

## 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 naloksonihydrokloridihydraatin 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. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Vaikea kipu, joka on asianmukaisesti hallittavissa vain opioidikipulääkkeiden avulla.

Oxycodone/Naloxone ratiopharm on tarkoitettu aikuisten hoitoon.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

##### Kivunlievitys

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

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

##### Aikuiset

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

Valmisteesta on saatavilla miedompia vahvuuksia, 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 munuaistoiminta tai lievä maksan vajaatoiminta. Potilaille, jotka tarvitsevat suurehkoja annoksia Oxycodone/Naloxone ratiopharm -lääkettä, 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 lyhytvaikutteisia 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 oksikodoni- ja naloksonihydrokloridia, kunnes vakaa annos saavutetaan. Tavoitteena on saavuttaa potilaskohtainen, kahdesti vuorokaudessa otettava annos, jolla voidaan ylläpitää riittävää kivunlievitystä, sekä pitää lisälääkkeen käyttö 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 mukaisesti potilaskohtaisen kiputilanteen mukaan. Yleisesti ottaen tulee käyttää pienintä analgeettisesti tehokasta annosta.

Muuta kuin syöpäkipua hoidettaessa enintään 40 mg:n/20 mg:n vuorokausiannos oksikodoni- 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 vahvuuksina.

### **Kivunlievitys**

#### **Iäkkäät potilaat**

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

#### **Maksan vajaatoiminta**

Eräissä kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, että sekä oksikodonin että naloksonin pitoisuudet plasmassa ovat maksan vajaatoimintapotilailla tavallista suuremmat. Naloksonipitoisuudet muuttuivat suuremmissa 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**

Eräissä kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, että sekä oksikodonin että naloksonin pitoisuudet plasmassa ovat munuaisten vajaatoimintapotilailla tavallista suuremmat (ks. kohta 5.2). Naloksonipitoisuudet muuttuivat suuremmissa määrin kuin oksikodonipitoisuudet. Suhteellisen suuren naloksonialtistuksen kliinistä merkitystä munuaisten vajaatoimintapotilailla ei toistaiseksi

tunnetta. 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 määrätyn annostuksen mukaisesti säännöllisesti, kahdesti vuorokaudessa.

Depottabletit voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa riittävän nestemäärän 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 pidempään kuin on ehdottoman välttämätöntä. Jos pitkäaikainen 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).

### **4.3 Vasta-aiheet**

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

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

#### Hengityslama

Huomattavin opioidien liialliseen käyttöön liittyvä riski on hengityslama.

Varovaisuutta on noudatettava, jos Oxycodone/Naloxone ratiopharm -valmistetta annetaan iäkkäille tai heikkokuntoisille potilaille tai potilaille, joilla on opioidien aiheuttama paralyyttinen ileus, vaikeasti heikentynyt hengitystoiminta, uniapnea, myksedeema, hypotyreoosi, Addisonin tauti (lisämunuaiskuoren vajaatoiminta), toksinen psykoosi, sappikivitauti, eturauhasen liikakasvu, alkoholismi, delirium tremens, haimatulehdus, hypotensio, hypertensio, anamneesissa sydän- tai verisuonisairaus, pään vamma (aivopaineen suurenemisen riskin vuoksi), jokin epileptinen häiriö tai taipumusta kouristuksiin

Varovaisuutta on noudatettava potilailla, jotka käyttävät MAO:n estäjiä tai keskushermostoa lamaavia lääkkeitä.

*Sedatiivisten lääkkeiden kuten bentsodiatsepiinien tai bentsodiatsepiinien kaltaisten lääkkeiden samanaikaiseen käyttöön liittyvät riskit*

Opioidien, mukaan lukien oksikodoni hydrokloridin, , samanaikainen käyttö sedatiivisten lääkkeiden kuten bentsodiatsepiinien tai bentsodiatsepiinien kaltaisten lääkkeiden kanssa, saattaa johtaa sedaatioon, hengityslamaan, koomaan ja kuolemaan. Näiden riskien vuoksi sedatiivisia lääkkeitä voidaan määrätä samanaikaisesti vain sellaisille potilaille, joille muut hoitovaihtoehdot eivät sovi. Jos potilaalle päätetään määrätä Oxycodone/Naloxone ratiopharm -valmistetta samanaikaisesti sedatiivisten lääkkeiden kanssa, on määrättävä pienin tehoava annos ja hoidon on oltava mahdollisimman lyhytkestoinen (ks. myös yleiset annossuositukset kohdassa 4.2). 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).

#### 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 kliininen 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.

#### Pitkäaikainen hoito

Jos potilas on jo saanut pitkäaikaista opioidihoitoa, siirtyminen Oxycodone/Naloxone ratiopharm -hoitoon voi aiheuttaa aluksi vieroitusoireita. Näillä potilailla erityinen seuranta voi olla tarpeen.

Oxycodone/Naloxone ratiopharm ei sovi vieroitusoireiden hoitoon

Pitkäaikaishoidossa potilaalle voi kehittyä toleranssi, ja toivotun vaikutuksen ylläpitoon voidaan tarvita yhä suurempia annoksia. Oxycodone/Naloxone ratiopharm -valmisteen pitkäaikaiskäyttö voi aiheuttaa fyysistä 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).

#### Psyykkinen riippuvuus

Opioidikipuläläkkeet, 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 väärinkäyttöprofiili 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 oksikodoniannoksen imeytymiseen (ks. kohta 4.9).

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.

#### Pediatriset potilaat

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

## Syöpä

Kliinistä kokemusta ei ole potilaista, joilla on peritoneaalinen karsinomatoosi tai pitkälle edennyt ruoansulatuselimistön tai lantion alueen syöpä, johon liittyy suoliston ahtautumista ja subokklusiota. 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 opioididiagonisteista kuten heroiinista, morfiinista tai metadonista riippuvainen henkilö väärinkäyttää oksikodoni-/naloksonivalmistetta parenteraalisesti, nenään tai suun kautta, oksikodoni/naloksoni aiheuttaa todennäköisesti voimakkaita vieroitusoireita (naloksonin opioidireseptoreihin kohdistuvien antagonististen vaikutusten vuoksi) tai pahentaa henkilöllä entuudestaan olevia vieroitusoireita (ks. kohta 4.9).

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

## Vaikutukset endokriiniseen järjestelmään

Opioidit saattavat vaikuttaa hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisakseliin tai hypotalamus-aivolisäkesukurauhasakseliin. Havaittuja muutoksia ovat mm. seerumin prolaktiinipitoisuuksien suureneminen ja plasman kortisoli- ja testosteronipitoisuuksien pieneneminen. Nämä hormonaaliset muutokset saattavat aiheuttaa kliinisiä oireita.

## Doping

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

## Natrium

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 bentsodiatsepiinien ja muiden bentsodiatsepiinien kaltaisten lääkkeiden kanssa voi johtaa sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman riskin suurenemiseen johtuen keskushermostoa 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, rauhoittavat aineet, hypnootit ja sedatiiviset lääkkeet (mukaan lukien bentsodiatsepiinit), masennuslääkkeet, psykoosilääkkeet, antihistamiinit ja pahoinvointilääkkeet. Alkoholi voi tehostaa Oxycodone/Naloxone ratiopharm -valmisteen farmakodynaamisia vaikutuksia, joten samanaikaista käyttöä on vältettävä.

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

Oksikodoni metaboloituu 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, posakonatsoli), proteaasin estäjät (esim. ritonaviiri, indinaviiri, nelfinaviiri, sakinaviiri), simetidiini ja greippimehu saattavat pienentää oksikodonin puhdistumaa, mikä voi suurentaa oksikodonipitoisuuksia plasmassa. Oxycodone/Naloxone ratiopharm -annoksen pienentäminen ja uudelleentitraus sen jälkeen saattavat olla tarpeen.

CYP3A4:n induktorit kuten rifampisiini, karbamatsepiini, fenytoiini ja mäkikuisma saattavat indusoida oksikodonin metaboliaa ja suurentaa lääkkeen puhdistumaa, mikä pienentää oksikodonipitoisuuksia plasmassa. Varovaisuutta on noudatettava. Annoksen titraus saattaa olla tarpeen riittävän oireiden lievityksen saavuttamiseksi.

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

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

#### **4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

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

Sekä oksikodoni 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.

##### Imetys

Oksikodoni erittyy rintamaitoon. Maidon ja plasman oksikodonipitoisuuksien suhteeksi on mitattu 3,4:1, joten on mahdollista, että oksikodoni vaikuttaa imettävään lapseen. Ei ole tiedossa, erittyykö naloksoni rintamaitoon. Oxycodone/Naloxone ratiopharm -valmisteen käytön yhteydessä systeemiset naloksonipitoisuudet ovat kuitenkin hyvin pienet (ks. kohta 5.2).

Imettävään lapseen kohdistuvan riskin mahdollisuutta ei voida sulkea pois etenkään, jos imettävä äiti on ottanut useita Oxycodone/Naloxone ratiopharm -annoksia.

Imetys 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 lääkäriinsä kanssa siitä, onko ajaminen tai koneiden käyttö sallittua.

Jos Oxycodone/Naloxone ratiopharm -hoitoa saavalla potilaalla esiintyy uneliaisuutta ja/tai äkillistä nukahtelua, häntä on kehoitettava välttämään ajamista ja muita sellaisia toimia, joiden yhteydessä heikentynyt tarkkaavuus voi aiheuttaa potilaalle tai muille vakavan vamman tai kuoleman vaaran (esim. koneiden käyttöä). Ajamista ja tällaisia toimia on vältettävä, 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 hoito, vaikuttava aine oksikodonihydrokloridi sekä toinen indikaatiohoito.

Haittavaikutusten arviointi perustuu seuraaviin esiintymistiheyksiin:

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 ( $< 1/10\ 000$ )

Yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa 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>Yleisyys tuntematon</b>
<i>Immuunijärjestelmä</i>		Yliherkkyys		
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	Heikentynyt ruokahalu tai jopa täydellinen ruokahaluttomuus			
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	Unettomuus	Ajattelun poikkeavuudet, ahdistuneisuus, sekavuustila, masentuneisuus, heikentynyt sukupuoli-vietti, hermostuneisuus, levottomuus	Lääke-riippuvuus	Euforia, aistiharhat, painajaiset, aggressiivisuus
<i>Hermosto</i>	Huimaus, päänsärky, uneliaisuus	Kouristukset <sup>1</sup> , tarkkaavuus-häiriöt, makuaistin		Parestesiat, sedaatio

		häiriöt, puhehäiriöt, pyörtyminen, vapina, 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 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, ilmaivaivat	Vatsan pullotus	Hampaiden häiriöt	Röyhtäily
<i>Maksa ja sappi</i>		Suurentuneet maksaentsyymi-arvot, sappikivikohtaus		
<i>Iho ja ihonalainen kudokset</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, ääreisosien turvotus, jano		
<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

Lääkkeen toisella vaikuttavalla aineella, oksikodonihydrokloridilla, on seuraavat tunnetut haittavaikutukset

Farmakologisten ominaisuuksiensa 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 vasteet
<i>Aineenvaihdunta ja ravitseminen</i>		Nestehukka	Lisääntynyt ruokahalu	
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	Mielialan ja persoonallisuuden muutos, vähentynyt aktiivisuus, psykomotorinen yliaktiivisuus	Agitaatio, havainnointikyvyn häiriöt (esim. derealisaatio),		
<i>Hermosto</i>		Heikentynyt keskittymiskyky, migreeni, hypertonia, tahattomat lihassupistukset, hypestesia, koordinaatiohäiriöt		Herkistynyt kivuntunto
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>		Heikentynyt kuulo		
<i>Verisuonisto</i>		Vasodilataatio		
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>		Dysfonia		
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Nikottelu	Nielemisvaikeudet, ileus, suun haavaumat, stomatiitti	Meleena, verenvuoto ikenistä	Karies
<i>Maksa ja sappi</i>				Kolestaasi
<i>Iho ja ihonalainen kudokset</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**

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 vuorokausiannokset olivat 10 mg/5 mg - 80 mg/40 mg. Yleisyys tuntematon -kategoriaan on lisätty kivun hoidossa havaitut oksikodonihydrokloridin ja naloksonihydrokloridin yhdistelmään liittyvät haittavaikutukset.

<b>MedDRA:n mukainen elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleiset</b>	<b>Yleiset</b>	<b>Melko harvinaiset</b>	<b>Yleisyys tuntematon</b>
<i>Immuunijärjestelmä</i>				Yliherkkyys
<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, euforia, 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>			Hengenahdistus	Yskä, voimakas nuha, hengityslama, haukottelu
<i>Ruoansulatus-elimistö</i>	Ummetus, pahoinvointi	Vatsakivut, suun kuivuus, oksentelu	Ilmavaivat	Vatsan pullotus, ripuli, dyspepsia, röyhtäily, hampaiden häiriöt
<i>Maksa ja sappi</i>		Suurentuneet maksaentsyymi-arvot <sup>3</sup>		Sappikivikohtaus
<i>Iho ja ihonalainen kudokset</i>	Voimakas hikoilu	Kutina, ihoreaktiot		
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>				Lihasspasmit, lihasten nykiminen, lihaskipu

<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>				Virtsaamis-pakko, virtsaretentio
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>			Erektiohäiriöt	
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Uupumus	Rintakipu, vilunväristykset, jano, kipu	Vieroitus- oireet, ääreisosien turvotus	Huonovointisuus, voimattomuus
<i>Tutkimukset</i>				Painon lasku, painon nousu
<i>Vammat ja myrkytykset</i>			Tapaturma- vammat	

<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 ilmoittaminen**

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea.

## **4.9 Yliannostus**

### Myrkytysoireet

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

Oksikodoniyliannoksen oireita ovat mustuaisten pieneneminen, 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 naloksoni yliannoksen aiheuttamat oireet ovat epätodennäköisiä.

### Myrkytystilan hoito

Naloksoni yliannoksen aiheuttamat vieroitusoireet on hoidettava oireenmukaisesti tarkoin valvotuissa oloissa.

Oksikodoni yliannokseen viittaavat kliiniset oireet voidaan hoitaa antamalla potilaalle opioidiantagonisteja (esim. 0,4–2 mg naloksonihydrokloridia laskimoon). 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). Infuusionopeus tulee määrittää aiemmin annettujen bolusannosten ja potilaan vasteen perusteella.

Mahahuuhtelua voidaan harkita.

Tukitoimia (mekaaninen ventilaatio, happi, vasopressorit ja infuusiot) tulee käyttää tarpeen mukaan yliannokseen liittyvän verenkiertosokin hoitamiseksi. Sydänpysähdys tai rytmihäiriöt saattavat vaatia sydänhierontaa tai defibrillaatiota. Mekaanista ventilaatiota on annettava tarpeen mukaan. Neste- ja elektrolyyttitasapainosta on huolehdittava.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

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

ATC-koodi: N02AA55

#### Vaikutusmekanismi

Oksikodonilla ja naloksonilla on affiniteettia aivojen, selkäytimen ja muiden elinten (esim. suoliston) kappa-, myy- ja deltaopioidireseptoreihin. Oksikodoni toimii näissä reseptoreissa opioidiagonistina ja sitoutuu keskushermoston endogeenisiin opioidireseptoreihin. Naloksoni on puolestaan puhdas antagonistit, joka vaikuttaa kaikentyypisiin opioidireseptoreihin.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Voimakkaan ensikierron metabolian vuoksi suun kautta otettavan naloksonin biologinen hyötyosuus jää < 3 % :in, joten sillä ei todennäköisesti ole kliinisesti merkittävää systeemistä vaikutusta.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Opioidien vaikutus 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.

### 5.2 Farmakokineetiikka

#### Oksikodonihydrokloridi

##### *Imeytyminen*

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

##### *Jakautuminen*

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

##### *Biotransformaatio*

Oksikodoni metaboloituu suolessa ja maksassa noroksikodoniksi, oksimorfoniksi ja useaksi eri glukuronidikonjugaatiksi. Noroksikodoni, oksimorfoni ja noroksimorfoni syntyvät sytokromi P450-järjestelmän vaikutuksesta. Kinidiini vähentää oksimorfonin tuotantoa ihmisellä, mutta se ei vaikuta merkittävästi oksikodonin farmakodynamiikkaan. Metaboliittien vaikutus farmakodynaamiseen kokonaisvaikutukseen on merkityksetön.

##### *Eliminaatio*

Oksikodoni ja sen metaboliitit 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 injeksiolla saavutetaan pitkäkestoisempi vaikutus kuin laskimoon annettaessa. Lääke metaboloituu maksassa ja erittyy virtsaan. Pääasialliset metaboliitit ovat naloksoniglukuronidi, 6-β-naloksoli ja sen glukuronidi.

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

#### *Farmakokineettiset/farmakodynaamiset 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 tyhjän mahaan. Eroa ei pidetä kliinisesti merkitseväenä, 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.

### Iäkkäät potilaat

#### *Oksikodoni*

Oksikodonin  $AUC_t$ -arvot suurenevät iäkkäillä potilailla keskimäärin 118-prosenttiseksi (90 % luottamusväli CI: 103 - 135) verrattuna nuorempiin vapaaehtoiisiin. Oksikodonin  $C_{max}$ -arvot suurenevät keskimäärin 114-prosenttiseksi (90 % luottamusväli CI: 102 - 127). Oksikodonin  $C_{min}$ -arvot suurenevät keskimäärin 128-prosenttiseksi (90 % luottamusväli CI: 107 - 152).

#### *Naloksoni*

Naloksonin  $AUC_t$ -arvot suurenevät iäkkäillä potilailla keskimäärin 182-prosenttiseksi (90 % luottamusväli CI: 123 - 270) verrattuna nuorempiin vapaaehtoiisiin. Naloksonin  $C_{max}$ -arvot suurenevät keskimäärin 173-prosenttiseksi (90 % luottamusväli CI: 107 - 280). Naloksonin  $C_{min}$ -arvot suurenevät keskimäärin 317-prosenttiseksi (90 % luottamusväli CI: 142 - 708).

#### *Naloksoni-3-glukuronidi*

Naloksoni-3-glukuronidin  $AUC_t$ -arvot suurenevät iäkkäillä potilailla keskimäärin 128-prosenttiseksi (90 % luottamusväli CI: 113 - 147) verrattuna nuorempiin vapaaehtoiisiin. Naloksoni-3-glukuronidin  $C_{max}$ -arvot suurenevät keskimäärin 127-prosenttiseksi (90 % luottamusväli CI: 112 - 144). Naloksoni-3-glukuronidin  $C_{min}$ -arvot suurenevät keskimäärin 125-prosenttiseksi (90 % luottamusväli CI: 105 - 148).

### Maksan vajaatoiminta

#### *Oksikodoni*

Oksikodonin  $AUC_{inf}$ -arvot suurenevät keskimäärin 143-prosenttiseksi (90 % luottamusväli CI: 111 - 184) lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla, 319-prosenttiseksi (90 % luottamusväli CI: 248 - 411) kohtalaisen maksan vajaatoiminnan yhteydessä ja 310-prosenttiseksi (90 % luottamusväli CI: 241 - 398) vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin. Oksikodonin  $C_{max}$ -arvot suurenevät keskimäärin 120-prosenttiseksi (90 % luottamusväli CI: 99 - 144) lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla, 201-prosenttiseksi (90 % luottamusväli CI: 166 - 242) kohtalaisen maksan vajaatoiminnan yhteydessä ja 191-prosenttiseksi (90 % luottamusväli CI: 158 - 231) vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin. Oksikodonin  $t_{1/2Z}$ -ajat pitenivät

keskimäärin 108-prosenttiseksi (90 % luottamusväli CI: 70 - 146) lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla, 176-prosenttiseksi (90 % luottamusväli CI: 138 - 215) kohtalaisen maksan vajaatoiminnan yhteydessä ja 183-prosenttiseksi (90 % luottamusväli CI: 145 - 221) vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin.

#### *Naloksoni*

Naloksonin  $AUC_t$ -arvot suurenevät keskimäärin 411-prosenttiseksi (90 % luottamusväli CI: 152 - 1 112) lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla, 11 518-prosenttiseksi (90 % luottamusväli CI: 4 259 - 31 149) kohtalaisen maksan vajaatoiminnan yhteydessä ja 10 666-prosenttiseksi (90 % luottamusväli CI: 3 944 - 28 847) vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin. Naloksonin  $C_{max}$ -arvot suurenevät keskimäärin 193-prosenttiseksi (90 % luottamusväli CI: 115 - 324) lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla, 5 292-prosenttiseksi (90 % luottamusväli CI: 3 148 - 8 896) kohtalaisen maksan vajaatoiminnan yhteydessä ja 5 252-prosenttiseksi (90 % luottamusväli CI: 3 124 - 8 830) vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin. Naloksonin  $t_{1/2Z}$ -aikaa ja vastaavaa  $AUC_{inf}$ -arvoa ei laskettu, sillä riittäviä tietoja ei ollut saatavilla. Tästä syystä naloksonin biologisen hyötyosuuden vertailut perustuvat  $AUC_t$ -arvoihin.

#### *Naloksoni-3-glukuronidi*

Naloksoni-3-glukuronidin  $AUC_{inf}$ -arvot suurenevät keskimäärin 157-prosenttiseksi (90 % luottamusväli CI: 89 - 279) lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla, 128-prosenttiseksi (90 % luottamusväli CI: 72 - 227) kohtalaisen maksan vajaatoiminnan yhteydessä ja 125-prosenttiseksi (90 % luottamusväli CI: 71 - 222) vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin. Naloksoni-3-glukuronidin  $C_{max}$ -arvot suurenevät keskimäärin 141-prosenttiseksi (90 % luottamusväli CI: 100 - 197) lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla ja 118-prosenttiseksi (90 % luottamusväli CI: 84 - 166) kohtalaisen maksan vajaatoiminnan yhteydessä ja pienenevät 98-prosenttiseksi (90 % luottamusväli CI: 70 - 137) vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin. Naloksoni-3-glukuronidin  $t_{1/2Z}$ -ajat pitenevät keskimäärin 117-prosenttiseksi (90 % luottamusväli CI: 72 - 161) lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla ja lyhenivät 77-prosenttiseksi (90 % luottamusväli CI: 32 - 121) kohtalaisen maksan vajaatoiminnan yhteydessä ja 94-prosenttiseksi (90 % luottamusväli CI: 49 - 139) vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin.

#### Munuaisten vajaatoiminta

##### *Oksikodoni*

Oksikodonin  $AUC_{inf}$ -arvot suurenevät keskimäärin 153-prosenttiseksi (90 % luottamusväli CI: 130 - 182) lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla, 166-prosenttiseksi (90 % luottamusväli CI: 140 - 196) kohtalaisen munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä ja 224-prosenttiseksi (90 % luottamusväli CI: 190 - 266) vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin. Oksikodonin  $C_{max}$ -arvot suurenevät keskimäärin 110-prosenttiseksi (90 % luottamusväli CI: 94 - 129) lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla, 135-prosenttiseksi (90 % luottamusväli CI: 115 - 159) kohtalaisen munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä ja 167-prosenttiseksi (90 % luottamusväli CI: 142 - 196) vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin. Oksikodonin  $t_{1/2Z}$ -ajat pitenevät keskimäärin 149-prosenttiseksi lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla, 123-prosenttiseksi kohtalaisen munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä ja 142-prosenttiseksi vaikean munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin.

##### *Naloksoni*

Naloksonin  $AUC_t$ -arvot suurenevät keskimäärin 2 850-prosenttiseksi (90 % luottamusväli CI: 369 - 22 042) lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla, 3 910-prosenttiseksi (90 % luottamusväli CI: 506 - 30 243) kohtalaisen munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä ja 7 612-prosenttiseksi (90 % luottamusväli CI: 984 - 58 871) vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin. Naloksonin  $C_{max}$ -arvot suurenevät keskimäärin 1 076-prosenttiseksi (90 % luottamusväli CI: 154 - 7 502) lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla, 858-prosenttiseksi (90 % luottamusväli CI: 123 - 5 981) kohtalaisen munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä ja 1 675-prosenttiseksi (90 % luottamusväli CI: 240 - 11 676) vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin. Naloksonin  $t_{1/2Z}$ -aikaa ja vastaavaa  $AUC_{inf}$ -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 naloksonipitoisuuksia ei pystytty täysin selvittämään terveillä henkilöillä.

#### *Naloksoni-3-glukuronidi*

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

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Oksikodonin ja naloksonin yhdistelmän lisääntymistoksisuudesta ei ole tutkimustietoa. Kun vaikuttavia aineita tutkittiin erikseen, todettiin, että oksikodoni ei vaikuttanut hedelmällisyyteen eikä alkioden varhaiskehitykseen, kun sitä annettiin uros- ja naarasrotille enintään 8 mg/kg:n annoksina. Se ei myöskään aiheuttanut epämuodostumia, kun sitä annettiin rotille enintään 8 mg/kg:n annoksina tai kaneille 125 mg/kg:n annoksina. Kun kanin sikiöitä tutkittiin tilastollisesti, havaittiin kuitenkin kehitysvariaatioiden määrän annosriippuvaista suurenemista (tavallista useammilla sikiöillä oli 27 presakraalista nikamaa tai ylimääräisiä kylkiluupareja). Kun näitä parametrejä arvioitiin tilastollisesti poikueiden perusteella, vain 27 presakraalisen nikaman esiintyvyys oli suurentunut ja vain 125 mg/kg -ryhmässä. Tämä annostaso aiheutti tiineille eläimille vaikeaa toksisuutta. Rotan pre- ja postnataalista kehitystä koskeneessa tutkimuksessa 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 parametreissa ja käyttäytymisen ja lisääntymisen indekseissä ei tapahtunut muutoksia. Naloksonilla tehdyt konventionaaliset oraaliset lisääntymistoksisuustutkimukset osoittivat, että suuret oraaliset naloksoniannokset eivät olleet teratogeenisiä ja/tai alkio- tai sikiötoksisia. Ne eivät myöskään vaikuttaneet peri- tai postnataaliseseen kehitykseen. Hyvin suurilla annoksilla (800 mg/kg/vrk) naloksoni johti poikaskuolemien lisääntymiseen välittömästi synnytyksen jälkeen. Käytetyt annostukset aiheuttivat emoilte huomattavaa toksisuutta (esim. painon laskua, kouristuksia). Eloon jääneiden 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 klastogeenistä vaikutusta *in vitro* -tutkimuksissa. Samankaltaisia vaikutuksia ei kuitenkaan ole havaittu *in vivo* edes toksisilla annoksilla. Tulokset viittaavat siihen, että terapeuttisina pitoisuuksina käytetyn Oxycodone/Naloxone ratiopharm -valmisteen mutageenisuusriski ihmisillä voidaan riittävän varmasti sulkea pois.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletin ydin

Poly(vinyylasetaatti),  
povidoni,



natriumlauryylisulfaatti,  
kolloidaalinen vedetön piidioksidi,  
mikrokiteinen selluloosa,  
magnesiumstearaatti.

#### Tabletin päällyste

Poly(vinyylialkoholi),  
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

Lapsiturvalliset alumiini/PVC/PE/PVDC-läpipainolevyt.

Lapsiturvalliset, 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 välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte 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

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

8.3.2019