

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Edipren 5 mg/2,5 mg depottabletti

Edipren 10 mg/5 mg depottabletti

Edipren 20 mg/10 mg depottabletti

Edipren 40 mg/20 mg depottabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

5 mg/2,5 mg depottabletti

Yksi depottabletti sisältää 5 mg oksikodonihydrokloridia, joka vastaa 4,5 mg oksikodonia, ja naloksonihydroklorididihydraattia määrän, joka vastaa 2,5 mg naloksonihydrokloridia ja joka on laskennallisesti 2,25 mg naloksonia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: yksi depottabletti sisältää 16,0 mg laktoosia.

10 mg/5 mg depottabletti

Yksi depottabletti sisältää 10 mg oksikodonihydrokloridia, joka vastaa 9,0 mg oksikodonia, ja naloksonihydroklorididihydraattia, joka vastaa 5,0 mg naloksonihydrokloridia ja 4,5 mg naloksonia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: yksi depottabletti sisältää 32,0 mg laktoosia.

20 mg/10 mg depottabletti

Yksi depottabletti sisältää 20 mg oksikodonihydrokloridia, joka vastaa 18,0 mg oksikodonia, ja naloksonihydroklorididihydraattia, joka vastaa 10,0 mg naloksonihydrokloridia ja 9,0 mg naloksonia.

40 mg/20 mg depottabletti

Yksi depottabletti sisältää 40 mg oksikodonihydrokloridia, joka vastaa 36,0 mg oksikodonia, ja naloksonihydroklorididihydraattia, joka vastaa 20,0 mg naloksonihydrokloridia ja 18,0 mg naloksonia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti

Edipren 5 mg/2,5 mg depottabletti

Vaaleansinisiä, pyöreitä, kuperia, kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden nimellinen halkaisija on 6,2 mm.

Edipren 10 mg/5 mg depottabletti

Valkoisia tai luonnonvalkoisia, pitkänomaisia, kuperia, kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden nimellinen pituus on 13,2 mm.

Edipren 20 mg/10 mg depottabletti

Vaaleanpunaisia, pitkänomaisia, kuperia, kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden nimellinen pituus on 10,2 mm.

Edipren 40 mg/20 mg depottabletti

Vaaleanoranssin tai okran värisiä, kuperia, kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden nimellinen pituus on 13,2 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Opioidikipulääkkeiden käyttöä vaativan vaikean kivun hoito.

Valmisteeseen lisätty opioidiantagonisti, naloksoni, ehkäisee opioidien aiheuttamaa ummetusta estämällä paikallisesti oksikodonin vaikutusta suolen opioidireseptoreihin.

Edipren on tarkoitettu aikuisille.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Analgesia

Edipren-valmisteen analgeettinen teho vastaa depotmuotoisia oksikodonivalmisteita.

Annostus pitää sovittaa kivun vaikeusasteen ja kunkin potilaan yksilöllisen herkkyyden mukaan. Ellei toisin määrätä, Edipren-valmistetta tulee käyttää seuraavasti:

Aikuiset

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

Jos potilas käyttää jo entuudestaan opioideja, hoito voidaan aloittaa suuremmilla Edipren-annoksilla potilaan aiemmasta opioidien käytöstä riippuen.

Edipren 5 mg/2,5 mg on tarkoitettu annoksen titraamiseen opioidihoidon alussa ja annoksen yksilölliseen sovittamiseen.

Edipren-valmisteen maksimivuorokausiannos on 160 mg oksikodonihydrokloridia ja 80 mg naloksonihydrokloridia. Maksimivuorokausiannos on tarkoitettu vain potilaille, jotka ovat aiemmin saaneet oksikodonia/naloksonia ylläpitohoitoon vakaana vuorokausiannoksena ja jotka nyt tarvitsevat suurempaa annosta. Annoksen suurentamista harkittaessa erityishuomiota vaativat potilaat, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta, ja potilaat, joilla on lievä maksan vajaatoiminta. Jos potilas tarvitsee suurempia annoksia, hänelle tulee antaa lisäännoksia depotmuotoista oksikodonia samoin väliajoin. Tällöin on otettava huomioon, että depotmuotoisen oksikodonin maksimivuorokausiannos on 400 mg. Jos potilas käyttää oksikodonilisää, naloksonin suotuisa vaikutus suolen toimintaan voi heikentyä.

Jos Edipren-hoito lopetetaan kokonaan ja potilas siirtyy käyttämään toista opioidia, on oletettavissa, että suolen toiminta huononee.

Jotkut potilaat, jotka käyttävät Edipren-hoitoa säännöllisesti, tarvitsevat lyhytvaikutteisia kipulääkkeitä varalääkkeeksi läpilyöntikivun hoitoon. Edipren on depottabletti, joten se ei sovi läpilyöntikivun hoitoon. Läpilyöntikivun hoitoon käytettävän varalääkkeen kerta-annoksen tulee olla kuudesosa vastaavasta oksikodonihydrokloridin vuorokausiannoksesta. Jos varalääkettä tarvitaan yli kaksi kertaa vuorokaudessa, on

Edipren-annosta yleensä lisättävä. Annosmuutos pitää toteuttaa 1–2 päivän välein kahdesti vuorokaudessa otettavalla 5 mg/2,5 mg, tai tarvittaessa 10 mg/5 mg, annoksella oksikodoni- ja naloksonihydrokloridia, kunnes vakaa annos saavutetaan. Tavoitteena on saavuttaa potilaskohtainen, kahdesti vuorokaudessa otettava annos, jolla voidaan ylläpitää riittävää kivunlievitystä, sekä pitää varalääkkeen käyttö mahdollisimman vähäisenä koko sen ajan, kun kivun hoito on tarpeen,

Edipren-valmistetta otetaan määritetyn annostuksen mukaisesti kahdesti vuorokaudessa vakioaikataulun mukaan. Valtaosalle potilaista sopii symmetrisen 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 pitää käyttää pienintä analgeettisesti tehokasta annosta.

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

Läkkäät potilaat

Kuten nuoremmillakin aikuisilla, annostus on sovittava kivun voimakkuuden ja kunkin potilaan yksilöllisen herkkyyden mukaan.

Maksan vajaatoimintapotilaat

Kliininen tutkimus on osoittanut, että sekä oksikodonin että naloksonin pitoisuudet plasmassa ovat maksan vajaatoimintapotilailla tavallista suurempia. Naloksonipitoisuudet muuttuivat suuremmassa määrin kuin oksikodonipitoisuudet (ks. kohta 5.2). Suhteellisen suuren naloksonialtistuksen kliinistä merkitystä maksan vajaatoimintapotilailla ei toistaiseksi tunneta. Varovaisuutta on noudatettava, jos Edipren-valmistetta annetaan potilaille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4). Edipren on vasta-aiheinen, jos potilaalla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

Munuaisten vajaatoimintapotilaat

Kliininen tutkimus on osoittanut, että sekä oksikodonin että naloksonin pitoisuudet plasmassa ovat munuaisten vajaatoimintapotilailla tavallista suurempia (ks. kohta 5.2). Naloksonipitoisuudet muuttuivat suuremmassa määrin kuin oksikodonipitoisuudet. Suhteellisen suuren naloksonialtistuksen kliinistä merkitystä munuaisten vajaatoimintapotilailla ei toistaiseksi tunneta. Varovaisuutta on noudatettava, jos Edipren-valmistetta annetaan potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Edipren-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta.

Edipren otetaan määrätyn annostuksen mukaan säännöllisesti, kahdesti vuorokaudessa.

Depottabletit voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa riittävän nestemäärän kera. Depottabletit tulee nielaista kokonaisuina, eikä niitä saa jakaa, pureskella eikä murskata.

Käytön kesto

Edipren-hoitoa ei tule jatkaa pitempään kuin on ehdottoman välttämätöntä. Jos pitkäaikainen hoito on tarpeen sairauden luonteen ja vaikeusasteen vuoksi, potilasta tulee seurata huolellisesti ja säännöllisesti jatkohoidon tarpeen selvittämiseksi.

Analgesia

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

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Mikä tahansa tilanne, missä opioidien käyttö on vasta-aiheista
- Vaikea hengityslama, johon liittyy hypoksiaa ja/tai hyperkapniaa
- Vaikea keuhkohtaumatauti
- Cor pulmonale
- Vaikea astma
- Muu kuin opioidien aiheuttama paralyyttinen ileus
- Keskipaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Huomattavin opioidien liialliseen käyttöön liittyvä riski on hengityslama.

Varovaisuutta tulee noudattaa, jos Edipren-valmistetta annetaan iäkkäille tai heikkokuntoisille potilaille tai potilaille, joilla on opioidien aiheuttama paralyyttinen ileus, vaikea hengitystoiminnan heikkeneminen, uniapnea, myxedeema, hypotyreoosi, Addisonin tauti (lisämunuaiskuoren vajaatoiminta), toksinen psykoosi, sappikivitauti, eturauhasen liikakasvu, alkoholismia, delirium tremens, haimatulehdus, hypotensio, hypertensio, anamneesissa sydän- tai verisuonisairaus, pään vamma (aivopaineen suurenemisriskin vuoksi), jokin epileptinen häiriö tai taipumusta kouristuksiin, sekä potilailla, jotka käyttävät MAO:n estäjiä.

Varovaisuutta on noudatettava myös siinä tapauksessa, että Edipren-valmistetta annetaan potilaille, joilla on lievä maksan tai munuaisten vajaatoiminta. Huolellinen kliininen seuranta on erityisen aiheellista, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta.

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

Jos potilas käyttää pitkäaikaista opioidihoitoa suurilla opioidiannoksilla, siirtyminen Edipren-hoitoon voi aiheuttaa aluksi vieroitusoireita. Näillä potilailla erityinen seuranta voi olla tarpeen.

Edipren ei sovi vieroitusoireiden hoitoon.

Pitkäaikaishoidossa potilaalle voi kehittyä toleranssi, ja toivotun vaikutuksen ylläpitoon voidaan tarvita suurempia annoksia. Edipren-valmisteen pitkäaikainen käyttö voi aiheuttaa fyysistä riippuvuutta. Hoidon äkillisen lopettamisen jälkeen voi esiintyä vieroitusoireita. Jos Edipren-hoito ei enää ole tarpeen, on vuorokausiannosta aiheellista pienentää vähitellen vieroitusoireiden välttämiseksi (ks. kohta 4.2).

Opioidikipulääkkeet, kuten Edipren voivat aiheuttaa psyykkistä riippuvuutta. Edipren-valmistetta on käytettävä erityisen varovasti potilailla, joilla on anamneesissa alkoholin tai huumeiden väärinkäyttöä. Jos oksikodonia käytetään yksinään, sen väärinkäyttöprofiili on samanlainen kuin muidenkin voimakkaiden opioidiagonistien.

Jotta tabletin depotominaisuudet eivät heikkenisi, tabletit tulee ottaa kokonaisina eikä niitä saa jakaa, pureskella eikä murskata. Tablettien ottaminen jaettuina, pureskeltuina tai murskattuina 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 annoksen pienentämistä tai hoidon lopettamista voidaan harkita. Varovaisuutta on noudatettava mahdollisten additiivisten vaikutusten takia, kun potilas käyttää muita sedatiivisia lääkevalmisteita yhdessä Edipren-valmisteen kanssa (ks. kohdat 4.5 ja 4.7).

Samanaikainen alkoholin ja Edipren-valmisteen käyttö saattaa lisätä Edipren-valmisteen haittavaikutuksia; samanaikaista käyttöä on vältettävä.

Edipren-valmisteen turvallisuudesta ja tehokkuudesta alle 18-vuotiailla lapsilla ja nuorilla ei ole tehty tutkimuksia, joten valmisteen käyttöä alle 18-vuotiailla lapsilla ja nuorilla ei suositella.

Kliinistä kokemusta ei ole potilailla, joilla on peritoneaalinen karsinomatoosi tai pitkälle edennyt ruoansulatuselimistön tai lantion alueen syöpä, johon liittyy suoliston ahtautumista ja subokklusiota. Siksi valmistetta ei suositella käytettäväksi tälle potilasryhmälle.

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

Tilanteita, joissa huumausaineriippuvainen väärinkäyttää Edipren-valmistetta, on ehdottomasti vältettävä.

Jos opioidiagonisteista (kuten heroiinista, morfiinista tai metadonista) riippuvainen henkilö väärinkäyttää Edipren-valmistetta parenteraalisesti, nenään tai suun kautta, Edipren aiheuttaa todennäköisesti voimakkaita vieroitusoireita – naloksonin opioidireseptoreihin kohdistuvien antagonististen vaikutusten vuoksi – tai pahentaa henkilöllä entuudestaan olevia vieroitusoireita (ks. kohta 4.9).

Edipren-tabletissa on kahden polymeerin matriksi, ja se on tarkoitettu otettavaksi vain suun kautta. Tabletin aineosien (etenkin talkin) parenteraalinen väärinkäyttö injektio muodossa aiheuttaa todennäköisesti paikallista kudoksen nekroosia ja keuhkojen granuloomia tai muita, mahdollisesti kuolemaan johtavia haittavaikutuksia.

Tabletin tyhjä matriksi saattaa näkyä ulosteessa.

Sedatiivisten lääkkeiden kuten bentsodiatsepiinien ja sen kaltaisten lääkkeiden samanaikaisen käytön aiheuttamat riskit:

Edipren-valmisteen ja sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja niiden kaltaisten lääkkeiden, samanaikainen käyttö saattaa aiheuttaa sedaatiota, hengityslamaa, koomaa ja kuoleman. Näiden riskien vuoksi sedatiivisia lääkkeitä, kuten bentsodiatsepiineja ja vastaavanlaisia lääkkeitä, kuten Edipren-valmistetta, voidaan määrätä samanaikaisesti opioidien kanssa vain sellaisille potilaille, joille muut hoitovaihtoehdot eivät sovi. Jos potilaalle päätetään määrätä Edipren-valmistetta samanaikaisesti sedatiivisten lääkkeiden kanssa, on määrättävä 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).

Umpieritys

Opioidit, kuten oksikodonihydrokloridi, saattavat vaikuttaa hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisakseliin tai hypotalamus-aivolisäke-sukurauhasakseliin. Mahdollisia muutoksia ovat esimerkiksi seerumin prolaktiinipitoisuuksien suureneminen ja plasman kortisoli- ja testosteronipitoisuuksien pieneneminen. Nämä hormonitasapainon muutokset saattavat aiheuttaa kliinisiä oireita.

Edipren 5 mg/2,5 mg ja 10 mg/5 mg depottabletti sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosin imeytymishäiriö, ei tule käyttää Edipren 5 mg/2,5 mg- eikä 10 mg/5 mg -valmistetta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Keskushermoston toimintaa lamaavat aineet (esim. muut opioidit, rauhoittavat aineet, hypnootit, masennuslääkkeet, fentiatsiinit, neuroleptit, antihistamiinit ja pahoinvointilääkkeet) saattavat voimistaa Edipren-valmisteen keskushermoston toimintaa lamaavaa vaikutusta (esim. hengityslamaa).

Alkoholi voi tehostaa Edipren-valmisteen farmakodynaamisia vaikutuksia; samanaikaista käyttöä on vältettävä.

Potilaille, 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. Edipren-annoksia saatetaan joutua muuttamaan asianmukaisesti.

CYP3A4:n estäjät kuten makrolidiantibiootit (esim. klaritromysiini, erytromysiini, telitromysiini), atsoliryhmän sienilääkkeet (esim. ketokonatsoli, vorikonatsoli, itrakonatsoli, posakonatsoli), proteaasinstäjät (esim. ritonaviiri, indinaviiri, nelfinaviiri, sakinaviiri), simetidiini ja greippimehu saattavat pienentää oksikodonin puhdistumaa, mikä voi suurentaa oksikodonipitoisuuksia plasmassa. Edipren-annoksen pienentäminen ja uudelleentitraus sen jälkeen saattavat olla tarpeen.

CYP3A4-indusorit 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-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 merkitsevää vaikutusta oksikodonin eliminaatioon, eikä se vaikuttanut myöskään oksikodonin farmakodynamiikkaan.

Oksikodonin samanaikainen anto serotoniinivalmisteiden, kuten selektiivisen serotoniinin takaisinoton estäjän (SSRI) tai serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjän (SNRI), kanssa voi aiheuttaa serotoniinioireyhtymän, jonka oireita voivat olla psyykkisen tilan muutokset (esim. levottomuus, hallusinaatiot, kooma), autonomisen hermoston toimintahäiriö (esim. takykardia, labiili verenpaine, hypertermia), neuromuskulaariset poikkeavuudet (esim. hyperrefleksia, koordinaatiohäiriö, jäykkyys) ja/tai maha-suolikanavan

oireet (esim. pahoinvointi, oksentelu, ripuli). Oksikodonin käytössä on noudatettava varovaisuutta ja annostusta voi olla tarpeen pienentää näitä lääkkeitä käyttäville potilaille.

In vitro -metaboliatutkimusten tulokset viittaavat siihen, että oksikodonin ja naloksonin välillä ei todennäköisesti esiinny kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia.

On myös hyvin epätodennäköistä, että oksikodonin ja naloksonin yhdistelmällä olisi terapeuttisina pitoisuuksina mitään kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia parasetamolin, asetyylisalisyylihapon tai naltreksonin kanssa.

Sedatiiviset lääkkeet kuten bentsodiatsepiinit ja sen kaltaiset lääkkeet:

Additiivisen keskushermostoa lamaavan vaikutuksen vuoksi opioidien ja sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja niiden kaltaisten lääkkeiden samanaikainen käyttö lisää sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman riskiä. Annostusta ja samanaikaisen hoidon kestoa on rajoitettava (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Oksikodonin/naloksonin käytöstä raskauden tai synnytyksen aikana ei ole tietoja. Rajalliset tiedot oksikodonin raskaudenaikaisesta käytöstä ihmisellä eivät viittaa siihen, että synnynnäisten epämuodostumien riski olisi suurentunut. Naloksonin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole riittävää kliinistä tietoa. Oksikodoni-/naloksoni-depotablettien 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.

Edipren-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. Edipren-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 Edipren-annoksia. Imetys on lopetettava Edipren-hoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Hedelmällisyyttä koskevia tietoja ei ole.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Edipren-valmisteella on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Tämä on erityisen todennäköistä Edipren-hoidon alussa, annoksen suurentamisen tai lääkerotaation yhteydessä ja siinä tapauksessa, että Edipren-valmistetta käytetään yhdessä muiden keskushermoston toimintaa lamaavien aineiden kanssa. Kun

potilas käyttää tiettyä vakaata annostusta, hoito ei välttämättä aiheuta rajoituksia. Tästä syystä potilaiden on neuvoteltava lääkärinsä kanssa siitä, onko ajaminen tai koneiden käyttö sallittua.

Jos Edipren-hoitoa saavalla potilaalla esiintyy uneliaisuutta ja/tai äkillistä nukahtelua, häntä on kehoitettava välttämään ajamista ja 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

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

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

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Haittavaikutukset kivun hoidossa

<u>MedDRA-elinjärjestelmä</u>	<u>Yleinen</u>	<u>Melko harvinainen</u>	<u>Harvinainen</u>	<u>Tuntematon</u>
<u>Immuuni-järjestelmä</u>		Yliherkkyys		
<u>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</u>	Ruokahalun heikkeneminen tai ruokahaluttomuus			
<u>Psyykkiset häiriöt</u>	Unettomuus	Ajattelun poikkeavuudet Ahdistuneisuus Sekavuus Masentuneisuus Hermostuneisuus Levottomuus		Euforia Aistiharhat Painajaiset
<u>Hermosto</u>	Huimaus Päänsärky Uneliaisuus	Kouristukset ¹ Tarkkaavuus-häiriöt Puhehäiriöt Pyörtyminen Vapina		Parestesiat Sedaatio
<u>Silmät</u>		Näön heikkeneminen		
<u>Kuulo ja tasapainoelin</u>	Kiertohuimaus			

<u>Sydän</u>		Angina pectoris ² Sydämentykytys	Takykardia	
<u>Verisuonisto</u>	Kuumat aallot	Verenpaineen aleneminen Verenpaineen suureneminen		
<u>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</u>		Hengenahdistus Voimakas nuha Yskä	Haukottelu	Hengityslama
<u>Ruoansulatuselimistö</u>	Vatsakipu Ummetus Ripuli Suun kuivuminen Dyspepsia Oksentelu Pahoinvointi Ilmavaivat	Vatsan pullotus	Hampaiden häiriöt	Röyhtäily
<u>Maksa ja sappi</u>		Suurentuneet maksaentsyymi-arvot Sappikivikohtaus		
<u>Iho ja ihonalainen kudος</u>	Kutina Ihoreaktiot Voimakas hikoilu			
<u>Luusto, lihakset ja sidekudos</u>		Lihasspasmit Lihasten nykiminen Lihaskipu		
<u>Munuaiset ja virtsatie</u>		Virtsaamispakko		Virtsaretentio
<u>Sukupuolielimet ja rinnat</u>				Erektiohäiriöt
<u>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</u>	Asteniatilat Uupumus	Rintakipu Vilunväreet Vieroitusoireet Huonovointisuus Kipu Ääreisosien turvotus		
<u>Tutkimukset</u>		Painon lasku	Painon nousu	
<u>Vammat ja myrkytykset</u>		Tapaturmavammat		

¹ etenkin potilailla, joilla on epilepsia tai taipumusta kouristuksiin

² etenkin potilailla, joilla on anamneesissa sepelvaltimotauti

Lääkkeen toisen vaikuttavan aineen, oksikodonihydrokloridin, käyttöön tiedetään liittyvän lisäksi myös seuraavia haittavaikutuksia:

Farmakologisten ominaisuuksiensa vuoksi oksikodonihydrokloridi saattaa aiheuttaa hengityslamaa, mioosia, bronkospasmia ja sileän lihaksen spasmeja sekä lamata yskänrefleksin.

<u>MedDRA-elinjärjestelmä</u>	<u>Yleinen</u>	<u>Melko harvinainen</u>	<u>Harvinainen</u>	<u>Tuntematon</u>
<u>Infektiot</u>			Herpes simplex	
<u>Immuunijärjestelmä</u>				Anafylaktiset reaktiot
<u>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</u>		Nestehukka	Ruokahalun voimistuminen	
<u>Psykkiset häiriöt</u>	Mielialan ja persoonallisuuden muutokset Aktiivisuuden väheneminen Psykomotorinen yliaktiivisuus	Agitaatio Havaintokyvyn häiriöt (esim. derealisaatio) Sukupuolivietin heikkeneminen Lääkeriippuvuus		
<u>Hermosto</u>		Keskittymiskyvyn heikkeneminen Migreeni Makuaistin häiriöt Hypertonia Tahattomat lihassupistukset Hypestesia Koordinaatiohäiriöt		
<u>Kuulo ja tasapainoelin</u>		Kuulon heikkeneminen		
<u>Verisuonisto</u>		Vasodilataatio		
<u>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</u>		Dysfonia		
<u>Ruoansulatuselimistö</u>	Nikotus	Nielemisvaikeudet Ileus Suun haavaumat Stomatiitti	Meleena Verenvuoto ikenistä	
<u>Maksa ja sappi</u>				Kolestaasi
<u>Iho ja ihonalainen kudos</u>		Ihon kuivuminen	Nokkosihottuma	

<u>Munuaiset ja virtsatiet</u>	Dysuria			
<u>Sukupuolielimet ja rinnat</u>				Amenorrea
<u>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</u>		Turvotus Jano Toleranssi		Vastasyntyneen vieroitusoire-yhtymä

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskukseen 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 Edipren-yliannos voi aiheuttaa joko oksikodonista (opioidiagonisti) tai naloksonista (opioidiantagonisti) johtuvia oireita.

Oksikodoniyliannoksen oireita ovat mustuaisten pieneneminen, hengityslama, uneliaisuus, joka etenee stuporiksi, luustolihasjen velttous, bradykardia ja hypotensio. Vaikeammassa tapauksissa saattaa esiintyä koomaa, ei-sydänperäistä keuhkopöhöä ja verenkiertovajausta, ja tilanne saattaa johtaa kuolemaan.

Pelkän naloksoni yliannoksen aiheuttamat oireet ovat epätodennäköisiä.

Myrkytyksen hoito

Naloksoni yliannoksen aiheuttamat oireet 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 toistetaan 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 määritetään aiemmin annettujen bolusannosten ja potilaan vasteen perusteella. Mahahuuhtelua voidaan harkita.

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: 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 taas on puhdas antagonistit, joka vaikuttaa kaikentyyppisiin opioidireseptoreihin.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Voimakkaan ensikierron metabolian vuoksi suun kautta otettavan naloksonin biologinen hyötyosuus on < 3 %, joten sillä ei todennäköisesti ole kliinisesti merkittävää systeemistä vaikutusta. Naloksonin paikallinen, kilpaileva antagonistinen vaikutus opioidireseptoreihin estää oksikodonin opioidireseptorivälitteisiä vaikutuksia suolistossa, joten se vähentää opioidihoidoille tyypillisiä suolen toimintahäiriöitä

Kliininen teho ja turvallisuus

Umpieritys: ks. 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.

Analgesia

12 viikon pituiseen kaksoissokkoutettuun, rinnakkaisryhmillä toteutettuun tutkimukseen osallistui 322 potilasta, joilla oli opioidien aiheuttamaa ummetusta. Viimeisen hoitoviikon aikana oksikodoni-naloksonihoitoa saaneiden potilaiden todettiin ulostaneen spontaanisti (ilman laksatiiveja) keskimäärin yhden kerran useammin kuin potilaiden, jotka käyttivät edelleen samankaltaisia annoksia oksikodonidepottabletteja ($p < 0,0001$). Ensimmäisten neljän viikon aikana oksikodoni-naloksoniryhmä käytti merkittävästi vähemmän laksatiiveja kuin pelkkää oksikodonia käyttänyt ryhmä (käyttötiheys 31 % oksikodoni-naloksoniryhmässä ja 55 % oksikodoniiryhmässä, $p < 0,0001$). Samankaltaisia tuloksia saatiin tutkimuksesta, jossa 265 ei-syöpäpotilasta sai päivittäin joko oksikodoni/naloksonihoitoa annoksilla 60 mg/30 mg–80 mg/40 mg tai pelkkää oksikodonihydrokloridia samanlaisina annoksina.

5.2 Farmakokinetiikka

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 eri glukuronideiksi. Noroksikodoni, oksimorfonin ja noroksimorfonin muodostuvat CYP450-järjestelmän kautta. 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. Tärkeimmät metaboliitit ovat naloksoniglukuronidi, 6 β -naloksoli ja sen glukuronidi.

Oksikodonihydrokloridin ja naloksonihydrokloridin yhdistelmävalmiste (Edipren)

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Oksikodoni-/naloksonihydrokloridin sisältämän oksikodonin farmakokinetiikka on samanlainen kuin yhdessä naloksonidepottablettien kanssa käytettävien oksikodonidepottablettien sisältämän oksikodonin.

Kaikki Edipren-valmisteen vahvuudet ovat keskenään vaihdettavia.

Kun terveet koehenkilöt ottavat oksikodoni-/naloksonihydrokloridia maksimiannoksina suun kautta, plasman naloksonipitoisuudet ovat niin pienet, 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}) keskimäärin 30 % verrattuna tilanteeseen, jossa valmiste otettiin tyhjään mahaan. Eroa ei pidetä kliinisesti merkitsevänä, joten oksikodoni-/naloksonihydroklorididepottabletit voidaan ottaa joko ruoan kanssa tai ilman ruokaa (ks. kohta 4.2).

In vitro -lääkeainemetaboliatutkimusten tulokset viittaavat siihen, että oksikodoni-/naloksonihydrokloridivalmisteella ei todennäköisesti ole kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa.

Iäkkäät potilaat

Oksikodoni

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

Naloksoni

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

Naloksoni-3-glukuronidi

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

Maksan vajaatoimintapotilaat

Oksikodoni

Oksikodonin AUC_{inf} -arvot suurenevät keskimäärin 143-prosenttiseksi (90 %:n luottamusväli [CI]: 111, 184) lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla, 319-prosenttiseksi (90 % CI: 248, 411) keskivaikean maksan vajaatoiminnan yhteydessä ja 310-prosenttiseksi (90 % CI: 241, 398) vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin. Oksikodonin C_{max} -arvot suurenevät keskimäärin 120-prosenttiseksi (90 % CI: 99, 144) lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla, 201-prosenttiseksi (90 % CI: 166, 242) keskivaikean maksan vajaatoiminnan yhteydessä ja 191-prosenttiseksi (90 % CI: 158, 231) vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin.

Oksikodonin $t_{1/2}$ -ajat pitenevät keskimäärin 108-prosenttiseksi (90 % CI: 70, 146) lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla, 176-prosenttiseksi (90 % CI: 138, 215) keskivaikean maksan vajaatoiminnan yhteydessä ja 183-prosenttiseksi (90 % CI: 145, 221) vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin.

Naloksoni

Naloksonin AUC_t -arvot suurenevät keskimäärin 411-prosenttiseksi (90 % CI: 152, 1 112) lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla, 11 518-prosenttiseksi (90 % CI: 4 259, 31 149) keskivaikean maksan vajaatoiminnan yhteydessä ja 10 666-prosenttiseksi (90 % CI: 3 944, 28 847) vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla

verrattuna terveisiin vapaaehtoisin. Naloksonin C_{max} -arvot suurenivat keskimäärin 193-prosenttiseksi (90 % CI: 115, 324) lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla, 5 292-prosenttiseksi (90 % CI: 3 148, 8 896) keskivaikean maksan vajaatoiminnan yhteydessä ja 5 252-prosenttiseksi (90 % CI: 3 124, 8 830) vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoisin. 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 suurenivat keskimäärin 157-prosenttiseksi (90 % CI: 89, 279) lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla, 128-prosenttiseksi (90 % CI: 72, 227) keskivaikean maksan vajaatoiminnan yhteydessä ja 125-prosenttiseksi (90 % CI: 71, 222) vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoisin. Naloksoni-3-glukuronidin C_{max} -arvot suurenivat keskimäärin 141-prosenttiseksi (90 % CI: 100, 197) lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla ja 118-prosenttiseksi (90 % CI: 84, 166) keskivaikean maksan vajaatoiminnan yhteydessä ja pienenivät 98-prosenttiseksi (90 % CI: 70, 137) vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoisin. Naloksoni-3-glukuronidin $t_{1/2Z}$ -ajat pitenivät keskimäärin 117-prosenttiseksi (90 % CI: 72, 161) lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla ja lyhenivät 77-prosenttiseksi (90 % CI: 32, 121) keskivaikean maksan vajaatoiminnan yhteydessä ja 94-prosenttiseksi (90 % CI: 49, 139) vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoisin.

Munuaisten vajaatoimintapotilaat

Oksikodoni

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

Naloksoni

Naloksonin AUC_t -arvot suurenivat keskimäärin 2 850-prosenttiseksi (90 % CI: 369, 22 042) lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla, 3 910-prosenttiseksi (90 % CI: 506, 30 243) keskivaikean munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä ja 7 612-prosenttiseksi (90 % CI: 984, 58 871) vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoisin. Naloksonin C_{max} -arvot suurenivat keskimäärin 1 076-prosenttiseksi (90 % CI: 154, 7 502) lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla, 858-prosenttiseksi (90 % CI: 123, 5 981) keskivaikean munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä ja 1 675-prosenttiseksi (90 % CI: 240, 11 676) vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoisin. 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. Suhdelukuihin on saattanut vaikuttaa se, että plasman naloksonipitoisuuksia ei pystytty täysin selvittämään terveillä henkilöillä.

Naloksoni-3-glukuronidi

Naloksoni-3-glukuronidin AUC_{inf} -arvot suurenivat keskimäärin 220-prosenttiseksi (90 % CI: 148, 327) lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla, 370-prosenttiseksi (90 % CI: 249, 550) keskivaikean munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä ja 525-prosenttiseksi (90 % CI: 354, 781) vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoisiin. Naloksoni-3-glukuronidin C_{max} -arvot suurenivat keskimäärin 148-prosenttiseksi (90 % CI: 110, 197) lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla, 202-prosenttiseksi (90 % CI: 151, 271) keskivaikean munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä ja 239-prosenttiseksi (90 % CI: 179, 320) vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoisiin. 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, Edipren-depottabletteja ei saa jakaa, murskata eikä pureskella, sillä tämä johtaa vaikuttavien aineiden vapautumiseen nopeammin. Lisäksi nenään annostellun naloksonin eliminaatio on hitaampaa. Näiden ominaisuuksien vuoksi Edipren-valmisteen väärinkäytöllä ei saavuteta haluttua vaikutusta. Oksikodoniriippuvaisilla rotilla oksikodonihydrokloridin ja naloksonihydrokloridin yhdistelmän anto laskimoon suhteessa 2:1 johti vieroitusoireisiin.

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 alkioiden varhaiskehitykseen, kun sitä annettiin uros- ja naarasrotille enintään 8 mg/kg annoksina. Se ei myöskään aiheuttanut epämuodostumia, kun sitä annettiin rotille enintään 8 mg/kg annoksina tai kaneille 125 mg/kg 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 sen syömää ravintomäärää (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 tavanomaiset oraaliset lisääntymistoksisuustutkimukset osoittivat, että suuret oraaliset naloksoniannokset eivät olleet teratogeenisiä ja/tai alkio- tai sikiötoksisia. Ne eivät myöskään vaikuttaneet peri- tai postnataaliseen kehitykseen. Hyvin suurilla annoksilla (800 mg/kg/vrk) naloksoni johti poikaskuolemien lisääntymiseen välittömästi synnytyksen jälkeen. Käytetyt annostukset aiheuttivat emoille 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 rotalla tutkittiin 24 kuukauden pituisessa karsinogeenisuustutkimuksessa, jossa käytettiin enintään 100 mg/kg vuorokausiannoksia. Tulokset viittaavat siihen, että naloksoni ei ole karsinogeeninen näissä oloissa.

Erikseen käytetyillä oksikodonilla ja naloksonilla oli klastogeenistä vaikutusta *in vitro* -tutkimuksissa. Samankaltaisia vaikutuksia ei kuitenkaan havaittu *in vivo* edes toksisilla annoksilla. Tulokset viittaavat siihen, että hoitopitoisuuksina käytetyn oksikodoni-/naloksonihydroklorididepottablettien mutageenisuusriski ihmisillä voidaan riittävän varmasti sulkea pois.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

5 mg/2,5 mg depottabletti

Tabletin ydin:

Mikrokiteinen selluloosa
Laktoosimonohydraatti
Ammoniometakrylaattikopolymeeri
Povidoni
Talkki
Triasetiini
Stearyylialkoholi
Magnesiumstearaatti
Vedetön kolloidinen piioksidi

Tabletin päällys:

Hypromelloosi
Makrogoli
Talkki
Titaanidioksidi (E171)
Briljanttisininen FCF (E133)

10 mg/5 mg depottabletti

Tabletin ydin:

Mikrokiteinen selluloosa
Laktoosimonohydraatti
Ammoniometakrylaattikopolymeeri
Povidoni
Talkki
Triasetiini
Stearyylialkoholi
Magnesiumstearaatti
Vedetön kolloidinen piioksidi

Tabletin päällys:

Hypromelloosi
Makrogoli
Talkki
Titaanidioksidi (E171)

20 mg/10 mg depottabletti

Tabletin ydin:

Mikrokiteinen selluloosa
Ammoniometakrylaattikopolymeeri
Povidoni
Talkki
Triasetiini
Stearyylialkoholi
Magnesiumstearaatti
Vedetön kolloidinen piioksidi

Tabletin päällys:

Hypromelloosi
Makrogoli
Talkki
Titaanidioksidi (E171)
Punainen rautaoksidi (E172)

40 mg/20 mg depottabletti

Tabletin ydin:

Mikrokiteinen selluloosa
Ammoniometakrylaattikopolymeeri
Povidoni
Talkki
Triasetiini
Stearyylialkoholi
Magnesiumstearaatti
Vedetön kolloidinen piioksidi

Tabletin päällys:

Hypromelloosi
Makrogoli
Talkki
Titaanidioksidi (E171)
Punainen rautaoksidi (E172)
Keltainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

40 mg/20 mg ja 20 mg/10 mg depottabletit PVC/PVDC/PVC-alumiiniläpipainopakkauksissa: 3 vuotta.

10 mg/5 mg
PVC/PVDC/PVC-alumiiniläpipainopakkauksissa: 1 vuosi.
HDPE-pullossa: 2 vuotta.

5 mg/2,5 mg
PVC/PVDC/PVC-alumiiniläpipainopakkauksissa: 9 kuukautta.
HDPE-pullossa: 18 kuukautta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Depottabletit ovat saatavana lapsiturvallisissa, repäisylinjoin varustetuissa, kerta-annoksiin jaetuissa PVC/PVDC/PVC-alumiiniläpipainopakkauksissa, joiden pakkauskoot ovat 10 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 98 x 1 ja 100 x 1 tai lapsiturvallisin kierrekorkein varustetuissa HDPE-pulloissa, joiden pakkauskoot ovat 20, 50 ja 100.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Acino AG
Leopoldstraße 115
80804 München
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

5 mg/2,5 mg: 32878
10 mg/5 mg: 32879
20 mg/ 10 mg: 32880
40 mg/20 mg: 32881

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

5.4.2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

28.7.2020