone ratiopharm -hoitoa ei tule jatkaa pidempäään kuin on ehdottoman vältämätöntä. Jos pitkääikäinen kipua lievittävä hoito on tarpeen sairauden luonteen ja vaikeusasteen vuoksi, potilasta tulee seurata huolellisesti ja säännöllisesti jatkohoidon tarpeen selvittämiseksi.

#### *Kivunlievitys*

Kun opioidihoitoa ei enää tarvita, on hyvä pienentää annosta vähitellen (ks. kohta 4.4).

#### Levottomat jalat

Potilaat on arvioitava kliinisesti vähintään kolmen kuukauden välein Oxycodone/Naloxone ratiopharm-hoidon aikana. Hoitoa saa jatkaa vain, jos Oxycodone/Naloxone ratiopharm-hoidon katsotaan olevan tehokas ja hyödyn katsotaan ylttävän haittavaikutukset ja mahdolliset haitat potilaskohtaisesti. Ennen levottomien jalkojen hoidon jatkamista yli vuoden ajan on harkittava Oxycodone/Naloxone ratiopharm-annoksen pienentämistä vähitellen noin yhden viikon kuluessa sen selvittämiseksi, onko Oxycodone/Naloxone ratiopharm-hoidon jatkaminen aiheellista.

Kun potilas ei enää tarvitse opioidihoitoa, hoito on suositeltavaa lopettaa pienentämällä annosta vähitellen noin yhden viikon kuluessa vieroitusoireiden riskin pienentämiseksi (ks. kohta 4.4).

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Vaikea hengityslama, johon liittyy hypoksiaa ja/tai hyperkapniaa
- Vaikea keuhkohtautauti
- *Cor pulmonale*
- Vaikea astma
- Muu kuin opioidien aiheuttama paralyyttinen ileus
- Kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta.

Levottomien jalkojen hoidossa myös:

- Anamneissä opioidien väärinkäytöä

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Varovaisuutta on noudatettava, kun Oxycodone/Naloxone ratiopharm -valmistetta annetaan potilaille:

- joiden hengitystoiminta on vaikeasti heikentynyt
- joilla on uniapnea
- jotka käyttävät keskushermostoa lamaavia lääkkeitä (ks. edempänä ja kohta 4.5)
- jotka käyttävät monoamiinioksidaasin estäjiä (MAO:n estäjiä, ks. edempänä ja kohta 4.5)
- joille on kehittynyt toleranssi, fyysisen riippuvuuden ja vieroitusoireita (ks. edempänä)
- joilla on psyykkinen riippuvuus, jotka käyttävät lääkkeitä väärin tai joiden anamneissä on alkoholin tai huumeiden väärinkäytöä (ks. edempänä)
- jotka ovat iäkkääitä tai heikkokuntoisia
- joilla on jokin pään alueen vamma, kallonsisäinen vaurio tai joiden kallonsisäinen paine on noussut tai tajunnan taso laskenut syystä, jota ei tiedetä varmasti
- joilla ilmenee epileptisiä kohtauksia tai joilla on taipumusta kouristuksiin
- joilla on hypotensio
- joilla on hypertensio
- joilla on pankreatiitti
- joiden maksan toiminta on lievästi heikentynyt
- joilla on munuaisten vajaatoiminta
- joilla on opioidien aiheuttama paralyyttinen ileus
- joilla on myksedeema
- hypotyreosi
- joilla on kilpirauhasen vajaatoiminta
- joilla on Addisonin tauti (lisämunuaiskuoren vajaatoiminta)
- joilla on eturauhasen liikakasvu
- joilla on toksinen psykoosi

- jotka ovat alkoholistejä
- joilla on *delirium tremens*
- joilla on sappikivitauti
- joilla on sydän- ja verisuonisairaus.

#### Hengityslama

Huomattavin opioidien liialliseen käyttöön liittyvä riski on hengityslama.

#### Unenaikaiset hengityshäiriöt

Opioidit voivat aiheuttaa unenaikaisia hengityshäiriöitä, mukaan lukien sentraalista uniapneaa ja unenaikaista hypoksemiaa. Opioidien käyttö lisää sentraalisen uniapnean riskiä annosriippuvaisesti. Jos potilaalla on sentraalista uniapneaa, opioidien kokonaisannoksen pienentämistä on harkittava.

#### *Sedatiivisten lääkkeiden kuten bentsodiatsepiinien tai bentsodiatsepiinien kaltaisten lääkkeiden samanaikaiseen käytöön liittyvät riskit*

Opioidien, mukaan lukien oksikodon hydrokloridin, samanaikainen käyttö sedatiivisten lääkkeiden kuten bentsodiatsepiinien tai bentsodiatsepiinien kaltaisten lääkkeiden kanssa, saattaa johtaa sedaatioon, hengityslamaan, koomaan ja kuolemaan. Näiden riskien vuoksi sedatiivisia lääkeitä voidaan määrättää samanaikaisesti vain sellaisille potilaille, joille muut hoitovaihtoehdot eivät sovi. Jos potilaalle päätetään määrättää Oxycodone/Naloxone ratiopharm -valmistetta samanaikaisesti sedatiivisten lääkkeiden kanssa, on määrättää pienin tehoava annos ja hoidon on oltava mahdollisimman lyhytkestoinen.

Potilasta on seurattava tarkkaan hengityslaman ja sedaation merkkien ja oireiden varalta. On erittäin suositeltavaa neuvoa potilasta ja hänen läheisiään tarkkailemaan näitä oireita (ks. kohta 4.5).

Additiivisen hengityslamariskin vuoksi varovaisuutta on noudatettava, jos levottomiin jalkoihin näitä tabletteja saavalla potilaalla on myös uniapnea. Tietoja riskistä ei ole, sillä uniapneapotilaita ei otettu mukaan klinisiin tutkimuksiin.

#### MAO:n estäjät

Varovaisuutta on noudatettava, jos Oxycodone/Naloxone ratiopharm -lääkettä annetaan potilaille, jotka käyttävät MAO:n estääjää tai ovat saaneet MAO:n estäjälääkitystä viimeksi kuluneiden kahden viikon aikana.

#### Maksan tai munuaisten vajaatoiminta

Varovaisuutta on noudatettava myös siinä tapauksessa, että Oxycodone/Naloxone ratiopharm -valmistetta annetaan potilaille, joilla on lievä maksan tai munuaisten vajaatoiminta. Huolellinen klininen seuranta on erityisen aiheellista, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta.

#### Ripuli

Jos potilaalla esiintyy ripulia, on otettava huomioon, että sen syynä voi olla naloksonin vaikutus.

#### Toleranssi, fyysinen riippuvuus ja vieroitusoireet

Pitkääikaishoidossa potilaalle voi kehittyä toleranssi, ja toivotun vaikutuksen ylläpitoon voidaan tarvita yhä suurempia annoksia. Oxycodone/Naloxone ratiopharm -valmisteen pitkääikaiskäyttö voi aiheuttaa fyysisistä riippuvuutta. Hoidon äkillisen lopettamisen jälkeen voi esiintyä vieroitusoireita. Jos Oxycodone/Naloxone ratiopharm -hoito ei enää ole tarpeen, voi vuorokausiannoksen asteittainen pienentäminen olla paikallaan vieroitusoireiden välttämiseksi (ks. kohta 4.2).

Oxycodone/Naloxone ratiopharm ei sovi vieroitusoireiden hoitoon.

Yli vuoden kestävää levottomien jalkojen Oxycodone/Naloxone ratiopharm-pitkääikaishoidosta ei ole klinistä kokemusta (ks. kohta 4.2).

#### Psyykkinen riippuvuus, lääkkeen väärinkäyttöprofiili ja aikaisempi/nykyinen alkoholin tai huumeiden väärinkäyttö

Opioidikipulääkkeet, kuten Oxycodone/Naloxone ratiopharm, voivat aiheuttaa psyykkistä riippuvuutta. Oxycodone/Naloxone ratiopharm -valmistetta on käytettävä erityisen varovasti potilailla, joiden anamneesissa on alkoholin tai huumeiden väärinkäyttöä. Jos oksikodonia käytetään yksinään, sen väärinkäyttöprofili on samanlainen kuin muidenkin voimakkaiden opioidiagonistien.

#### Oxycodone/Naloxone ratiopharm 10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg, 30 mg/15 mg ja 40 mg/20 mg - depottabletit

Jotta tablettien depotominaisuudet eivät heikkenisi, niitä ei saa murskata tai pureskella. Depottablettien pureskelu tai murskaaminen nopeuttaa vaikuttavien aineiden vapautumista ja voi johtaa mahdollisesti kuolemaan johtavan oksikodonianoksen imetyymiseen (ks. kohta 4.9).

#### Uneliaisuus ja/tai äkillinen nukahtelu

Jos potilaalla on esiintynyt uneliaisuutta ja/tai äkillistä nukahtelua, hänen on vältettävä ajamista ja koneiden käyttöä. Myös annostuksen pienentämistä tai hoidon lopettamista voidaan harkita. Varovaisuutta on noudatettava mahdollisten additiivisten vaikutusten takia, kun potilas käyttää muita sedatiivisia lääkevalmisteita yhdessä Oxycodone/Naloxone ratiopharm -valmisteen kanssa (ks. kohdat 4.5 ja 4.7).

#### Alkoholi

Samanaikainen alkoholin ja Oxycodone/Naloxone ratiopharm -valmisteen käyttö saattaa lisätä Oxycodone/Naloxone ratiopharm -valmisteen haittavaikutuksia, joten samanaikaista käyttöä on vältettävä.

#### Syöpä

Kliinistä kokemusta ei ole potilaista, joilla on peritoneaalinen karsinomatoosi tai pitkälle edennyt ruoansulatuselimistön tai lantion alueen syöpä, johon liittyy suoliston ahtautumiota ja subokkluusiota. Näin ollen valmistetta ei suositella käytettäväksi näiden potilasryhmien hoidossa.

#### Leikkaukset

Oxycodone/Naloxone ratiopharm -valmistetta ei suositella käytettäväksi preoperatiivisesti eikä ensimmäisten 12–24 tunnin aikana leikkauksen jälkeen. Leikkauksen jälkeisen Oxycodone/Naloxone ratiopharm -hoidon tarkka aloitusajankohta riippuu leikkauksen tyypistä ja laajuudesta, valitusta anestesiamenetelmästä, muusta samanaikaisesta lääkityksestä ja potilaan yksilöllisestä tilanteesta, ja sen tulee perustua huolelliseen potilaskohtaiseen hyöty-riskiarvioon.

#### Väärinkäyttö

Tilanteita, joissa huumausaineriippuvainen väärinkäyttää Oxycodone/Naloxone ratiopharm -valmistetta, tulee ehdottomasti välttää.

Jos opioidiagonisteista kuten herooinista, morfiinista tai metadonista riippuvainen henkilö väärinkäyttää oksikodonin/naloksonivalmistetta parenteraalisesti, nenään tai suun kautta, oksikodonin/naloksoni aiheuttaa todennäköisesti voimakkaita vieroitusoireita (naloksonin opioidiresortoreihin kohdistuvien antagonististen vaikutusten vuoksi) tai pahentaa henkilöllä entuudestaan olevia vieroitusoireita (ks. kohta 4.9).

Depottabletin aineosien (etenkin talkin) parenteraalinen väärinkäyttö injektiomuodossa aiheuttaa todennäköisesti paikallista kudosnekroosia ja keuhkojen granuloomia tai muita, mahdollisesti kuolemaan johtavia haittavaikutuksia.

#### Vaikutukset endokriiniseen järjestelmään

Opioidit saattavat vaikuttaa hypotalamus-aivolisäke-lisämunua isakseliin tai hypotalamus-aivolisäkesukurauhasakseliin. Havaittuja muutoksia ovat mm. seerumin prolaktiinipitoisuuden suureneminen ja plasman kortisol- ja testosteronipitoisuuden pieneminen. Nämä hormonaaliset muutokset saattavat aiheuttaa kliinisiä oireita.

#### Pitkääikaishoito

Jo pidemmän aikaa opioidilääkitystä saaneilla potilailla vaihto Oxycodone/Naloxone ratiopharm -lääkkeeseen voi aluksi aiheuttaa vieroitusoireita tai ripulia. Tällaiset potilaat saattavat vaatia erityistä huomiota.

#### Hyperalgesia

Herkistynyttä kivuntuntoa, joka ei enää reagoi oksikodoniamoksen suurentamiseen, voi ilmetä etenkin käytettäessä isoja lääkeannoksia. Oksikodoniamoksen pienentäminen tai vaihto toiseen opioidiin voi olla tarpeen.

#### Jäänteet ulosteissa

Tyhjiä depottablettien kuoria voi näkyä ulosteissa.

#### Doping

Urheilijoiden on tiedostettava, että Oxycodone/Naloxone ratiopharm -valmisten käyttö voi aiheuttaa positiivisen tuloksen dopingtesteissä. Oxycodone/Naloxone ratiopharm -valmisten käyttö doping-tarkoitukseissa voi vaarantaa käyttäjän terveyden.

#### Pediatriset potilaat

Tutkimuksia oksikodonia ja naloksonia sisältävän yhdistelmädepotvalmisten turvallisuudesta ja tehosta alle 18-vuotiailla lapsilla ja nuorilla ei ole suoritettu, joten valmisten käyttöä alle 18-vuotiailla lapsilla ja nuorilla ei suositella.

#### Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Opioidien samanaikainen käyttö sedatiivisten lääkkeiden kuten bentsodiatsepiimien ja muiden bentsodiatsepiimien kaltaisten lääkkeiden kanssa voi johtaa sedation, hengityslaman, koomaan ja kuoleman riskin suurenemiseen johtuen keskushermosta lamaavien aineiden vaikutuksesta. Tämän vuoksi samanaikaisen hoidon aikana tulee annosta ja hoidonkestoa rajoittaa (ks. kohta 4.4).

Lääkkeet jotka lamaavat keskushermoston toimintaa ovat esimerkiksi muut opioidit, gabapentanoidit (kuten pregabaliini), rauhoittavat aineet, hypnootit ja sedatiiviset lääkkeet (mukaan lukien bentsodiatsepiinit), masennuslääkkeet, psykoosilääkkeet, antihistamiinit ja pahoinvoittilääkkeet

Oxycodone/Naloxone ratiopharm -lääkkeen käytössä on noudatettava varovaisuutta hoidettaessa potilaita, jotka käyttävät MAO:n estääjiä tai jotka ovat käyttäneet MAO:n estääjiä viimeksi kuluneiden kahden viikon aikana.

Oksikodonin ja serotonergisten lääkkeiden samanaikainan anto (esim. selektiiviset serotoniinin takaisinoton estääjät, SSRI, tai serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estääjät, SNRI) voi johtaa serotoniinioreyhtymään. Serotoniiunitoksisuuden oireita voivat olla psyykkisen tilan muutokset (esim. agitaatio, hallusinaatiot, kooma), autonominen epävakaus (esim. takykardia, epävakaa verenpaine, hypertermia), neuromuskulaariset poikkeavuudet (esim. hyperrefleksia, koordinaatiovaikeudet, jäykkyys) ja/tai ruoansulatuskanavaan liittyvät oireet (esim. pahoinvoointi, oksentelu, ripuli).

Oksikodonin käytössä on sytytä varovaisuteen ja annosta on mahdollisesti pienennettävä potilaille, jotka käyttävät em. kaltaisia lääkeitä.

Alkoholi voi tehostaa Oxycodone/Naloxone ratiopharm -valmisten farmakodynaamisia vaikutuksia, joten samanaikaista käytöä on välttettävä.

Potilaalla, jotka ovat käyttäneet oksikodonia ja kumariiniantikoagulantteja samanaikaisesti, on havaittu INR-arvojen klinisesti merkitseviä muutoksia kumpaankin suuntaan.

Oksikodonin metabolismi on pääasiassa CYP3A4-välitteisesti ja osittain CYP2D6-välitteisesti (ks. kohta 5.2). Useat samanaikaisesti annettavat lääkkeet tai ruoka-aineet saattavat estää tai indusoida näiden metaboliareittien toimintaa. Oxycodone/Naloxone ratiopharm -annoksia saatetaan joutua muuttamaan asianmukaisesti.

CYP3A4:n estäjät, kuten makrolidiantibiootit (esim. klaritromysiini, erytromysiini, telitromysiini), atsoliryhmän sienilääkkeet (esim. ketokonatsoli, vorikonatsoli, itrakonatsoli, posaconatsoli), proteaasin estäjät (esim. ritonaviri, indinaviri, nelfinaviri, sakinaviri), simetidiini ja greippimehu saattavat pienentää oksikodonin puhdistumaa, mikä voi suurentaa oksikodonipitoisuksia plasmassa. Oxycodone/Naloxone ratiopharm -annoksen pienentäminen ja uudelleentitraus sen jälkeen saattavat olla tarpeen.

CYP3A4:n induktorit kuten rifampisiini, karbamasepiini, fenytoini ja mäkikuisma saattavat indusoida oksikodonin metabolismia ja suurentaa lääkkeen puhdistumaa, mikä pienentää oksikodonipitoisuksia plasmassa. Varovaisuutta on noudatettava. Annoksen titraus saattaa olla tarpeen riittävän oireiden lievityksen saavuttamiseksi.

CYP2D6:n aktiivisuutta estäävät lääkevalmisteet kuten paroksetiini, fluoksetiini ja kinidiini saattavat teoriassa pienentää oksikodonin puhdistumaa, mikä voi suurentaa oksikodonipitoisuksia plasmassa. CYP2D6:n estäjien samanaikaisella käytöllä ei ollut merkitsevää vaikutusta oksikodonin eliminaatioon, eikä se vaikuttanut myöskään oksikodonin farmakodynamikkaan.

*In vitro* -metaboliatutkimusten tulokset viittaavat siihen, että oksikodonin ja naloksonin välillä ei todennäköisesti esiinny klinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia. On myös hyvin epätodennäköistä, että oksikodonin ja naloksonin yhdistelmällä olisi terapeuttisina pitoisuksina mitään klinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia parasetamolin, asetyylisalisyylihapon tai naltreksonin kanssa.

#### **4.6 He de Imäillisys, raskaus ja imetyys**

##### Raskaus

Oxycodone/Naloxone ratiopharm -valmisten käytöstä raskauden tai synnytyksen aikana ei ole tietoja. Rajalliset tiedot oksikodonin raskaudenaikeisesta käytöstä ihmisenä eivät viittaa siihen, että synnynnäisten epämuodostumien riski olisi suurentunut. Naloksonin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole riittävää kliinistä tietoa. Oxycodone/Naloxone ratiopharm -valmisten käytön yhteydessä naisen systeeminen naloksonialtistus on kuitenkin suhteellinen pieni (ks. kohta 5.2).

Sekä oksikodonin että naloksoni läpäisevät istukan. Oksikodonin ja naloksonin yhdistelmällä ei ole tehty eläintutkimuksia (ks. kohta 5.3). Pelkällä oksikodonilla tai pelkällä naloksonilla tehdyissä eläintutkimuksissa ei ole havaittu teratogeenisuutta eikä alkiotoksisuutta.

Oksikodonin pitkäaikainen käyttö raskausaikana saattaa aiheuttaa vastasyntyneelle vieroitusoireita. Oksikodonin käyttö synnytyksen aikana voi aiheuttaa vastasyntyneelle hengityslamaa.

Oxycodone/Naloxone ratiopharm -valmistetta tulee käyttää raskauden aikana ainoastaan, jos sen edut ylittävät sikiöön tai vastasyntyneeseen kohdistuvat mahdolliset riskit.

##### Imetyys

Oksikodon erittyy rintamaitoon. Maidon ja plasman oksikodonipitoisuksien suhteeksi on mitattu 3,4:1, joten on mahdollista, että oksikodon vaikuttaa imetettävään lapsseen. Ei ole tiedossa, erityykkö naloksoni rintamaitoon. Oxycodone/Naloxone ratiopharm -valmisten käytön yhteydessä systeemiset naloksonipitoisuudet ovat kuitenkin hyvin pienet (ks. kohta 5.2).

Imetettävään lapsseen kohdistuvan riskin mahdolisuuutta ei voida sulkea pois etenkään, jos imettävä äiti on ottanut useita Oxycodone/Naloxone ratiopharm -annoksia.

Imetyys on lopetettava Oxycodone/Naloxone ratiopharm -hoidon ajaksi.

## Hedelmällisyys

Hedelmällisyyttä koskevia tietoja ei ole.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Oxycodone/Naloxone ratiopharm -lääkkeellä on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Tämä on erityisen todennäköistä Oxycodone/Naloxone ratiopharm -hoidon alussa, annoksen suurentamisen tai lääkkeen vaihdon yhteydessä ja siinä tapauksessa, että Oxycodone/Naloxone ratiopharm -valmistetta käytetään yhdessä muiden keskushermoston toimintaa lamaavien aineiden kanssa. Kun potilas käyttää tiettyä vakaata annostusta, hoito ei välttämättä aiheuta rajoituksia. Tästä syystä potilaiden tulee neuvotella lääkärinsä kanssa siitä, onko ajaminen tai koneiden käyttö sallittua.

Jos Oxycodone/Naloxone ratiopharm -hoitoa saavalla potilaalla esiintyy uneliaisuutta ja/tai äkillistä nukahtelua, häntä on kehotettava välttämään ajamista ja muita sellaisia toimia, joiden yhteydessä heikentynyt tarkkaavuuus voi aiheuttaa potilaalle tai muille vakavan vamman tai kuoleman vaaran (esim. koneiden käyttöä). Ajamista ja tällaisia toimia on välttettävä, kunnes toistuvat nukahtelut ja uneliaisuus ovat lakanneet (ks. myös kohdat 4.4 ja 4.5).

## **4.8 Haittavaikutukset**

Haittavaikutukset on esitetty kolmena eri ryhmänä: kivun hoidon yhteydessä ilmenevät haittavaikutukset, muut vaikuttavan aineen (oksikodonihydrokloridin) yhteydessä tunnetusti ilmenevät haittavaikutukset sekä haittavaikutukset levottomat jalat -oireyhtymän hoidossa.

Haittavaikutusten arviointi perustuu seuraaviin esiintymistihetyksiin:

Hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ )

Yleiset ( $\geq 1/100, < 1/10$ )

Melko harvinaiset ( $\geq 1/1\,000, < 1/100$ )

Harvinaiset ( $\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$ )

Hyvin harvinaiset ( $< 1/10\,000$ )

Yleisyyss tunteeton (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysslukossa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

### Haittavaikutukset kivun hoidossa

<b>MedDRA:n mukainen elinjärjestelmä</b>	<b>Yleiset</b>	<b>Melko harvinaiset</b>	<b>Harvinaiset</b>	<b>Yleisyyss tunteeton</b>
<i>Immunojärjestelmä</i>		Yliherkkyyys		
<i>Aineenvaihdunta ja ravitseminen</i>	Heikentynyt ruokahalu tai jopa täydellinen ruokahaluttomuus			
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	Unettomuus	Ajattelun poikkeavuudet, ahdistuneisuus, sekavuustila, masentuneisuus, heikentynyt sukupuolivietti, hermostuneisuus, levottomuus	Lääke-riippuvuus (ks. kohta 4.4)	Euforia, aistiharhat, painajaiset, aggressiivisuus

<i>Hermosto</i>	Huimaus, päänsärky, uneliaisuus	Kouristukset <sup>1</sup> , tarkkaavuus- häiriöt, makuaistin häiriöt, puhehäiriöt, pyörtyminen, vapina, horrostila		Parestesiat, sedaatio, uniapneaoire- yhtymä (ks. kohta 4.4)
<i>Silmät</i>		Heikentynyt näkö		
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>	Kiertohuimaus			
<i>Sydän</i>		<i>Angina pectoris</i> <sup>2</sup> , sydämentykytys	Takykardia	
<i>Verisuonisto</i>	Kuumat aallot	Verenpaineen lasku, verenpaineen nousu		
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>		Hengenahdistus, voimakas nuha, yskä	Haukottelu	Hengityslama
<i>Ruoansulatus- elimistö</i>	Vatsakipu, ummetus, ripuli, suun kuivuminen, dyspepsia, oksentelu, pahoinvointi, ilmavaivat	Vatsan pullitus	Hampaiden häiriöt	Röyhtääly
<i>Maksaja sappi</i>		Suurentuneet maksaaentsyyymi- arvot, sappikivikohtaus		
<i>Iho ja ihonalainen kudos</i>	Kutina, ihoreaktiot, voimakas hikoilu			
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>		Lihasspasmit, lihasten nykiminen, lihaskipu		
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>		Virtsaamispakko		Virtsaumpi
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>				Erektiohäiriöt
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Astenia, uupumus	Rintakipu, vilunväreet, vieroitusoireet, huonovointisuus, kipu, ääreisosiens turvotus, jano		
<i>Tutkimukset</i>		Painon lasku	Painon nousu	
<i>Vammat ja myrkkytykset</i>		Tapaturma- vammat		

<sup>1</sup> etenkin potilailla, joilla on epilepsia tai taipumusta kouristuksiin

<sup>2</sup> etenkin potilailla, joiden anamneesissa on sepelvaltimotauti

Lääkkeen toisella vaikuttavalla aineella, oksikodonihydrokloridilla, on seuraavat tunnetut haittavaikutukset

Farmakologisten ominaisuuksien vuoksi oksikodonihydrokloridi saattaa aiheuttaa hengityslamaa, mioosia, bronkospasmeja ja sileän lihaksen spasmeja sekä yskänrefleksin lamaantumisen.

<b>MedDRA:n mukainen elinjärjestelmä</b>	<b>Yleiset</b>	<b>Melko harvinaiset</b>	<b>Harvinaiset</b>	<b>Yleisyys tuntematon</b>
<i>Infektiot</i>			<i>Herpes simplex</i>	
<i>Immuunijärjestelmä</i>				Anafylaktiset reaktiot
<i>Aineenvaihdunta ja ravitseminen</i>		Nestehukka	Lisääntynyt ruokahalu	
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	Mielialan ja persoonallisuuden muutos, vähentyneyt aktiivisuus, psykomotorinen yliaktiivisuus	Agitaatio, havainnointikyvyn häiriöt (esim. derealisaatio),		
<i>Hermosto</i>		Heikentynyt keskittymiskyky, migreeni, hypertonia, tahattomat lihassupistukset, hypesthesia, koordinaatio-häiriöt		Herkistynyt kivuntunto
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>		Heikentynyt kuulo		
<i>Verisuonisto</i>		Vasodilataatio		
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välkikarsina</i>		Dysfonia		
<i>Ruoansulatus-elimistö</i>	Nikottelu	Nielemis-vaikeudet, ileus, suun haavaumat, stomatiitti	Meleena, verenvuoto ikenistä	Karies
<i>Maksaja sappi</i>				Kolestaasi
<i>Iho ja ihonalainen kudos</i>		Kuiva iho	Urtikaria	
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>	Dysuria			
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>		Hypogonadismi		Amenorrea
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>		Turvotus, lääketoleranssi		Vieroitusoireet vastasyntyneillä

Haittavaikutukset levottomat jalat-oireyhymän hoidossa

Alla olevassa taulukossa luetellaan haittavaikutukset, joita todettiin oksikodonihydrokloridin ja naloksonihydrokloridin yhdistelmävalmisteella yhdessä 12 viikon pituisessa, satunnaistetussa,

lumelääkekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui yhteensä 150 oksikodonin ja naloksonin yhdistelmää saanutta potilasta ja 154 lumelääkettä saanutta potilasta. Oksikodonihydrokloridin/naloksonihydrokloridin vuorokausianokset olivat 10 mg/5 mg - 80 mg/40 mg. Yleisyyss tuntematton -kategoriaan on lisätty kivun hoidossa havaitut näihin tabletteihin liittyvät haittavaikutukset, joita ei ole havaittu levottomia jalkoja koskevassa tutkimuspopulaatiossa.

<b>MedDRA:n mukainen elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleiset</b>	<b>Yleiset</b>	<b>Melko harvinaiset</b>	<b>Yleisyyss tuntematton</b>
<i>Immuunijärjestelmä</i>				Yliherkkyyys
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>		Heikentynyt ruokahalu tai jopa täydellinen ruokahaluttomuus		
<i>Psyykkiset häiriöt</i>		Unettomuus, masennus	Heikentynyt sukupuoli-vietti, nukahtelu-kohtaukset	Ajattelun poikkeavuudet, ahdistuneisuus, sekavuustila, hermostuneisuus, levottomuus, euporia, aistiharhat, painajaiset, lääkeriippuvuus, aggressiivisuus
<i>Hermosto</i>	Päänsärky, uneliaisuus	Huimaus, tarkkaavuus-häiriöt, vapina, parestesiat	Makuaistin muutokset	Kouristukset <sup>1</sup> , sedaatio, puhehäiriöt, pyörtyminen, horrostila
<i>Silmät</i>		Heikentynyt näkö		
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>		Kiertohuimaus		
<i>Sydän</i>				<i>Angina pectoris</i> <sup>2</sup> , sydämentykytys, takykardia
<i>Verisuonisto</i>		Kuumat aallot, verenpaineen aleneminen, verenpaineen kohoaminen		
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>			Hengen-ahdistus	Yskä, voimakas nuha, hengityslama, haukottelu
<i>Ruoansulatus-elimistö</i>	Ummetus, pahoinvointi	Vatsakivut, suun kuivuus, oksentelu	Ilmavaivat	Vatsan pullitus, ripuli, dyspepsia, röyhtäily, hampaiden häiriöt
<i>Maksaja sappi</i>		Suurentuneet maksaentsyyymiarvot <sup>3</sup>		Sappikivikohtaus
<i>Iho ja ihonalainen kudos</i>	Voimakas hikoilu	Kutina, ihoreaktiot		

<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>				Lihasspasmit, lihasten nykiminen, lihaskipu
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>				Virtsamispakko, virtsaretentio
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>			Erektiohäiriöt	
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Uupumus	Rintakipu, vilunväristykset, jano, kipu	Vieroitusoireet, ääreisosien turvotus	Huonovointisuus, voimattomuus
<i>Tutkimukset</i>				Painon lasku, painon nousu
<i>Vammat ja myrkytykset</i>			Tapaturmavammat	

<sup>1</sup> etenkin potilailla, joilla on epilepsia tai taipumusta kouristuksiin

<sup>2</sup> etenkin potilailla, joiden anamneesissa on sepelvaltimotauti

<sup>3</sup> suurentunut ALAT- arvo, suurentunut GGT-arvo

#### **Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittamineen**

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisten hyöty-haitta- tasapainon jatkuvan arvioinnin. Tervydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea.

#### **4.9 Yliannostus**

##### **Myrkytysoireet**

Potilaan taustasta riippuen Oxycodone/Naloxone ratiopharm -yliannos voi aiheuttaa joko oksikodonista (opioidiagonistista) tai naloksonista (opioidiantagonistista) johtuvia oireita.

Oksikodonyliannoksen oireita ovat mustuaisten pieneminen, hengityslama, uneliaisuus, joka etenee stuporiksi, hypotonia, bradykardia ja hypotensio. Vaikeammissa tapauksissa saattaa esiintyä koomaa, ei-sydänperäistä keuhkopöhöä ja verenkiertovajausta, ja tilanne voi jopa johtaa kuolemaan.

Pelkän naloksoniyliannoksen aiheuttamat oireet ovat epätodennäköisiä.

##### **Myrkytystilan hoito**

Naloksoniyliannoksen aiheuttamat vieroitusoireet on hoidettava oireenmukaisesti tarkoin valvotuissa oloissa.

Oksikodonyliannokseen viittaavat kliiniset oireet voidaan hoitaa antamalla potilaalle opioidiantagonisteja (esim. 0,4–2 mg naloksonihydrokloridia laskimoona). Lääkkeen anto on toistettava 2–3 minuutin välein kliinisen tarpeen mukaan. Potilaalle voidaan myös antaa infuusiona 2 mg naloksonia 500 millilitrassa 0,9 % natriumkloridia tai 5 % glukoosia (0,004 mg/ml naloksonia). Infusionopeus tulee määrittää aiemmin annettujen bolusannosten ja potilaan vasteen perusteella.

Mahahuuhtelua voidaan harkita.

Tukitoimia (mekaaninen ventilaatio, happy, vasopressorit ja infusiot) tulee käyttää tarpeen mukaan yliannokseen liittyvän verenkertosokin hoitamiseksi. Sydänpysähdyt tai rytmihäiriöt saattavat vaatia sydänhierontaa tai defibrillaatiota. Mekaanista ventilaatiota on annettava tarpeen mukaan. Neste- ja elektrolyytitasapainosta on huolehdittava.

## 5. FARMAKOLOGISET OMNAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamika

Farmakoterapeutinen ryhmä: Hermostoon vaikuttavat lääkkeet; analgeetit; opioidit; luonnolliset opiumalkaloidit

ATC-koodi: N02AA55

#### Vaikutusmekanismi

Oksikodonilla ja naloksonilla on affinitettilähteitä aivojen, selkäytimen ja muiden elinten (esim. suoliston) kappa-, myy- ja deltaopiodireseptoreihin. Oksikodoni toimii näissä reseptoreissa opioidagonistina ja sitoutuu keskushermoston endogeenisiin opioidireseptoreihin. Naloksoni on puolestaan puhdas antagonistti, joka vaikuttaa kaikentyyppisiin opioidireseptoreihin.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Voimakkaan ensikierron metabolismi vuoksi suun kautta otettavan naloksonin biologinen hyötyosuus jäät < 3 %.in, joten sillä ei todennäköisesti ole kliinisesti merkitsevä systeemistä vaikutusta.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Opioidien vaiketus endokriiniseen järjestelmään, katso kohta 4.4.

Prekliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että luonnolliset opioidit vaikuttavat eri tavoin immuunijärjestelmän eri komponentteihin. Näiden havaintojen kliinistä merkitystä ei tunneta. Ei tiedetä, vaikuttaako oksikodoni (semisynteettinen opioidi) immuunijärjestelmään samaan tapaan kuin luonnolliset opioidit.

#### *Levottomat jalat*

12 viikon pituisessa, kaksoissokkoutetussa tehotutkimuksessa oksikodonihydrokloridi-/naloksonihydrokloridihoitoa sai 150 potilasta, joilla oli satunnaistamishetkellä vaikea tai hyvin vaikea idiopaattinen levottomat jalat -oireyhtymä. Vaikean oireyhtymän määritelmä on IRLS-pistemääriä 21–30 ja hyvin vaikean 31–40. Potilaiden IRLS-pistekesiarvo kohentui koko hoitjakson ajan kliinisesti merkittävästi ja tilastollisesti merkitsevästi verrattuna lumeeeseen. IRLS-pistekesiarvo oli pienentynyt 5,9 pistettä verrattuna lumeeeseen viikkolla 12 (olettäen varovaisesti arvioituna, että vaiketus tutkimuksen keskeyttäneillä potilailla on sama kuin tutkimuksen loppuun suorittaneilla lumepotilailla). Teho havaittiin jo hoitoviikkolla 1. Myös levottomien jalkojen oireiden vaikeusasteen (RLS-6-asteikolla mitattuna), elämänlaadun (QoL-RLS-kyselylomakkeella mitattuna) ja unen laadun (MOS-uniasteikolla mitattuna) kohentuminen olivat samaa luokkaa. Tämä koskee myös potilaiden osuutta, joilla IRLS-pistemääriä korjaantui. Kellään tutkittavista oireiden ei vahvistettu lisääntyneen tutkimuksen aikana.

### 5.2 Farmakokinetiikka

#### Oksikodonihydrokloridi

##### *Imeytyminen*

Sun kautta otetun oksikodonin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on suuri, jopa 87 %.

##### *Jakautuminen*

Imeytyisen jälkeen oksikodoni jakautuu kaikkiin elimistöön. Sitoutuminen plasman proteiineihin on noin 45-prosenttista. Oksikodoni läpäisee myös istukan ja erittyy rintamaitoon.

### *Biotransformaatio*

Oksikodonin metaboloituu suolessa ja maksassa noroksikodoniksi, oksimorfoniksi ja useaksi eri glukuronidikonjugaatiaksi. Noroksikodonin, oksimorpon ja noroksimorpon syntyvät sytokromi P450-järjestelmän vaikutuksesta. Kinidiini vähentää oksimorfonin tuotantoa ihmisellä, mutta se ei vaikuta merkittävästi oksikodonin farmakodynamiaan. Metabolittien vaikutus farmakodynamiseen kokonaivaikutukseen on merkityksetön.

### *Eliminaatio*

Oksikodonin ja sen metabolitit erittyvät sekä virtsaan että ulosteeseen.

### Naloksonihydrokloridi

#### *Imeytyminen*

Suun kautta otetun naloksonin systeeminen hyötyosuus on hyvin pieni, < 3 %.

#### *Jakautuminen*

Naloksoni läpäisee istukan. Ei ole tiedossa, erittyykö naloksoni myös rintamaitoon.

### *Biotransformaatio ja eliminaatio*

Parenteraalisen annostelun jälkeen lääkkeen puoliintumisaika plasmasta on noin yksi tunti.

Vaikutuksen kesto riippuu annoksesta ja antoreitistä. Lihakseen annettavalla injektiolla saavutetaan pitkäkestoisempi vaikutus kuin laskimoon annettaessa. Lääke metaboloituu maksassa ja erittyi virtsaan. Pääasialliset metabolitit ovat naloksoniglukuronidi, 6-β-naloksoli ja sen glukuronidi.

### Oksikodonihydrokloridin ja naloksonihydrokloridin yhdistelmä (Oxycodone/Naloxone ratiopharm)

#### *Farmakokineettiset/farmakodynamiset suhteet*

Oxycodone/Naloxone ratiopharm -valmisteen sisältämän oksikodonin farmakokinetiikka on samanlainen kuin yhdessä naloksonihydroklorididepottablettien kanssa käytettävien oksikodonihydroklorididepottablettien sisältämän oksikodonin.

Kaikki Oxycodone/Naloxone ratiopharm -valmisteen vahvuudet ovat keskenään vaihtokelpoiset.

Kun terveet koehenkilöt ottavat Oxycodone/Naloxone ratiopharm -valmistetta maksimiannoksina suun kautta, plasman naloksonipitoisuudet jäävät niin pieniksi, että farmakokineettistä analyysiä ei pystytä tekemään. Farmakokineettinen analyysi voidaan kuitenkin tehdä käyttämällä naloksoni-3-glukuronidia korvaavana merkkiaineena, sillä sen pitoisuudet plasmassa ovat riittävän suuret mitattavaksi.

Runsasrasvaisen aamiaisen jälkeen oksikodonin hyötyosuus suureni keskimäärin 16 % ja sen huippupitoisuus plasmassa ( $C_{max}$ ) kasvoi keskimäärin 30 % verrattuna tilanteeseen, jossa valmiste otettiin tyhjään mahaan. Eroa ei pidetä kliinisesti merkitsevänä, joten Oxycodone/Naloxone ratiopharm -depottabletit voidaan ottaa joko ruoan kanssa tai ilman ruokaa (ks. kohta 4.2).

*In vitro* suoritettujen lääkeainemetaboliatutkimusten tulokset viittaavat siihen, että Oxycodone/Naloxone ratiopharm -valmisteella ei todennäköisesti ole kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa.

### Läkkääät potilaat

#### *Oksikodonin*

Oksikodonin AUC<sub>t</sub>-arvot suurenivat iäkkäillä potilailla keskimäärin 118-prosenttisiksi (90 % luottamusväli CI: 103 - 135) verrattuna nuorempia vapaaehtoisiin. Oksikodonin C<sub>max</sub>-arvot suurenivat keskimäärin 114-prosenttisiksi (90 % luottamusväli CI: 102 - 127). Oksikodonin C<sub>min</sub>-arvot suurenivat keskimäärin 128-prosenttisiksi (90 % luottamusväli CI: 107 - 152).

#### *Naloksoni*

Naloksonin AUC<sub>t</sub>-arvot suurenivat iäkkäillä potilailla keskimäärin 182-prosenttisiksi (90 % luottamusväli CI: 123 - 270) verrattuna nuorempia vapaaehtoisiin. Naloksonin C<sub>max</sub>-arvot suurenivat keskimäärin 173-prosenttisiksi (90 % luottamusväli CI: 107 - 280). Naloksonin C<sub>min</sub>-arvot suurenivat keskimäärin 317-prosenttisiksi (90 % luottamusväli CI: 142 - 708).

### *Naloksoni-3-glukuronidi*

Naloksoni-3-glukuronidin AUC<sub>t</sub>-arvot suurenivat iäkkäillä potilailla keskimäärin 128-prosenttisiksi (90 % luottamusväli CI: 113 - 147) verrattuna nuorempiin vapaaehtoisiiin. Naloksoni-3-glukuronidin C<sub>max</sub>-arvot suurenivat keskimäärin 127-prosenttisiksi (90 % luottamusväli CI: 112 - 144). Naloksoni-3-glukuronidin C<sub>min</sub>-arvot suurenivat keskimäärin 125-prosenttisiksi (90 % luottamusväli CI: 105 - 148).

### Maksan vajaatoiminta

#### *Oksikodoni*

Oksikodonin AUC<sub>inf</sub>-arvot suurenivat keskimäärin 143-prosenttisiksi (90 % luottamusväli CI: 111 - 184) lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla, 319-prosenttisiksi (90 % luottamusväli CI: 248 - 411) kohtaisen maksan vajaatoiminnan yhteydessä ja 310-prosenttisiksi (90 % luottamusväli CI: 241 - 398) vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoisiiin. Oksikodonin C<sub>max</sub>-arvot suurenivat keskimäärin 120-prosenttisiksi (90 % luottamusväli CI: 99 - 144) lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla, 201-prosenttisiksi (90 % luottamusväli CI: 166 - 242) kohtaisen maksan vajaatoiminnan yhteydessä ja 191-prosenttisiksi (90 % luottamusväli CI: 158 - 231) vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoisiiin. Oksikodonin t<sub>1/2Z</sub>-ajat pitenivät keskimäärin 108-prosenttisiksi (90 % luottamusväli CI: 70 - 146) lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla, 176-prosenttisiksi (90 % luottamusväli CI: 138 - 215) kohtaisen maksan vajaatoiminnan yhteydessä ja 183-prosenttisiksi (90 % luottamusväli CI: 145 - 221) vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoisiiin.

#### *Naloksoni*

Naloksonin AUC<sub>t</sub>-arvot suurenivat keskimäärin 411-prosenttisiksi (90 % luottamusväli CI: 152 - 1 112) lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla, 11 518-prosenttisiksi (90 % luottamusväli CI: 4 259 - 31 149) kohtaisen maksan vajaatoiminnan yhteydessä ja 10 666-prosenttisiksi (90 % luottamusväli CI: 3 944 - 28 847) vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoisiiin. Naloksonin C<sub>max</sub>-arvot suurenivat keskimäärin 193-prosenttisiksi (90 % luottamusväli CI: 115 - 324) lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla, 5 292-prosenttisiksi (90 % luottamusväli CI: 3 148 - 8 896) kohtaisen maksan vajaatoiminnan yhteydessä ja 5 252-prosenttisiksi (90 % luottamusväli CI: 3 124 - 8 830) vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoisiiin. Naloksonin t<sub>1/2Z</sub>-aikaa ja vastaavaa AUC<sub>inf</sub>-arvoa ei laskettu, sillä riittäviä tietoja ei ollut saatavilla. Tästä syystä naloksonin biologisen hyötyosuuden vertailut perustuvat AUC<sub>t</sub>-arvoihin.

### *Naloksoni-3-glukuronidi*

Naloksoni-3-glukuronidin AUC<sub>inf</sub>-arvot suurenivat keskimäärin 157-prosenttisiksi (90 % luottamusväli CI: 89 - 279) lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla, 128-prosenttisiksi (90 % luottamusväli CI: 72 - 227) kohtaisen maksan vajaatoiminnan yhteydessä ja 125-prosenttisiksi (90 % luottamusväli CI: 71 - 222) vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoisiiin. Naloksoni-3-glukuronidin C<sub>max</sub>-arvot suurenivat keskimäärin 141-prosenttisiksi (90 % luottamusväli CI: 100 - 197) lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla ja 118-prosenttisiksi (90 % luottamusväli CI: 84 - 166) kohtaisen maksan vajaatoiminnan yhteydessä ja pienennivät 98-prosenttisiksi (90 % luottamusväli CI: 70 - 137) vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoisiiin. Naloksoni-3-glukuronidin t<sub>1/2Z</sub>-ajat pitenivät keskimäärin 117-prosenttisiksi (90 % luottamusväli CI: 72 - 161) lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla ja lyhenivät 77-prosenttisiksi (90 % luottamusväli CI: 32 - 121) kohtaisen maksan vajaatoiminnan yhteydessä ja 94-prosenttisiksi (90 % luottamusväli CI: 49 - 139) vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoisiiin.

### Munuaisten vajaatoiminta

#### *Oksikodoni*

Oksikodonin AUC<sub>inf</sub>-arvot suurenivat keskimäärin 153-prosenttisiksi (90 % luottamusväli CI: 130 - 182) lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla, 166-prosenttisiksi (90 % luottamusväli CI: 140 - 196) kohtaisen munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä ja 224-prosenttisiksi (90 % luottamusväli CI: 190 - 266) vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoisiiin. Oksikodonin C<sub>max</sub>-arvot suurenivat keskimäärin 110-prosenttisiksi (90 % luottamusväli CI: 94 - 129) lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla, 135-prosenttisiksi (90 % luottamusväli

CI: 115 - 159) kohtaisen munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä ja 167-prosenttisiksi (90 % luottamusväli CI: 142 - 196) vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoisin. Oksikodonin  $t_{1/2Z}$ -ajat pitenivät keskimäärin 149-prosenttisiksi lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla, 123-prosenttisiksi kohtaisen munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä ja 142-prosenttisiksi vaikean munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä verrattuna terveisiin vapaaehtoisin.

#### *Naloksoni*

Naloksonin AUC<sub>t</sub>-arvot suurenivat keskimäärin 2 850-prosenttisiksi (90 % luottamusväli CI: 369 - 22 042) lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla, 3 910-prosenttisiksi (90 % luottamusväli CI: 506 - 30 243) kohtaisen munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä ja 7 612-prosenttisiksi (90 % luottamusväli CI: 984 - 58 871) vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoisin. Naloksonin C<sub>max</sub>-arvot suurenivat keskimäärin 1 076-prosenttisiksi (90 % luottamusväli CI: 154 - 7 502) lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla, 858-prosenttisiksi (90 % luottamusväli CI: 123 - 5 981) kohtaisen munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä ja 1 675-prosenttisiksi (90 % luottamusväli CI: 240 - 11 676) vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoisin. Naloksonin  $t_{1/2Z}$ -aikaa ja vastaavaa AUC<sub>inf</sub>-arvoa ei laskettu, sillä riittäviä tietoja ei ollut saatavilla. Tästä syystä naloksonin biologisen hyötyosuuden vertailut perustuvat AUC<sub>t</sub>-arvoihin. Suhdelukuihin on saattanut vaikuttaa se, että plasman naloksonipitoisuksia ei pystytty täysin selvittämään terveillä henkilöillä.

#### *Naloksoni-3-glukuronidi*

Naloksoni-3-glukuronidin AUC<sub>inf</sub>-arvot suurenivat keskimäärin 220-prosenttisiksi (90 % luottamusväli CI: 148 - 327) lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla, 370-prosenttisiksi (90 % luottamusväli CI: 249 - 550) kohtaisen munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä ja 525-prosenttisiksi (90 % luottamusväli CI: 354 - 781) vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoisin. Naloksoni-3-glukuronidin C<sub>max</sub>-arvot suurenivat keskimäärin 148-prosenttisiksi (90 % luottamusväli CI: 110 - 197) lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla, 202-prosenttisiksi (90 % luottamusväli CI: 151 - 271) kohtaisen munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä ja 239-prosenttisiksi (90 % luottamusväli CI: 179 - 320) vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoisin. Naloksoni-3-glukuronidin  $t_{1/2Z}$ -ajoissa ei ollut keskimäärin mitään merkitseviä eroja munuaisten vajaatoimintapotilaiden ja terveiden henkilöiden välillä.

#### *Väärinkäyttö*

Jotta tablettien depotominaisuudet eivät heikkenisi, Oxycodone/Naloxone ratiopharm-depottabletteja ei saa rikkoa, murskata eikä pureskella, sillä tämä johtaa vaikuttavien aineiden vapautumiseen nopeammin. Lisäksi nenään annostellun naloksonin eliminaatio on hitaampaa kuin suun kautta annostellun. Näiden ominaisuuksien vuoksi Oxycodone/Naloxone ratiopharm-valmisteen väärinkäytöllä ei saavuteta haluttua vaikutusta. Oksikodoniriippuvaissilla rotilla oksikodonin ja naloksonin yhdistelmän anto laskimoon suhteessa 2:1 johti vieroitusoireisiin.

### **5.3 Prekliniset tiedot turvallisuudesta**

Oksikodonin ja naloksonin yhdistelmän lisääntymistoksisuudesta ei ole tutkimustietoa. Kun vaikuttavia aineita tutkittiin erikseen, todettiin, että oksikodonin ei vaikuttanut hedelmällisyyn eikä alkioiden varhaiskehitykseen, kun sitä annettiin uros- ja naarasrotille enintään 8 mg/kg:n annoksina. Se ei myöskaän aiheuttanut epämuodostumia, kun sitä annettiin rotille enintään 8 mg/kg:n annoksina tai kaneille 125 mg/kg:n annoksina. Kun kanin sikiötä tutkittiin tilastollisesti, havaittiin kuitenkin kehitysvariaatioiden määrän annosriippuvaista suurenemista (tavallista useammilla sikiöillä oli 27 presakralista nikamaa tai ylimääräisiä kylkiluupareja). Kun näitä parametrejä arvioitiin tilastollisesti poikueiden perusteella, vain 27 presakralisen nikaman esiintyvyys oli suurentunut ja vain 125 mg/kg -ryhmässä. Tämä annostaso aiheutti tiineille eläimille vaikeaa toksisuutta. Rotan pre- ja postnataalista kehitystä koskeneessa tutkimussa todettiin, että F1-sukupolven paino oli 6 mg/kg/vrk -annoksilla pienempi kuin verrokkirottien paino. Nämä annokset alensivat emon painoa ja vähensivät emojen syömiä ravintomääriä (NOAEL-annos eli annos, jolla ei havaittu haittavaikutuksia, oli 2 mg/kg). Fyysisen kehityksen, heijaste- ja aistikehityksen parametreissä ja käyttäytymisen ja lisääntymisen indekseissä ei tapahtunut muutoksia. Naloksonilla tehdyt konventionaaliset oraaliset lisääntymistoksisuustutkimukset osoittivat, että suuret oraaliset naloksoniannokset eivät olleet

teratogenisää ja/tai alkio- tai sikiötoksisia. Ne eivät myöskään vaikuttaneet peri- tai postnataaliseen kehitykseen. Hyvin suurilla annoksilla (800 mg/kg/vrk) naloksoni johti poikaskuolemien lisääntymiseen välistömästi synnytyksen jälkeen. Käytetty annostukset aiheuttivat emoille huomattavaa toksisuutta (esim. painon laskua, kouristuksia). Eloon jäädneiden poikasten kehityksessä tai käyttäytymisessä ei kuitenkaan havaittu muutoksia.

Oksikodonin ja naloksonin yhdistelmällä tai pelkällä oksikodonilla ei ole tehty pitkäaikaisia karsinogeenisuustutkimuksia. Suun kautta annetun naloksonin karsinogeenisuutta rotilla tutkittiin 24 kk:n pituisessa karsinogeenisuustutkimuksessa, jossa käytettiin enintään 100 mg/kg:n vuorokausiannoksia. Tulokset viittaavat siihen, että naloksoni ei ole karsinogeeninen näissä oloissa.

Erikseen käytetyillä oksikodonilla ja naloksonilla on klastogenistä vaikutusta *in vitro* -tutkimuksissa. Samankaltaisia vaikutuksia ei kuitenkaan ole havaittu *in vivo* edes toksisilla annoksilla. Tulokset viittaavat siihen, että terapeutisina pitoisuksina käytetyn Oxycodone/Naloxone ratiopharm - valmisten mutageenisuusriski ihmisiä varten riittävän varmasti sulkea pois.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

#### Tabletin ydin

Poly(vinyliasetaatti),  
povidoni,  
natriumlauryylisulfaatti,  
kolloidaalinen vedetön piidioksidi,  
mikrokiteinen selluloosa,  
magnesiumstearaatti.

#### Tabletin päälyste

Poly(vinyliakkoholi),  
titaanidioksidi (E 171),  
makrogoli,  
talkki,  
punainen rautaoksidi (E 172).

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

### 6.3 Kestoaika

3 vuotta.

### 6.4 Säilytys

Lääkepurkit: Säilytä alle 30 °C.

Läpipainopakkaukset: Säilytä alle 25 °C.

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

#### Läpipainopakkaukset

Lapsiturvaliset alumiini/PVC/PE/PVDC-läpipainolevyt.

Lapsiturvaliset, annoksittain perforoidut alumiini/PVC/PE/PVDC-läpipainolevyt.

#### Lääkepurkit

Valkoiset, HDPE-muovipurkit (high density polyethylene), joissa valkoiset, avaamisen paljastavat ja lapsiturvalliset sinetöidyt PP-sulkimet.

#### Pakkauskoot

Läpipainopakkaukset: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 ja 100 depottablettia.

Kerta-annos läpipainopakkaukset: 10x1, 14x1, 20x1, 28x1, 30x1, 50x1, 56 x 1, 60x1, 90x1, 98x1 ja 100x1 depottablettia.

Lääkepurkit: 50, 100, 200 ja 250 depottablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei vältämättä ole myynnissä.

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jälte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Straße 3  
89079 Ulm  
Saksa

### **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

32837

### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 09.05.2016

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 02.12.2020

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

6.10.2022

## **PRODUKTRESUMÉ**

### **1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Oxycodone/Naloxone ratiopharm 40 mg/20 mg depottabletter

### **2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING**

Varje depottablett innehåller 40 mg oxikodonhydroklorid (motsvarande 36 mg oxikodon) och 20 mg naloxonhydroklorid (som 21,8 mg naloxonhydrokloriddihydrat motsvarande 18 mg naloxon).

För fullständig förteckning över hjälpmännen, se avsnitt 6.1.

### **3. LÄKEMEDELSFORM**

Depottablett

Rosa, avlång, bikonvex depottablett med brytskårer på båda sidor, med en längd på 14,2 mm, en bredd på 6,7 mm och en höjd på 3,6-4,6 mm.  
Tabletten kan delas i två lika stora doser.

### **4. KLINISKA UPPGIFTER**

#### **4.1 Terapeutiska indikationer**

Svår smärta där endast opioider erbjuder tillräcklig analgetisk effekt.

Andra linjens symptomatisk behandling av svårt till mycket svårt idiopatiskt restless legs syndrom (RLS) när dopaminerg terapi inte haft effekt.

Oxycodone/Naloxone ratiopharm är avsett för vuxna.

#### **4.2 Dosing och administreringssätt**

##### **Dosering**

###### Smärtlindring

Den analgetiska effekten av Oxycodone/Naloxone ratiopharm är likvärdig med depotformuleringar av oxikodonhydroklorid.

Doseringen ska anpassas till smärtintensiteten och känsligheten hos varje enskild patient. Om inget annat föreskrivs ska Oxycodone/Naloxone ratiopharm administreras enligt följande:

###### Vuxna

Den vanliga startdosen för en patient som inte tidigare har behandlats med opioider är 10 mg/5 mg oxikodonhydroklorid/naloxonhydroklorid var 12:e timme.

Lägre doser finns tillgängliga för att förenkla döstrivering när man initierar opioidbehandling och vid individuell dosjustering.

Patienter som redan får opioider kan starta med högre doser av Oxycodone/Naloxone ratiopharm beroende på deras tidigare erfarenhet av opioider.

Den högsta dagliga dosen för Oxycodone/Naloxone ratiopharm är 160 mg oxikodonhydroklorid och 80 mg naloxonhydroklorid. Den högsta dagliga dosen rekommenderas endast till patienter som tidigare fått en stabil daglig dos av Oxycodone/Naloxone ratiopharm och som har behov av en ökad dos. Detta är särskilt viktigt hos patienter med nedsatt njurfunktion och patienter med lätt nedsatt leverfunktion. Patienter som behöver högre doser av Oxycodone/Naloxone ratiopharm bör få extra oxikodonhydroklorid i depotform med samma tidsintervall, med hänsyn tagen till att den högsta dagliga dosen är 400 mg oxikodonhydroklorid i depotform.

Vid avslut av Oxycodone/Naloxone ratiopharm-behandling på grund av byte till annan opioid kan man förvänta sig en försämring i tarmfunktionen.

Vissa patienter som tar Oxycodone/Naloxone ratiopharm enligt ett regelbundet tidsschema kan behöva analgetika med omedelbar frisättning som akutmedicin vid smärtgenombrott. Oxycodone/Naloxone ratiopharm är en depottablett och därför inte avsedd för behandling av smärtgenombrott. Vid behandling av smärtgenombrott ska en enskild dos akutmedicin ges, motsvarande ungefär en sjättedel av den dagliga dosen av oxikodonhydroklorid. Om det behövs mer än två ”akutinsatser” per dag är detta normalt en indikation på att dosen av Oxycodone/Naloxone ratiopharm behöver justeras uppåt. Denna justering bör göras varje eller varannan dag i steg med 5 mg/2,5 mg två gånger dagligen, eller vid behov 10 mg/5 mg oxikodonhydroklorid/naloxonhydroklorid tills en stabil dos har nåtts. Syftet är att hitta en patientspecifik dos för administrering två gånger dagligen som ger tillräcklig smärtlindring och minimerar användningen av akutmedicin under den tid som smärtbehandlingen behövs.

Oxycodone/Naloxone ratiopharm tas vid den fastställda doseringen två gånger dagligen enligt ett bestämt tidsschema. Även om symmetrisk administrering (samma dos morgon och kväll) enligt ett bestämt tidsschema (var 12:e timme) passar merparten av patienterna, kan vissa patienter, beroende på den individuella smärtsituationen, ha nytt av asymmetrisk dosering som är skräddarsydd efter deras smärtmönster. I allmänhet ska den längsta effektiva smärtlindrande dosen väljas.

Vid behandling av icke-malign smärta är dagliga doser på upp till 40 mg/20 mg oxikodonhydroklorid/naloxonhydroklorid normalt tillräckliga, men högre doser kan behövas.

För doser som inte är möjliga/genomförbara med denna styrka, finns andra styrkor tillgängliga.

#### Restless legs-syndrom

Oxycodone/Naloxone ratiopharm är indicerat till patienter som lider av restless legs syndrom (RLS) sedan minst 6 månader. RLS symptomen bör föreligga dagligen och under dagtid ( $\geq 4$  dagar/vecka). Oxycodone/Naloxone ratiopharm ska användas efter misslyckande av tidigare dopaminbehandling, vilket definieras som otillräcklig initial effekt, en effekt som har blivit otillräcklig med tiden, förekomst av symptomförstärkning (augmentation) eller oacceptabel tolerabilitet trots adekvata doser. Tidigare behandling med minst ett dopaminergt läkemedel ska ha pågått under i allmänhet 4 veckor. En kortare period kan vara acceptabel i händelse av oacceptabel tolerabilitet under dopaminerger behandling.

Doseringen ska anpassas till känsligheten hos varje enskild patient.

Behandling av patienter med RLS bör ske under uppsikt av en kliniker med erfarenhet av behandling av RLS.

Om inte annat föreskrivs, bör Oxycodone/Naloxone ratiopharm administreras enligt följande:

#### Vuxna

Den vanliga startdosen är 5 mg/2,5 mg oxikodonhydroklorid/naloxonhydroklorid var 12:e timme.

Titrering en gång i veckan rekommenderas om högre doser krävs. Den genomsnittliga dagliga dosen i den pivotala studien var 20 mg/10 mg oxikodonhydroklorid/naloxonhydroklorid. Vissa patienter kan ha nytt av högre dagliga doser upp till maximalt 60 mg/30 mg oxikodonhydroklorid/naloxonhydroklorid.

Oxycodone/Naloxone ratiopharm tas enligt den fastställda doseringen två gånger dagligen enligt ett bestämt tidsschema. Även om symmetrisk administrering (samma dos morgon och kväll) med ett fast tidsschema (var 12:e timme) är lämpligt för de flesta patienter, kan vissa patienter, beroende på den enskilda situationen, ha nytta av asymmetrisk dosering anpassad till den enskilda patienten. I allmänhet bör den längsta effektiva dosen väljas.

För doser som inte är möjliga/genomförbara med denna styrka, finns andra styrkor tillgängliga.

### **Smärtlindring/Restless legs-syndrom (RLS)**

#### Äldre patienter

Precis som för yngre vuxna ska doseringen anpassas till smärtintensiteten eller RLS-symtomen och känsligheten hos varje enskild patient.

#### Nedsatt leverfunktion

En klinisk studie har visat att plasmakoncentrationerna av både oxikodon och naloxon är förhöjda hos patienter med nedsatt leverfunktion. Naloxonkoncentrationerna påverkades i högre grad än oxikodon (se avsnitt 5.2). Den kliniska relevansen för en relativt hög exponering för naloxon hos patienter med nedsatt leverfunktion är ännu inte känd. Försiktighet måste iakttas vid administrering av Oxycodone/Naloxone ratiopharm till patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4). Oxycodone/Naloxone ratiopharm är kontraindicerat för patienter med måttligt eller allvarligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

#### Nedsatt njurfunktion

En klinisk studie har visat att plasmakoncentrationerna av både oxikodon och naloxon är förhöjda hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2). Naloxonkoncentrationerna påverkades i högre grad än oxikodon. Den kliniska relevansen för en relativt hög exponering för naloxon hos patienter med nedsatt njurfunktion är ännu inte känd. Försiktighet måste iakttas vid administrering av Oxycodone/Naloxone ratiopharm till patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).

#### Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Oxycodone/Naloxone ratiopharm för barn under 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

#### Administreringssätt

För oral användning.

Oxycodone/Naloxone ratiopharm ges i bestämd dos två gånger dagligen vid regelbundna tider.

Depottabletterna kan tas med eller utan mat tillsammans med tillräcklig vätska.

Oxycodone/Naloxone ratiopharm 40 mg/20 mg depottablett kan delas i två lika stora doser men får inte tuggas eller krossas.

#### Behandlingslängd

Oxycodone/Naloxone ratiopharm bör inte administreras längre än vad som är absolut nödvändigt. Om långvarig smärtbehandling behövs med hänsyn till sjukdomens natur och allvarlighetsgrad krävs noggrann och regelbunden övervakning för att fastställa om och i vilken utsträckning ytterligare behandling behövs.

#### Smärtlindring

När patienten inte längre behöver opioidbehandling är det lämpligt att trappa ned dosen successivt (se avsnitt 4.4).

#### Restless legs-syndrom

Minst var tredje månad under behandling med Oxycodone/Naloxone ratiopharm bör patienten utvärderas kliniskt. Behandlingen bör endast fortsätta om Oxycodone/Naloxone ratiopharm anses

effektivt och nyttan anses uppväga biverkningar och potentiella skador hos enskilda patienter. Före fortsatt RLS-behandling utöver 1 år bör man överväga en utsättning genom en gradvis dosminskning av Oxycodone/Naloxone ratiopharm under en period av cirka en vecka för att fastställa om fortsatt behandling med Oxycodone/Naloxone ratiopharm är indicerat.

När patienten inte längre behöver opioidbehandling, är nedtrappning under en period på ungefär en vecka rekommenderat för att minska risken för abstinenssymtom (se avsnitt 4.4).

#### 4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpmiddel som anges i avsnitt 6.1
- Allvarlig andningsdepression med hypoxi och/eller hyperkapni
- Allvarlig kronisk obstruktiv lungsjukdom
- *Cor pulmonale*
- Allvarlig bronkialastma
- Icke-opioidinducerad paralytisk ileus
- Måttligt till allvarligt nedsatt leverfunktion

Vid restless legs-syndrom dessutom:

- Tidigare opioidmissbruk.

#### 4.4 Varningar och försiktighet

Försiktighet krävs då Oxycodone/Naloxone ratiopharm ges till patienter:

- med allvarligt nedsatt lungfunktion
- med sömnapné
- som tar CNS-depressiva medel (se nedan och i avsnitt 4.5)
- som tar monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare, se nedan och avsnitt 4.5)
- som utvecklat tolerans, fysiskt beroende eller abstinenssymtom (se nedan)
- med psykiskt beroende, missbrukarprofil eller beroende av alkohol eller droger i anamnesen (se nedan)
- som är äldre eller svaga
- med någon huvudskada, intrakraniella lesioner eller ökat intrakraniellt tryck, eller sänkt medvetandegrad av okänd orsak
- med epileptiska besvär eller en tendens till krampfall
- med hypotoni
- med hypertoni
- med pankreatit
- med lindrigt nedsatt leverfunktion
- med njurinsufficiens
- med paralytisk ileus som orsakats av opioider
- med myxödem
- med hypotyreos
- med Addisons sjukdom (bijurebarksinsufficiens)
- med prostatahypertrofi
- med toxisk psykos
- som är alkoholberoende
- med *delirium tremens*
- med kolelitiasis
- med existerande kardiovaskulär sjukdom.

#### Andningsdepression

Den största risken med opioider i för stora mängder är andningsdepression.

#### *Sömnrelaterade andningssvårigheter*

Opioider kan orsaka sömnrelaterade andningsstörningar, inklusive central sömnapné (CSA) och sömnrelaterad hypoxemi. Den ökade risken för CSA vid opioidanvändning är dosberoende. Överväg att minska den totala opioiddosen för patienter som uppvisar CSA.

*Risk vid samtidig användning av sedativa läkemedel, såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel*  
Samtidig användning av opioider, inklusive oxikodonhydroklorid och sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel, kan resultera i sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker bör samtidig förskrivning av dessa sedativa läkemedel endast göras till patienter för vilka alternativa behandlingsalternativ inte är möjliga. Om det beslutas att förskriva Oxycodone/Naloxone ratiopharm tillsammans med sedativa läkemedel ska den lägsta effektiva dosen användas och behandlingstiden ska vara så kort som möjligt (se även de allmänna dosrekommendationerna i avsnitt 4.2).

Patienterna ska följas noggrant för tecken och symptom på andningsdepression och sedering. I detta avseende rekommenderas det starkt att informera patienter och deras vårdgivare om att vara uppmärksamma på dessa symptom (se avsnitt 4.5).

Försiktighet rekommenderas vid behandling av patienter med restless legs-syndrom vilka även har sömnapné, eftersom dessa tablettor innehåller en additiv risk för andningsdepression. Det finns inga data om risken eftersom patienter med sömnapnésyndrom exkluderades ur kliniska prövningar.

#### MAO-hämmare

Oxycodone/Naloxone ratiopharm ska ges med försiktighet till patienter som tar MAO-hämmare eller som använt sådana läkemedel under de senaste två veckorna.

#### Nedsatt lever- eller njurfunktion

Försiktighet måste också iakttas när Oxycodone/Naloxone ratiopharm administreras till patienter med lindrigt nedsatt lever-eller njurfunktion. Noggrann medicinsk övervakning är särskilt nödvändig för patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion.

#### Diarré

Diarré kan betraktas som en möjlig effekt av naloxon.

#### Tolerans, fysiskt beroende och abstinenssymtom

Under långvarig administrering kan patienten utveckla tolerans mot läkemedlet och kräva högre doser för att upprätthålla den önskade effekten. Kronisk administrering av Oxycodone/Naloxone ratiopharm kan leda till fysiskt beroende. Abstinenssymtom kan uppstå vid ett abrupt avbrott av behandlingen. Om behandling med Oxycodone/Naloxone ratiopharm inte längre behövs rekommenderas att den dagliga dosen minskas successivt för att undvika abstinenssymtom (se avsnitt 4.2).

Oxycodone/Naloxone ratiopharm är inte lämpligt för behandling av abstinenssymtom.

Det finns ingen klinisk erfarenhet av Oxycodone/Naloxone ratiopharm vid långtidsbehandling av restless legs-syndrom i mer än 1 år (se avsnitt 4.2).

#### Psykologiskt beroende, missbrukarprofil och tidigare missbruk av alkohol och/eller droger/läkemedel

Det finns en potentiell risk att utveckla beroende av opioida analgetika, inkluderat Oxycodone/Naloxone ratiopharm. Oxycodone/Naloxone ratiopharm bör användas med särskild försiktighet hos patienter med tidigare alkohol- eller drogberoende. Oxikodon enbart har samma missbruksprofil som andra starka opioider.

#### Möjliga fatala överdosor av oxikodon

##### Oxycodone/Naloxone ratiopharm 10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg, 30 mg/15 mg depottabletter

För att inte försämra depottabletternas depotegenskaper får inte depottabletterna tuggas eller krossas. Om depottabletterna tuggas eller krossas för förtäring leder detta till en snabbare frisättning av de aktiva substanserna och absorption av en eventuellt dödlig dos oxikodon (se avsnitt 4.9).

#### Somnolens och/eller episoder av plötsligt insomnande

Patienter som har upplevt somnolens och/eller episoder av plötsligt insomnande ska avstå från bilköning och hantering av maskiner. Dessutom bör en minskning av dosen eller avbrytande av behandlingen övervägas. På grund av möjliga additiva effekter bör försiktighet iakttas när patienter tar andra sederande läkemedel i kombination med Oxycodone/Naloxone ratiopharm (se avsnitt 4.5 och 4.7).

#### Alkohol

Samtidig användning av alkohol och Oxycodone/Naloxone ratiopharm kan ge ökad risk för biverkningar av Oxycodone/Naloxone ratiopharm; samtidig användning skall undvikas.

#### Cancer

Klinisk erfarenhet saknas hos cancerpatienter med peritoneal karcinomatos eller med sub-ocklusivt syndrom vid avancerad cancer i mag-tarmkanalen eller pelvis. På grund av detta rekommenderas ej Oxycodone/Naloxone ratiopharm till denna patientgrupp.

#### Kirurgi

Oxycodone/Naloxone ratiopharm rekommenderas inte för preoperativ användning eller postoperativt inom de första 12–24 timmarna. Beroende på typen av operation och dess omfattning, vilken anestesimetod som har valts, annan samtidig medicinering och den enskilda patientens tillstånd, beror den exakta tidpunkten för när den postoperativa behandlingen med Oxycodone/Naloxone ratiopharm kan påbörjas på en noggrann risk/nytta-bedömning för varje enskild patient.

#### Missbruk

Drogmissbrukare avråds bestämt från att missbruka Oxycodone/Naloxone ratiopharm.

Om det missbrukas parenteralt, intranasalt eller oralt av individer som är beroende av opioidagonister, såsom heroin, morfin eller metadon, förväntas Oxycodone/Naloxone ratiopharm ge upphov till märkbara abstinensbesvär – på grund av naloxons antagonistegenskaper på opioidreceptorer – eller intensifiera de abstinenssymtom som redan förekommer (se avsnitt 4.9).

Missbruk i form av parenterala injektioner av depottablettbeståndsdelarna (särskilt talk) kan förväntas leda till lokal vävnadsnekros och lunggranulom eller kan leda till andra allvarliga, potentiellt dödliga oönskade effekter.

#### Effekter på det endokrina systemet

Opioider som oxikodon kan påverka hypotalamus-hypofys-binjure- eller gonad-axeln. Några förändringar som kan ses är en ökning av serumprolaktin och minskningar av plasmakortisol och testosteron. Kliniska symtom kan uppstå från dessa hormonella förändringar.

#### Långtidsbehandling

Då patienter som behandlats med opioider under en längre tid övergår till Oxycodone/Naloxone ratiopharm kan abstinenssymtom eller diarré uppträda till en början. Dessa patienter kräver särskild övervakning.

#### Hyperalgesi

Hyperalgesi som inte svarar på ytterligare dosökning av oxikodon kan förekomma, särskilt vid höga doser. En dosreduktion av oxikodon eller byte till en alternativ opioid kan behövas.

#### Rester i avföringen

Tomma depottablettmatrisen kan observeras i avföringen.

#### Doping

Idrottsutövare måste vara medvetna om att Oxycodone/Naloxone ratiopharm kan ge positivt utslag i "dopingtester". Användning av Oxycodone/Naloxone ratiopharm som dopningsmedel kan utgöra en hälsorisk.

#### Pediatrisk population

Inga studier avseende säkerhet och effekt för depotformulering som innehåller oxikodon och naloxon för barn och ungdomar under 18 år har utförts. Användning av Oxycodone/Naloxone ratiopharm för barn och ungdomar under 18 år rekommenderas därför inte.

#### Hjälppännen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dosenhet, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Samtidig användning av opioider och sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och död på grund av en additiv CNS-depressiv effekt. Dosen och varaktigheten av samtidig användning bör begränsas (se avsnitt 4.4).

Läkemedel som har en CNS-depressiv effekt inkluderar, men begränsas inte till: andra opioider, gabapentinoïder (såsom pregabalin), anxiolytika, hypnotika och sedativa (inklusive bensodiazepiner), antidepressiva medel, antipsykotika, antihistaminer och antiemetika.

Oxycodone/Naloxone ratiopharm ska ges med försiktighet till patienter som behandlas med MAO-hämmare eller som tagit MAO-hämmare under de senaste två veckorna.

Samtidig administrering av oxikodon och serotonerga medel, såsom selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) eller serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI), kan orsaka serotoninotoxicitet (serotonergt syndrom). Symtom på serotonergt syndrom kan innefatta förändrat mentalt tillstånd (t.ex. agitation, hallucinationer, koma), autonom instabilitet (t.ex. takykardi, labilt blodtryck, hypertermi), neuromuskulära rubbningar (t.ex. hyperreflexi, inkoordination, stelhet) och/eller gastrointestinala symtom (t.ex. illamående, kräkningar, diarré). Oxikodon ska användas med försiktighet och dossänkning kan behövas hos patienter som använder dessa läkemedel.

Alkohol kan förstärka de farmakodynamiska effekterna hos Oxycodone/Naloxone ratiopharm; samtidig användning skall undvikas.

Kliniskt relevanta förändringar av INR-värdet (International Normalized Ratio eller Quick-värdet) i båda riktningarna har observerats hos enskilda individer om oxikodon och kumarinantikoagulantia används samtidigt.

Oxikodon metaboliseras huvudsakligen av CYP3A4 med bidrag av CYP2D6 (se avsnitt 5.2). Aktiviteterna av dessa enzym kan hämmas eller induceras av olika läkemedel eller kosttillskott som administreras samtidigt. Oxycodone/Naloxone ratiopharm-doserna kan därför behöva justeras.

CYP3A4-hämmare, såsom makrolidantibiotika (t.ex. klaritromycin, erytromycin, och telitromycin), azol-antisvampmedel (t.ex. ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, och posaconazol) proteashämmare (t.ex. ritonavir, indinavir, nelfinavir och sakvinavir), cimetidin och grapefruktjuice kan orsaka ett minskat clearance av oxikodon vilket skulle kunna leda till en ökning av plasmakoncentrationen av oxikodon. Därför kan en minskning av Oxycodone/Naloxone ratiopharm-dosen vara lämplig och återtitrering nödvändigt.

CYP3A4-inducerare, såsom rifampicin, karbamazepin, fenytoin och johannesört kan inducera metabolismen av oxikodon och orsaka ett ökat clearance av läkemedlet vilket leder till en minskning av oxikodons plasmakoncentration. Därför bör försiktighet iakttas och ytterligare titrering kan behövas för att uppnå adekvat symptomkontroll.

Teoretiskt kan läkemedel som hämmar CYP2D6-aktivitet, såsom paroxetin, fluoxetin och kinidin, orsaka minskat clearence av oxikodon vilket kan leda till en ökad plasmakoncentration av oxikodon. Samtidig administrering med hämmare av CYP2D6 har emellertid resulterat i endast obetydlig inverkan på oxikodons elimination och inget inflytande på de farmakodynamiska effekterna av oxikodon.

*In vitro*-metabolismstudier tyder på att inga kliniskt relevanta interaktioner kan förväntas mellan oxikodon och naloxon. Sannolikheten för kliniskt relevanta interaktioner mellan paracetamol, acetylsalicylsyra eller naltrexon och kombinationen av oxikodon och naloxon i terapeutiska koncentrationer är minimal.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Graviditet

Det finns inga adekvata data från behandling med oxikodon/naloxon av gravida kvinnor och under förlossning. Begränsade data om användning av oxikodon under graviditet hos människor visar ingen ökad risk för medfödda missbildningar. För naloxon finns otillräckliga kliniska data om exponerade graviditeter. Kvinnors systemiska exponering för naloxon efter användning av oxikodon/naloxon är relativt låg (se avsnitt 5.2).

Både oxikodon och naloxon passerar över i placenta. Inga djurstudier har utförts med kombinationen av oxikodon och naloxon (se avsnitt 5.3). Djurstudier med oxikodon eller naloxon som administreras som enda läkemedel har inte visat sig ha teratogena eller embryotoxiska effekter.

Långvarig administrering av oxikodon under graviditet kan leda till abstinenssymtom hos det nyfödda barnet. Vid administrering under förlossning kan oxikodon framkalla andningsdepression hos det nyfödda barnet.

Oxycodone/Naloxone ratiopharm bör endast användas under graviditet om nyttan uppväger de eventuella riskerna för det ofödda eller nyfödda barnet.

##### Amning

Oxikodon passerar över i bröstmjölk. Ett förhållande för mjölk-/plasmakoncentrationen på 3,4:1 har uppmätts, och det är därför möjligt att oxikodon påverkar barnet som ammas. Det är inte känt om även naloxon passerar över i bröstmjölk. De systemiska nivåerna av naloxon efter användning av oxikodon/naloxon är emellertid mycket låga (se avsnitt 5.2).

Risk för det ammande barnet kan inte uteslutas framför allt efter intag av upprepade doser oxikodon/naloxon hos den ammande modern.

Amningen bör avbrytas under behandling med Oxycodone/Naloxone ratiopharm.

##### Fertilitet

Det finns inga data vad gäller fertilitet.

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Oxikodon/naloxon har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Detta gäller särskilt i början av behandlingen med oxikodon/naloxon, efter en dosökning eller vid byte från annan opioid behandling och om oxikodon/naloxon kombineras med andra CNS-depressiva medel. Patienter som är stabila på en särskild dosering behöver inte nödvändigtvis begränsas. Patienten bör därför rådfråga sin läkare om huruvida det är tillåtet att framföra fordon och använda maskiner.

Patienter som behandlas med Oxycodone/Naloxone ratiopharm och uppvisar somnolens och/eller plötsliga sömnattacker måste informeras om att avstå från bilkörsning eller aktiviteter vid vilka sänkt medvetandegrad kan utsätta dem själva eller andra för risk för allvarlig skada eller död (t.ex. användning av maskiner) tills sådana upprepade episoder och somnolens har upphört (se även avsnitt 4.4 och 4.5).

#### **4.8 Biverkningar**

Biverkningarna presenteras i tre olika grupper: biverkningar vid vård av smärta, ytterligare kända biverkningar orsakade av det verksamma ämnet oxikodonhydroklorid samt biverkningar rapporterade vid vård av restless legs-syndrom.

Följande frekvenser utgör grunden för bedömningen av biverkningar:

Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ )

Vanliga ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ )

Mindre vanliga ( $\geq 1/1\,000$  till  $< 1/100$ )

Sällsynta ( $\geq 1/10\,000$  till  $< 1/1\,000$ )

Mycket sällsynta ( $< 1/10,000$ )

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

#### Biverkningar vid vård av smärta

Klassificering av organsystem <b>MedDRA</b>	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
<i>Immunsystemet</i>		Överkänslighet		
<i>Metabolism och nutrition</i>	Minskad aptit till aptitförlust			
<i>Psykiska störningar</i>	Sömlöshet	Onormalt tänkande Oro Förvirrat tillstånd Depression Minskad libido Nervositet Rastlöshet	Läkemedels- beroende (se avsnitt 4.4)	Eufori Hallucination Mardrömmar Aggressivitet
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Yrsel Huvudvärk Somnolens	Krampfall <sup>1</sup> Uppmärksamhets- störning Dysgeusi Talstörningar Synkope Tremor Letargi		Parestesier Sedering Sömnapsyndrom (se avsnitt 4.4)
<i>Ögon</i>		Synnedsättning		
<i>Öron och balansorgan</i>	Vertigo			
<i>Hjärtat</i>		<i>Angina pectoris</i> <sup>2</sup> Palpitationer	Takykardi	
<i>Blodkärl</i>	Blodvallning	Blodtrycksfall Blodtrycksökning		
<i>Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum</i>		Dyspné Rinorré Hosta	Gäspningar	Andnings- depression
<i>Magtarmkanalen</i>	Buksmärta Förstopning Diarré Muntorrhett Dyspepsi	Abdominell distension	Tandproblem	Erukation

Klassificering av organsystem <b>MedDRA</b>	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
	Kräkning Illumående Flatulens			
<i>Lever och gallvägar</i>		Förhöjda leverenzymar Gallkolik		
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Pruritus Hud- reaktioner Hyperhidros			
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>		Muskelspasmer Muskelryckningar Myalgi		
<i>Njurar och urinvägar</i>		Urinträngningar		Urinretention
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>				Erekts- störningar
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	Asteni Trötthet	Bröstsmärta Frossa Abstinenssyndrom Olustkänsla Smärta Perifert ödem Törst		
<i>Undersökningar</i>		Viktminskning	Viktökning	
<i>Skador, förgiftningar och behandlings- komplikationer</i>		Olycksrelaterade skador		

<sup>1</sup>särskilt hos personer med epilepsisjukdom eller predisposition för krampanfall

<sup>2</sup>särskilt hos patienter som tidigare har lidit av kranskärlssjukdom

För den aktiva substansen oxikodonhydroklorid är följande tillkommande biverkningar kända:

På grund av dess farmakologiska egenskaper kan oxikodonhydroklorid orsaka andningsdepression, mios, bronkial spasm och spasmer i den glatta muskulaturen liksom undertrycka hostreflexen.

Klassificering av organsystem <b>MedDRA</b>	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
<i>Infektioner och infestationer</i>			<i>Herpes simplex</i>	
<i>Immunsystemet</i>				Anafylaktiska reaktioner
<i>Metabolism och nutrition</i>		Dehydrering	Ökad aptit	
<i>Psykiska störningar</i>	Humör- och personlighets- förändringar Minskad aktivitet Psykomotorisk hyperaktivitet	Agitation Perceptions- störningar (t.ex. overklighets- känsla)		

Klassificering av organsystem <b>MedDRA</b>	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>		Nedsatt koncentrationsförmåga Migrän Hypertoni Ofrivilliga muskelsammandragningar Hypestesi Onormal koordination		Hyperalgesi
<i>Öron och balansomg</i>		Hörselhedsättning		
<i>Blodkärl</i>		Vasodilatation		
<i>Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum</i>		Dysfoni		
<i>Magtarmkanalen</i>	Hicka	Dysfagi Ileus Munsår Stomatit	Melena Blödande tandkött	Karies
<i>Lever och gallvägar</i>				Kolestas
<i>Hud och subkutan vävnad</i>		Torr hud	Urtikaria	
<i>Njurar och urinvägar</i>	Dysuri			
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>		Hypogonadism		Amenorré
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>		Ödem Läkemedels-tolerans		Neonatalt abstinenssyndrom

#### Biverkningar i samband med restless legs-syndrom

I tabellen nedan listas biverkningar, som har konstaterats med kombinationspreparatet oxikodonhydroklorid och naloxonhydroklorid i en 12-veckor lång randomiserad placebokontrollerad klinisk studie med 150 patienter, som fick kombinationen oxikodon och naloxon samt 154 patienter som fick placebo.

Dygnsdoserna för oxikodonhydroklorid/naloxonhydroklorid var 10 mg/5 mg - 80 mg/40 mg. Biverkningar som relaterats till dessa tablettter vid smärtbehandling och som inte observerats i RLS-studiepopulationen har lagts till under ingen känd frekvens.

Klassificering av organsystem <b>MedDRA</b>	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
<i>Immunsystemet</i>				Överkänslighet
<i>Metabolism och nutrition</i>		Minskad appetit till appetförlust		

<i>Psykiska störningar</i>		Sömnlöshet Depression	Minskad libido, anfall av att plötsligt somna	Onormalt tänkande Oro Förvirrat tillstånd Nervositet Rastlöshet Eufori Hallucination Mardrömmar Läkemedelsberoende Aggressivitet
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Huvudvärk Somnolens	Yrsel Uppmärksam- hetsstörning Tremor Parestesier	Dysgeusi	Krampanfall <sup>1</sup> Sedering Talstörningar Synkope Letargi
<i>Ögon</i>		Synnedsättning		
<i>Öron och balansorgan</i>		Vertigo		
<i>Hjärtat</i>				<i>Angina pectoris</i> <sup>2</sup> , Palpitationer Takykardi
<i>Blodkärl</i>		Blodvallning Blodtrycksfall Blodtrycks- ökning		
<i>Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum</i>			Dyspné	Hosta Rinorré Andningsdepression Gäsplingar
<i>Magtarmkanalen</i>	Förstopning Illamående	Buksmärta Muntorrhet Kräkning	Flatulens	Abdominell distension Diarré Dyspepsi Erukation Tandproblem
<i>Lever och gallvägar</i>		Förhöjda leverenzymen <sup>3</sup>		Gallkolik
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Hyperhidros	Pruritus Hudreaktioner		
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>				Muskelspasmer Muskelryckningar Myalgi
<i>Njurar och urinvägar</i>				Urinträning Urinretention
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>			Erektions- störningar	
<i>Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället</i>	Trötthet	Bröstsmärta Frossa Törst Smärta	Abstimens- syndrom Perifert ödem	Olustkänsla Asteni
<i>Undersökningar</i>				Viktminskning Viktökning
<i>Skador och förgiftningar</i>			Olycksrelate- rade skador	

<sup>1</sup>särskilt hos personer med epilepsisjukdom eller predisposition för krampanfall

<sup>2</sup>särskilt hos patienter som tidigare har lidit av kranskärlssjukdom

<sup>3</sup>förhöjt ALAT-värde, förhöjt GGT-värde

## **Rapportering av misstänkta biverkningar**

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdosering**

### Symtom vid intoxikation

Beroende på patientens historik kan en överdos av Oxycodone/Naloxone ratiopharm yttra sig genom symptom som antingen utlöses av oxikodon (opioidreceptoragonist) eller naloxon (opioidreceptorantagonist).

Symtom vid överdosering med oxikodon omfattar mios, andningsdepression, nedslitt vakenhet som fördjupas till medvetlöshet, muskelhypoton, bradykardi samt hypotension. Koma, icke-kardiogent lungödem och cirkulationssvikt kan inträffa i allvarligare fall och kan ha dödlig utgång.

Symtom på enbart en överdosering med naloxon är osannolikt.

### Behandling av intoxikation

Abstinenssymtom på grund av en överdosering med naloxon ska behandlas symptomatiskt i en miljö med noggrann övervakning.

Kliniska symptom som tyder på en överdosering med oxikodon kan behandlas genom administrering av opioidantagonister (t.ex. 0,4–2 mg naloxonhydroklorid intravenöst). Administreringen ska upprepas med 2–3 minuter intervall, i den mån det finns ett kliniskt behov för detta. Det är också möjligt att ge en infusion med 2 mg naloxonhydroklorid i 500 ml 0,9 % natriumklorid eller 5 % dextros (0,004 mg/ml naloxon). Infusionen ska ske vid en hastighet som är anpassad till de tidigare administrerade bolusdoserna och patientens respons.

Ventrikelsköljning kan övervägas.

Understödjande åtgärder (konstgjord andning, syretillförsel, vasopressorer och vätskeinfusioner) bör vid behov vidtas för att behandla den cirkulationschock som hör samman med en överdosering.

Hjärtstillestånd eller arytmier kan kräva hjärtmassage eller defibrillering. Konstgjord andning ska ges om det behövs. Vätske- och elektrolytmetabolismen ska upprätthållas.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Nervsystemet; Analgetika; Opioider; Naturliga opiumalkaloider; ATC-kod; N02AA55

### Verkningsmekanism

Oxikodon och naloxon har en affinitet för kappa-, my- och delta-opioidreceptorer i hjärnan, ryggmärgen och perifera organ (t.ex. tarmarna). Oxikodon agerar som en opioidreceptoragonist vid dessa receptorer och binder till de endogena opioidreceptornerna i det centrala nervsystemet. Naloxon är å andra sidan en ren antagonist som verkar på alla typer av opioidreceptorer.

### Farmakodynamiska effekter

Till följd av den uttalade första-passage-metabolismen, är naloxons biotillgänglighet vid oral administrering < 3 %. Av detta skäl är en kliniskt relevant systemisk effekt osannolik.

### Klinisk effekt och säkerhet

För opioideffekter på det endokrina systemet, se avsnitt 4.4.

Prekliniska studier visar olika effekter av naturliga opioider på immunsystemets beståndsdelar. Den kliniska signifikansen för dessa resultat är inte känd. Det är inte känt om oxikodon, en halvsyntetisk opioid, har liknande effekter på immunsystemet som naturliga opiater.

### Restless legs-syndrom (RLS)

I en 12 veckors dubbeldubbelblind effektstudie behandlades 150 patienter med svårt till mycket svårt idiopatiskt restless legs-syndrom vid randomisering med oxikodonhydroklorid/naloxonhydroklorid. Svårt restless legs-syndrom definieras som IRLS poäng mellan 21 och 30, och mycket svårt tillstånd som IRLS poäng mellan 31 och 40. Patienterna visade en kliniskt relevant och statistiskt signifikant förbättring av medelvärdet för IRLS poäng jämfört med placebo under hela behandlingsperioden, med en minskning av medelvärdet för IRLS på 5,9 poäng, jämfört med placebo vid vecka 12 (om man antar att de patienter som avbröt studien hade en liknande effekt som de patienter i placebogruppen som fullbordade studien, vilket representerar en mycket konservativ hållning). Effekt kunde visas från så tidigt som vecka 1 av behandlingen. Liknande resultat visades för förbättring av RLS-symtomens svårighetsgrad (mätt med RLS-6-Rating Scale), livskvalitet (mätt med en QoL-RLS enkät), sömnkvalitet (mätt med MOS sömnskala), och för andelen som förbättrades i IRLS poäng. Inget fall av konfirmerad symptomförstärkning (augmentation) observerades under studien.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Oxikodonhydroklorid

#### *Absorption*

Oxikodon har hög absolut biologisk tillgänglighet på upp till 87 % efter oral administrering.

#### *Distribution*

Oxikodon sprids efter absorption i hela kroppen. Cirka 45 % binds till plasmaprotein. Oxikodon passerar placenta och kan upptäckas i bröstmjölk.

#### *Metabolism*

Oxikodon metaboliseras i tarmen och levern till noroxikodon, oximorfon och olika glukuronidkonjugat. Noroxikodon, oximorfon och noroximorfon produceras av cytochrom P450-systemet. Kinidin reducerar produktionen av oximorfon hos människa utan att signifikant påverka farmakodynamiken av oxikodon. Metaboliternas bidrag till farmakodynamikens helhet är ej signifikant.

#### *Eliminering*

Oxikodon och dess metaboliter utsöndras både i urin och i faeces.

### Naloxonhydroklorid

#### *Absorption*

Vid oral administrering har naloxon en mycket låg systemisk tillgänglighet, < 3 %.

#### *Distribution*

Naloxon passerar placenta. Det är inte känt om naloxon även passerar över i bröstmjölk.

#### *Metabolism och eliminering*

Efter parenteral administrering är plasmahalveringstiden cirka en timme. Verkningsstiden beror på dosen och administreringsvägen, varvid intramuskulär injektion ger en mer långvarig effekt än intravenösa doser. Naloxon metaboliseras i levern och utsöndras i urinen. De viktigaste metaboliterna är naloxonglukuronid, 6-beta-naloxol och dess glukuronid.

## Kombinationen oxikodonhydroklorid/naloxonhydroklorid (Oxycodone/Naloxone ratiopharm)

### Farmakokinetiska/farmakodynamiska förhållanden

De farmakokinetiska egenskaperna för oxikodon från Oxycodone/Naloxone ratiopharm är jämförbara med dem från oxikodonhydrokloriddepottablettar som administreras tillsammans med naloxonhydrokloriddepottablettar.

Alla styrkorna har dosproportionalitet.

Efter oral administrering av oxikodon/naloxon i maximal dos till friska frivilliga är plasmakoncentrationerna av naloxon så låga att det inte är möjligt att utföra någon farmakokinetisk analys. För att utföra en farmakokinetisk analys används naloxon-3-glukuronid som surrogatmarkör, eftersom dess plasmakoncentration är tillräckligt hög för att mätas.

Efter intag av fetrik frukost ökade biotillgängligheten och  $C_{max}$  för oxikodon med i genomsnitt 16 % och 30 % jämfört med administrering vid fasta. Detta bedömdes vara kliniskt irrelevant. Därför kan oxikodon/naloxon tas med eller utan mat (se avsnitt 4.2).

*In vitro*-studier av läkemedelsmetabolismen har visat att förekomsten av kliniskt relevanta interaktioner som omfattar Oxycodone/Naloxone ratiopharm är osannolika.

### Äldre patienter

#### *Oxikodon*

$AUC_{\tau}$  för oxikodon ökade i genomsnitt till 118 % (90 % konfidensintervall (KI): 103, 135) hos äldre i jämförelse med yngre frivilliga.  $C_{max}$  för oxikodon ökade i genomsnitt till 114 % (90 % KI: 102, 127).  $C_{min}$  för oxikodon ökade i genomsnitt till 128 % (90 % KI: 107, 152).

#### *Naloxon*

$AUC_{\tau}$  för naloxon ökade i genomsnitt till 182 % (90 % KI: 123, 270) hos äldre i jämförelse med yngre frivilliga.  $C_{max}$  för naloxon ökade i genomsnitt till 173 % (90 % KI: 107, 280).  $C_{min}$  för naloxon ökade i genomsnitt till 317 % (90 % KI: 142, 708).

#### *Naloxon-3-glukuronid*

$AUC_{\tau}$  för naloxon-3-glukuronid ökade i genomsnitt till 128 % (90 % KI: 113, 147), hos äldre i jämförelse med hos yngre frivilliga.  $C_{max}$  för naloxon-3-glukuronid ökade i genomsnitt till 127 % (90 % KI: 112, 144).  $C_{min}$  för naloxon-3-glukuronid ökade i genomsnitt till 125 % (90 % KI: 105, 148).

### Patienter med nedsatt leverfunktion

#### *Oxikodon*

För oxikodon ökade  $AUC_{INF}$  i genomsnitt till 143 % (90 % KI: 111, 184), 319 % (90 % KI: 248, 411) och 310 % (90 % KI: 241, 398) för patienter med lindrigt, måttligt respektive allvarligt nedsatt leverfunktion jämfört med friska försökspersoner. För oxikodon ökade  $C_{max}$  i genomsnitt till 120 % (90 % KI: 99, 144), 201 % (90 % KI: 166, 242) och 191 % (90 % KI: 158, 231) för patienter med lindrigt, måttligt respektive allvarligt nedsatt leverfunktion jämfört med friska försökspersoner. För oxikodon ökade  $t_{1/2Z}$  i genomsnitt till 108 % (90 % KI: 70, 146), 176 % (90 % KI: 138, 215) och 183 % (90 % KI: 145, 221) för patienter med lindrigt, måttligt respektive allvarligt nedsatt leverfunktion jämfört med friska försökspersoner.

#### *Naloxon*

För naloxon ökade  $AUC_{\tau}$  i genomsnitt till 411 % (90 % KI: 152, 1 112), 11 518 % (90 % KI: 4 259, 31 149) och 10 666 % (90 % KI: 3 944, 28 847) för patienter med lindrigt, måttligt respektive allvarligt nedsatt leverfunktion jämfört med friska försökspersoner. För naloxon ökade  $C_{max}$  i genomsnitt till 193 % (90 % KI: 115, 324), 5 292 % (90 % KI: 3 148, 8 896) och 5 252 % (90 % KI: 3 124, 8 830) för patienter med lindrigt, måttligt respektive allvarligt nedsatt leverfunktion jämfört med friska försökspersoner. På grund av att det inte fanns tillräckligt med data tillgängliga har  $t_{1/2Z}$  och

motsvarande AUC<sub>INF</sub> inte beräknats för naloxon. Jämförelserna av biotillgängligheten för naloxon är därför baserade på AUC<sub>t</sub>-värdena.

#### *Naloxon-3-glukuronid*

För naloxon-3-glukuronid ökade AUC<sub>INF</sub> i genomsnitt till 157 % (90 % KI: 89, 279), 128 % (90 % KI: 72, 227) och 125 % (90 % KI: 71, 222) för patienter med lindrigt, måttligt respektive allvarligt nedsatt leverfunktion jämfört med friska försökspersoner. För naloxon-3-glukuronid ökade C<sub>max</sub> i genomsnitt till 141 % (90 % KI: 100, 197), 118 % (90 % KI: 84, 166) och minskade till 98 % (90 % KI: 70, 137) för patienter med lindrigt, måttligt respektive allvarligt nedsatt leverfunktion jämfört med friska försökspersoner. För naloxon-3-glukuronid ökade t<sub>1/2Z</sub> i genomsnitt till 117 % (90 % KI: 72, 161), minskade till 77 % (90 % KI: 32, 121) och minskade till 94 % (90 % KI: 49, 139) för patienter med lindrigt, måttligt respektive allvarligt nedsatt leverfunktion jämfört med friska försökspersoner.

#### Patienter med nedsatt njurfunktion

##### *Oxikodon*

För oxikodon ökade AUC<sub>INF</sub> i genomsnitt till 153 % (90 % KI: 130, 182), 166 % (90 % KI: 140, 196) och 224 % (90 % KI: 190, 266) för patienter med lindrigt, måttligt respektive allvarligt nedsatt njurfunktion jämfört med friska försökspersoner. För oxikodon ökade C<sub>max</sub> i genomsnitt till 110 % (90 % KI: 94, 129), 135 % (90 % KI: 115, 159) och 167 % (90 % KI: 142, 196) för patienter med lindrigt, måttligt respektive allvarligt nedsatt njurfunktion jämfört med friska försökspersoner. För oxikodon ökade t<sub>1/2Z</sub> i genomsnitt till 149 %, 123 % och 142 % för patienter med lindrigt, måttligt respektive allvarligt nedsatt njurfunktion jämfört med friska försökspersoner.

##### *Naloxon*

För naloxon ökade AUC<sub>t</sub> i genomsnitt till 2 850 % (90 % KI: 369, 22 042), 3 910 % (90 % KI: 506, 30 243) och 7 612 % (90 % KI: 984, 58 871) för patienter med lindrigt, måttligt respektive allvarligt nedsatt njurfunktion jämfört med friska försökspersoner. För naloxon ökade C<sub>max</sub> i genomsnitt till 1 076 % (90 % KI: 154, 7 502), 858 % (90 % KI: 123, 5 981) och 1 675 % (90 % KI: 240, 11 676) för patienter med lindrigt, måttligt respektive allvarligt nedsatt njurfunktion jämfört med friska försökspersoner. På grund av att det inte fanns tillräckligt med data tillgängliga har t<sub>1/2Z</sub> och motsvarande AUC<sub>INF</sub> inte beräknats för naloxon. Jämförelserna av biotillgängligheten för naloxon är därför baserade på AUC<sub>t</sub>-värdena. Kvoterna kan ha påverkats av att det inte gick att fullständigt karakterisera naloxonplasmaprofilerna för de friska försökspersonerna.

#### *Naloxon-3-glukuronid*

För naloxon-3-glukuronid ökade AUC<sub>INF</sub> i genomsnitt till 220 % (90 % KI: 148, 327), 370 % (90 % KI: 249, 550) och 525 % (90 % KI: 354, 781) för patienter med lindrigt, måttligt respektive allvarligt nedsatt njurfunktion jämfört med friska försökspersoner. För naloxon-3-glukuronid ökade C<sub>max</sub> i genomsnitt till 148 % (90 % KI: 110, 197), 202 % (90 % KI: 151, 271) och 239 % (90 % KI: 179, 320) för patienter med lindrigt, måttligt respektive allvarligt nedsatt njurfunktion jämfört med friska försökspersoner. För naloxon-3-glukuronid fanns det i genomsnitt inte någon signifikant skillnad för t<sub>1/2Z</sub> mellan patienter med nedsatt njurfunktion och friska försökspersoner.

#### *Missbruk*

För att inte skada tabletternas förmåga till förlängd frisättning får Oxycodone/Naloxone ratiopharm inte söndras, krossas eller tuggas, eftersom detta kan leda till en snabbare frisättning av de aktiva substanserna. Naloxon har därutöver en längsammare elimineringshastighet då det administreras intranasalt. Bägge egenskaperna innebär att missbruk av Oxycodone/Naloxone ratiopharm inte kommer att ha den avsedda effekten. Hos oxikodonberoende råttor ledde intravenös administrering av oxikodonhydroklorid/naloxonhydroklorid i förhållandet 2:1 till abstinenssymtom.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Det finns inga data från studier av reproduktionstoxicitet för kombinationen av oxikodon och naloxon. Studier med de enskilda komponenterna visade att oxikodon inte påverkade fertiliteten och den tidiga embryologiska utvecklingen hos råttor av han- och honkön i doser på upp till 8 mg/kg kroppsvikt och att det inte framkallade missbildningar hos råttor i doser på upp till 8 mg/kg och hos kaniner i doser på

125 mg/kg kroppsvikt. När enskilda foster hos kaniner användes i statistisk utvärdering observerades emellertid en dosrelaterad ökning av avvikelse i utvecklingen (en ökad frekvens av 27 presakrala kotor, extra revbenspar). När dessa parametrar utvärderades statistiskt med användning av kullar ökades bara frekvensen av 27 presakrala kotor och bara i gruppen med 125 mg/kg, en dosnivå som ledde till allvarliga farmakotoxiska effekter hos de dräktiga djuren. I en studie av pre- och postnatal utveckling hos råttor var kroppsvikten hos F1-avkomman lägre vid 6 mg/kg/dag jämfört med kroppsvikten i kontrollgruppen vid doser som minskade moderns vikt och födointag (NOAEL 2 mg/kg kroppsvikt). Några effekter observerades varken på parametrar för fysiologisk, reflexologisk eller sensorisk utveckling eller på beteende- och reproduktionsindex. Standardstudierna av oral reproduktionotoxicitet med naloxon visar att naloxon inte var teratogen och/eller embryo-/fetotoxiskt vid höga orala doser och inte påverkar den perinatala/postnatale utvecklingen. Vid mycket höga doser (800 mg/kg/dag) gav naloxon ett ökat antal dödsfall bland hundvalpar under tiden omedelbart efter födseln vid doser som vållade signifikant toxicitet hos råttmödrar (t.ex. viktminskning och kramper). Hos överlevade hundvalpar observerades emellertid inga effekter på utvecklingen eller beteendet.

Långtidsstudier av karcinogeniciteten hos en kombination av oxikodon/naloxon eller hos oxikodon som en enskild enhet har inte utförts. För naloxon har en 24-månaders oral karcinogenitetsstudie utförts på råttor med naloxondosser upp till 100 mg/kg/dag. Resultaten visar att naloxon inte är karcinogen under dessa betingelser.

Oxikodon och naloxon uppvisar som enskilda enheter en klastogen potential i *in vitro*-analyser. Inga liknande effekter har emellertid observerats under *in vivo*-betingelser, inte ens vid toxiska doser. Resultaten visar att den mutagena risken av oxikodon/naloxon för människor vid terapeutiska koncentrationer kan uteslutas med adekvat säkerhet.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpmän

#### Tablettkärna:

Polyvinylacetat

Povidon

Natriumlaurilsulfat

Kolloidal vattenfri kiseldioxid

Mikrokristallin cellulosa

Magnesiumstearat

#### Tablettdragering:

Polyvinylalkohol

Titandioxid (E171)

Makrogol

Talk

Röd järnoxid (E172)

### 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

### 6.3 Hållbarhet

3 år

### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Burkar: Förvaras vid högst 30 °C.

Blister: Förvaras vid högst 25 °C.

## **6.5 Förpacknings typ och inne håll**

### Blister

Barnskyddande blister av aluminium/PVC/PE/PVDC

Barnskyddande perforerade endosblister av aluminium/PVC/PE/PVDC

### Burkar

Vita HDPE-burkar med vita, barnskyddande polypropenlock med säkerhetsförsägling.

### Förpackningsstorlekar

Blister: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 eller 100 depottabletter

Endosblister: 10x1, 14x1, 20x1, 28x1, 30x1, 50x1, 56x1, 60x1, 90x1, 98x1 eller 100x1 depottabletter

Burk: 50, 100, 200 eller 250 depottabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

ratiopharm GmbH

Graf-Arco-Straße 3

89079 Ulm

Tyskland

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

32837

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 09.05.2016

Datum för den senaste förnyelsen: 02.12.2020

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

6.10.2022