

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Oxycodone/Naloxone Krka 10 mg/5 mg depottabletit
Oxycodone/Naloxone Krka 20 mg/10 mg depottabletit
Oxycodone/Naloxone Krka 40 mg/20 mg depottabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

10 mg/5 mg depottabletit:

Yksi depottabletti sisältää 10 mg oksikodonihydrokloridia, joka vastaa 9 mg:aa oksikodonia, ja 5,45 mg naloksonihydrokloridihydraattia, joka vastaa 5 mg:aa naloksonihydrokloridia ja 4,5 mg:aa naloksonia.

20 mg/10 mg depottabletit:

Yksi depottabletti sisältää 20 mg oksikodonihydrokloridia, joka vastaa 18 mg:aa oksikodonia, ja 10,9 mg naloksonihydrokloridihydraattia, joka vastaa 10 mg:aa naloksonihydrokloridia ja 9 mg:aa naloksonia.

40 mg/20 mg depottabletit:

Yksi depottabletti sisältää 40 mg oksikodonihydrokloridia, joka vastaa 36 mg:aa oksikodonia, ja 21,8 mg naloksonihydrokloridihydraattia, joka vastaa 20 mg:aa naloksonihydrokloridia ja 18 mg:aa naloksonia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: laktoosimonohydraatti

Yksi 10 mg/5 mg depottabletti sisältää 66,45 mg laktoosia (monohydraattina).

Yksi 20 mg/10 mg depottabletti sisältää 51,78 mg laktoosia (monohydraattina).

Yksi 40 mg/20 mg depottabletti sisältää 103,55 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti

10 mg/5 mg depottabletit:

Valkoinen, soikea, hieman kaksoiskupera kalvopäällysteinen depottabletti, jonka toisella puolella on merkintä "10" (mitat: 9,5 mm x 4,5 mm).

20 mg/10 mg depottabletit:

Vaaleanpunertava, soikea, hieman kaksoiskupera kalvopäällysteinen depottabletti, jonka toisella puolella on merkintä "20" (mitat: 9,5 mm x 4,5 mm).

40 mg/20 mg depottabletit:

Ruskeankeltainen, pitkänomainen, hieman kaksoiskupera kalvopäällysteinen depottabletti, jonka toisella puolella on merkintä "40" (mitat: 14,0 mm x 6,0 mm).

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Opioidikipulääkkeiden käyttöä vaativan vaikean kivun hoito.

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

Valmisteeseen lisätty opioidiantagonisti, naloksoni, ehkäisee opioidien aiheuttamaa ummetusta estämällä paikallisesti oksikodonin vaikutusta suolen opioidireseptoreihin. Oxycodone/Naloxone Krka on tarkoitettu aikuisille.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Analgesia

Oxycodone/Naloxone Krka -valmiste vastaa analgeettiselta teholtaan depotmuotoisia oksikodonihydrokloridivalmisteita.

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

Aikuiset

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

Saatavilla on miedompia vahvuuksia, jotka helpottavat annoksen titraamista opioidihoidon alussa ja annoksen yksilöllistä sovittamista.

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

Maksimivuorokausiannos on 160 mg oksikodonihydrokloridia ja 80 mg naloksonihydrokloridia. Maksimivuorokausiannos on tarkoitettu vain potilaille, jotka ovat aiemmin saaneet valmistetta 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 lisäannoksia depotmuotoista oksikodonihydrokloridia samoin väliajoin. Tällöin on otettava huomioon, että depotmuotoisen oksikodonihydrokloridin maksimivuorokausiannos on 400 mg. Jos potilas käyttää oksikodonihydrokloridilisää, naloksonihydrokloridin suotuisa vaikutus suolen toimintaan voi heikentyä.

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

Jotkut potilaat, jotka käyttävät Oxycodone/Naloxone Krka -valmistetta säännöllisesti, tarvitsevat lyhytvaikutteisia kipulääkkeitä varalääkkeeksi läpilyöntikivun hoitoon. Oxycodone/Naloxone Krka on depottabletti, joten se ei sovi läpilyöntikivun hoitoon. Läpilyöntikivun hoitoon käytettävän lisälääkkeen kerta-annoksen tulee olla noin kuudesosa vastaavasta oksikodonihydrokloridin vuorokausiannoksesta. Jos lisälääkettä tarvitaan yli kaksi kertaa vuorokaudessa, on annosta yleensä lisättävä. Annosmuutos tulee toteuttaa 1–2 päivän välein. 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 Krka -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/20 mg 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.

Levottomat jalat -oireyhtymä

Oxycodone/Naloxone Krka on tarkoitettu potilaille, joilla on ollut levottomien jalkojen oireita vähintään 6 kuukauden ajan. Oireita on oltava joka päivä ja päiväsaikaan (≥ 4 päivänä viikossa). Oxycodone/Naloxone Krka -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 riittävästä annoksesta 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 sovittava kunkin potilaan yksilöllisen herkkyyden mukaan.

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

Ellei toisin ole määrätty, Oxycodone/Naloxone Krka -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 vuorokausiannoksesta (enintään 60 mg/30 mg oksikodonihydrokloridia/naloksonihydrokloridia).

Oxycodone/Naloxone Krka -valmistetta otetaan määritetyn annostuksen mukaisesti kahdesti vuorokaudessa vakioaikataulun mukaan. Valtaosalle potilaista sopii symmetrinen annostelu (sama annos aamuisin ja iltaisin) vakioaikataulun 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.

Analgesia / levottomat jalat

Hoidon kesto

Oxycodone/Naloxone Krka -valmisteen käyttöä ei tule jatkaa pidempään 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, annosta on hyvä pienentää vähitellen (ks. kohta 4.4).

Levottomat jalat

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

Iäkkäät potilaat

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

Maksan vajaatoiminta

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 Oxycodone/Naloxone Krka -valmistetta annetaan potilaille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4). Oxycodone/Naloxone Krka on vasta-aiheinen, jos potilaalla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

Munuaisten vajaatoiminta

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 Oxycodone/Naloxone Krka -valmistetta annetaan potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

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

Antotapa

Suun kautta.

Oxycodone/Naloxone Krka -valmistetta otetaan määrätyn annostuksen mukaan säännöllisesti, kahdesti vuorokaudessa.

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

Oxycodone/Naloxone Krka -tabletit on nielaistava kokonaisena, eikä niitä saa jakaa, murtaa, murskata eikä pureskella (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.
- Keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta.

Levottomien jalkojen hoidossa myös:

- Anamneesissa opioidien väärinkäyttöä.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa tätä lääkevalmistetta seuraavissa tapauksissa:

- Vakavasti heikentynyt hengitystoiminta
- Uniapnea
- Keskushermostoa lamaavien lääkkeiden samanaikainen käyttö (katso alla ja kohta 4.5)
- Monoamiinioksidaasin estäjien (MAO:n estäjien) samanaikainen käyttö, katso alla ja kohta 4.5)
- Toleranssi, fyysinen riippuvuus ja vieroitusoireet (katso alla)
- Psykkinen riippuvuus (addiktio), väärinkäytön profiili ja pähteiden ja/tai alkoholin väärinkäyttö (katso alla)
- Heikkokuntoinen tai iäkäs
- Pään vamma, kallonsisäiset vauriot tai lisääntynyt kallonsisäinen paine, alentunut tajunnan taso, jonka alkuperä on epävarma
- Jokin epileptinen häiriö tai taipumusta kouristuksiin
- Hypotensio
- Hypertensio
- Haimatulehdus
- Lievä maksan vajaatoiminta
- Munuaisten vajaatoiminta
- Opioidien aiheuttama paralyyttinen ileus
- Myksedeema
- Hypotyreoosi
- Addisonin tauti (lisämunuaiskuoren vajaatoiminta)
- Eturauhasen liikakasvu
- Toksinen psykoosi
- Alkoholismi
- Delirium tremens
- Sappikivitaati
- Anamneesissa sydän- tai verisuonisairaus

Hengityslama

Huomattavin opioidien liialliseen käyttöön liittyvä riski on hengityslama.

Uneen liittyvät hengityshäiriöt

Opioidit voivat aiheuttaa uneen liittyviä hengityshäiriöitä, kuten sentraalista uniapneaa (central sleep apnoea (CSA)) ja uneen liittyvää hypoksemiaa. Opioidien käyttö lisää sentraalisen uniapnean riskiä annoksesta riippuen. Jos potilaalla ilmenee sentraalista uniapneaa, opioidien kokonaisannoksen pienentämistä on harkittava.

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

Opioidien, mukaan lukien oksikodonihydrokloridin, samanaikainen käyttö sedatiivisten lääkkeiden kuten bentsodiatsepiinien tai bentsodiatsepiinien kaltaisten lääkkeiden kanssa saattaa johtaa sedaatioon, hengityslamaan, koomaan ja kuolemaan. Näiden riskien vuoksi opioidien ja sedatiivisten lääkkeiden samanaikainen käyttö tulisi tapahtua ainoastaan potilaille, joille vaihtoehtoinen hoito ei ole mahdollinen. Jos Oxycodone/Naloxone Krka -valmistetta käytetään samanaikaisesti sedatiivisten

lääkkeiden kanssa, tulee käyttää mahdollisimman alhaista annosta ja mahdollisimman lyhyttä ajanjaksoa.

Potilaita tulee seurata tarkkaan mahdollisten hengityslaman ja sedaation oireiden varalta. Tämän vuoksi on erittäin suositeltavaa kertoa näistä oireista potilaille ja heidän hoitajilleen, jotta he voivat olla tietoisia näistä oireista (ks. kohta 4.5).

MAO:n estäjät

Oxycodone/Naloxone Krka -valmistetta on annettava varoen potilaille, jotka käyttävät MAO:n estäjiä tai jotka ovat kahden edellisen viikon aikana käyttäneet MAO:n estäjiä.

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 kliinisiin tutkimuksiin.

Varovaisuutta on noudatettava myös siinä tapauksessa, että Oxycodone/Naloxone Krka -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.

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

Oxycodone/Naloxone Krka ei sovi vieroitusoireiden hoitoon.

Yli vuoden kestävästä levottomien jalkojen Oxycodone/Naloxone Krka -pitkäaikaishoidosta ei ole kliinistä kokemusta (ks. kohta 4.2).

Opioidikipuläkkeet, kuten Oxycodone/Naloxone Krka, voivat aiheuttaa psyykkistä riippuvuutta. Oxycodone/Naloxone Krka -valmistetta tulee käyttää 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 pitää ottaa kokonaisina eikä niitä saa jakaa, murtaa, pureskella eikä murskata. Tablettien ottaminen jaettuina, murrettuina, 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 annostuksen pienentämistä tai hoidon lopettamista voidaan harkita. Varovaisuutta on noudatettava mahdollisten additiivisten vaikutusten takia, kun potilas käyttää muita sedatiivisia lääkevalmisteita yhdessä Oxycodone/Naloxone Krka -valmisteen kanssa (ks. kohdat 4.5 ja 4.7).

Samanaikainen alkoholin ja Oxycodone/Naloxone Krka -valmisteen käyttö saattaa lisätä Oxycodone/Naloxone Krka -valmisteen haittavaikutuksia; samanaikaista käyttöä tulee välttää.

Oxycodone/Naloxone Krka-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 potilaista, joilla on peritoneaalinen karsinomatoosi tai pitkälle edennyt ruoansulatuselimistön tai lantion alueen syöpä, johon liittyy suoliston subokkluusiota. Siksi Oxycodone/Naloxone Krka -valmistetta ei suositella käytettäväksi tälle potilasryhmälle.

Oxycodone/Naloxone Krka -valmistetta ei suositella käytettäväksi preoperatiivisesti eikä ensimmäisten 12–24 tunnin aikana leikkauksen jälkeen. Leikkauksen jälkeisen 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 Oxycodone/Naloxone Krka -valmistetta, tulee ehdottomasti välttää. Jos opioididiagonisteista (kuten heroiinista, morfiinista tai metadonista) riippuvainen henkilö väärinkäyttää Oxycodone/Naloxone Krka -valmistetta parenteraalisesti, nenään tai suun kautta, Oxycodone/Naloxone Krka -valmiste aiheuttaa todennäköisesti voimakkaita vieroitusoireita – naloksonin opioidireseptoreihin kohdistuvien antagonististen vaikutusten vuoksi – tai pahentaa henkilöllä entuudestaan olevia vieroitusoireita (ks. kohta 4.9).

Oxycodone/Naloxone Krka -tableteissa on kahden polymeerin matriksi, ja se on tarkoitettu otettavaksi vain suun kautta. Tabletin aineosien (etenkin talkin) parenteraalinen väärinkäyttö injektio muodossa aiheuttaa todennäköisesti paikallista kudoksetuhoamista ja keuhkojen granuloomia tai muita, mahdollisesti kuolemaan johtavia haittavaikutuksia.

Depottabletin tyhjä matriksi saattaa näkyä ulosteessa.

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.

Jos potilas saa pitkäaikaista opioidihoitoa, siirtyminen Oxycodone/Naloxone Krka -hoitoon voi aiheuttaa aluksi vieroitusoireita tai ripulia.

Ettenkin suuria annoksia käytettäessä voi esiintyä hyperalgesiaa, joka ei reagoi oksikodoniannoksen suurentamiseen. Tällöin tulee ehkä pienentää oksikodoniannosta tai siirtyä käyttämään jotakin toista opioidia.

Oxycodone/Naloxone Krka -valmisteen käyttö voi aiheuttaa positiivisen tuloksen dopingtesteissä. Oxycodone/Naloxone Krka -valmisteen käyttö dopingtarkoituksessa voi vaarantaa käyttäjän terveyden.

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imetyymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Keskushermoston toimintaa lamaavia lääkkeitä ovat esimerkiksi muut opioidit, gabapentinit kuten pregabaliini, rauhoittavat aineet, hypnootit ja sedatiiviset lääkkeet (mukaan lukien bentsodiatsepiinit), masennuslääkkeet, psykoosilääkkeet, antihistamiinit ja pahoinvointilääkkeet.

Oxycodone/Naloxone Krka -valmistetta on annettava varoen potilaille, jotka käyttävät MAO:n estäjiä tai jotka ovat kahden edellisen viikon aikana käyttäneet MAO:n estäjiä.

Oksikodonin samanaikainen anto serotoniinivalmisteiden, kuten selektiivisen serotoniinin takaisinoton estäjän (SSRI) tai serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjän (SNRI), kanssa voi aiheuttaa

serotoniinioreyhtymän, 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.

Alkoholi voi tehostaa Oxycodone/Naloxone Krka -valmisteen farmakodynaamisia vaikutuksia; samanaikaista käyttöä tulee välttää.

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 Krka -annoksia saatetaan joutua muuttamaan asianmukaisesti.

CYP3A4:n estäjät kuten makrolidiantibiootit (esim. klaritromysiini, erytromysiini, telitromysiini), atsoliryhmän sienilääkkeet (esim. ketokonatsoli, vorikonatsoli, itrakonatsoli, posakonatsoli), proteaasinestäjät (esim. ritonaviiri, indinaviiri, nelfinaviiri, sakinaviiri), simetidiini ja greippimehu saattavat pienentää oksikodonin puhdistumaa, mikä voi suurentaa oksikodonipitoisuuksia plasmassa. Oxycodone/Naloxone Krka -valmisteen 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 kivunlievityksen 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.

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.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Oxycodone/Naloxone Krka -valmisteen käytöstä raskauden tai synnytyksen aikana ei ole tietoja. Rajalliset tiedot oksikodonin raskaudenaikaisesta käytöstä ihmisellä eivät viittaa siihen, että synnyttäisten epämuodostumien riski olisi suurentunut. Naloksonin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole riittävää kliinistä tietoa. Oxycodone/Naloxone Krka -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 Krka -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 imetettävään lapseen. Ei ole tiedossa, erittyykö naloksoni rintamaitoon. Oxycodone/Naloxone Krka -valmisteen käytön yhteydessä systeemiset naloksonipitoisuudet ovat kuitenkin hyvin pienet (ks. kohta 5.2). Imetettävään lapseen kohdistuvan riskin mahdollisuutta ei voida sulkea pois etenkään, jos imettävä äiti on ottanut useita annoksia Oxycodone/Naloxone Krka -valmistetta. Imetys on lopetettava Oxycodone/Naloxone Krka -hoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Hedelmällisyyttä koskevia tietoja ei ole.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Oxycodone/Naloxone Krka -valmistella on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Tämä on erityisen todennäköistä hoidon alussa, annoksen suurentamisen tai lääkerotaation yhteydessä ja siinä tapauksessa, että Oxycodone/Naloxone Krka -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 lääkärisä kanssa siitä, onko ajaminen tai koneiden käyttö sallittua.

Jos Oxycodone/Naloxone Krka -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 tulee välttää, kunnes toistuvat nukahtelut ja uneliaisuus ovat lakanneet (ks. myös kohdat 4.4 ja 4.5).

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusten arviointi perustuu seuraaviin esiintymistiheyksiin:

- hyvin yleinen ($\geq 1/10$)
- yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
- harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
- hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)
- tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Haittavaikutukset kivun hoidossa

<u>Elinjärjestelmä</u> <u>MedDRA</u>	<u>Yleinen</u>	<u>Melko harvinainen</u>	<u>Harvinainen</u>	<u>Tuntematon</u>
<u>Immuunijärjestelmä</u>		yliherkkyys		
<u>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</u>	ruokahalun heikkeneminen tai ruokahaluttomuus			

<u>Psyykkiset häiriöt</u>	unettomuus	ajattelun poikkeavuudet, ahdistuneisuus, sekavuustila, masentuneisuus, sukupuolivietin heikkeneminen, hermostuneisuus, levottomuus	lääkeriippuvuus	euforia, aistiharhat, painajaiset, aggressiivisuus
<u>Hermosto</u>	huimaus, päänsärky, uneliaisuus	kouristukset ¹ , tarkkaavuushäiriöt, makuaistin häiriöt, puhehäiriöt, pyörtyminen, vapina, letargia		paraestesia, sedaatio uniapneaoireyhtymä (ks. kohta 4.4)
<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 kudos</u>	kutina, ihoreaktiot, voimakas hikoilu			
<u>Luusto, lihakset ja sidekudos</u>		lihasspasmit, lihasten nykiminen, lihaskipu		
<u>Munuaiset ja virtsatie</u>		virtsaamispakko		virtsaumpi

<u>Sukupuolielimet ja rinnat</u>				erektiohäiriöt
<u>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</u>	astenia, uupumus	rintakipu, vilunväreet, vieroitusoireet, huonovointisuus, kipu, ääreisosien turvotus, jano		
<u>Tutkimukset</u>		painon lasku	painon nousu	
<u>Vammat ja myrkytykset ja hoitokomplikaatiot</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 myös seuraavia haittavaikutuksia:

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

<u>Elinjärjestelmä MedDRA</u>	<u>Yleinen</u>	<u>Melko harvinainen</u>	<u>Harvinainen</u>	<u>Tuntematon</u>
<u>Infektiot</u>			herpes simplex	
<u>Immuunijärjestelmä</u>				anafylaktinen reaktio
<u>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</u>		nestehukka	ruokahalun voimistuminen	
<u>Psyykkiset häiriöt</u>	mielialan ja persoonallisuuden muutokset, aktiivisuuden väheneminen, psykomotorinen yliaktiivisuus	agitaatio, havaintokyvyn häiriöt (esim. derealisaatio)		
<u>Hermosto</u>		keskittymiskyvyn heikkeneminen, migreeni, hypertonia, tahattomat lihassupistukset, hypestesia, koordinaatiohäiriöt		hyperalgesia
<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	hammaskaries
<u>Maksa ja sappi</u>				kolestaasi
<u>Iho ja ihonalainen kudos</u>		ihon kuivuminen	nokkosihottuma	
<u>Munuaiset ja virtsätiet</u>	dysuria			
<u>Sukupuolielimet ja rinnat</u>		hypogonadismi		amenorrea
<u>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</u>		turvotus, toleranssi		vieroitusoireet vastasyntyneellä

Haittavaikutukset levottomien jalkojen hoidossa

Alla olevassa luettelossa ovat haittavaikutukset, joita on havaittu oksikodonihydrokloridi/naloksonihydrokloridihoidon yhteydessä 12 viikon pituisessa, satunnaistetussa, lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui yhteensä 150 oksikodonihydrokloridi/naloksonihydrokloridihoidon saavaa potilasta ja 154 lumetta saavaa potilasta. Oksikodonihydrokloridin/naloksonihydrokloridin vuorokausiannokset olivat 10 mg/5 mg – 80 mg/40 mg. Yleisyys tuntematon -kategoriaan on lisätty kivun hoidossa havaitut näihin tabletteihin liittyvät haittavaikutukset, joita ei ole havaittu levottomia jalkoja koskevassa tutkimuspopulaatiossa.

<u>Elinjärjestelmä MedDRA</u>	<u>Hyvin yleinen</u>	<u>Yleinen</u>	<u>Melko harvinainen</u>	<u>Tuntematon</u>
<u>Immuunijärjestelmä</u>				yliherkkyys
<u>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</u>		ruokahalun heikkeneminen tai ruokahaluttomuus		
<u>Psyykkiset häiriöt</u>		unettomuus, masentuneisuus	sukupuolivietin heikkeneminen, nukahtelu	ajattelun poikkeavuudet, ahdistuneisuus, sekavuustila, hermostuneisuus, levottomuus, euforia, aistiharhat, painajaiset, lääkeriippuvuus, aggressiivisuus
<u>Hermosto</u>	päänsärky, uneliaisuus	huimaus, tarkkaavuushäiriöt, vapina, parestesiat	makuuainmuutokset	kouristukset ¹ , sedaatio, puhehäiriöt, pyörtyminen, letargia
<u>Silmät</u>		näön heikkeneminen		
<u>Kuulo ja tasapainoelin</u>		kierto huimaus		

<u>Sydän</u>				angina pectoris ² , sydämentykytys, takykardia
<u>Verisuonisto</u>	kuumat aallot, verenpaineen aleneminen, verenpaineen suureneminen			
<u>Hengityselimet, rintakehä ja välirikarsina</u>			hengenahdistus	yskä, voimakas nuha, hengityslama, haukottelu
<u>Ruoansulatuselimistö</u>	ummetus, pahoinvointi	vatsakipu, suun kuivuminen, oksentelu	ilmavaivat	vatsan pullotus, ripuli, dyspepsia, röyhtäily, hampaiden häiriöt
<u>Maksa ja sappi</u>		suurentuneet maksientsyymiarvot ³		sappikivikohtaus
<u>Iho ja ihonalainen kudos</u>	voimakas hikoilu	kutina, ihoreaktiot		
<u>Luusto, lihakset ja sidekudos</u>				lihasspasmit, lihasten nykiminen, lihaskipu
<u>Munuaiset ja virtsatiet</u>				virtsaamispakko, virtsaumpi
<u>Sukupuolielimet ja rinnat</u>			erektiohäiriöt	
<u>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat häirit</u>	uupumus	rintakipu, vilunväreet, jano, kipu	vieroitusoireet, ääreisosien turvotus	huonovointisuus, astenia,
<u>Tutkimukset</u>				painon lasku, painon nousu
<u>Vammat ja myrkytykset ja hoitokomplikaatiot</u>			tapaturmavammat	

¹ etenkin ihmisillä, joilla on epilepsia tai taipumusta kouristuksiin.

² etenkin ihmisillä, joilla on anamneesissa sepelvaltimotauti.

³ Alaniiniaminotransferaasi (ALAT)- arvon suureneminen, gammaglutamyyli transferaasi (GGT) - arvon suureneminen

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden 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

Oireet ja myrkytystilanteet

Potilaan taustasta riippuen Oxycodone/Naloxone Krka -yliannos voi aiheuttaa joko oksikodonista (opioidiagonisti) tai naloksonista (opioidiantagonisti) 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 verenkiertovajasta, ja tilanne saattaa johtaa kuolemaan.

Pelkän naloksoniyliannoksen aiheuttamat oireet ovat epätodennäköisiä.

Myrkytyksen hoito

Naloksoniyliannoksen aiheuttamat vieroitusoireet tulee hoitaa oireenmukaisesti tarkoin valvotuissa oloissa.

Oksikodoniyliannokseen 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-prosenttista natriumkloridia tai 5-prosenttista 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 tulee käyttää tarpeen mukaan. Neste- ja elektrolyyttitasapainosta tulee huolehtia.

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 vaikuttaa kipua lievittävästi sitoutumalla keskushermoston endogeenisiin opioidireseptoreihin. Naloksoni taas on puhdas antagonisti, joka vaikuttaa kaikentyyppisiin opioidireseptoreihin.

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

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.

Analgesia

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

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-pistemäärä 21-30 ja hyvin vaikean 31-40. Potilaiden IRLS-pistekeskisarvo kohentui koko hoitajakson ajan kliinisesti merkittävästi ja tilastollisesti merkittävästi verrattuna lumeeseen. IRLS-pistekeskisarvo oli pienentynyt 5,9 pistettä verrattuna lumeeseen viikolla 12 (olettaen varovaisesti arvioituna, että vaikutus tutkimuksen keskeyttäneiden potilailla on sama kuin tutkimuksen loppuun suorittaneilla lumepotilailla). Teho havaittiin jo hoitoviikolla 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 IRLSpistemäärä korjaantui. Kellään tutkittavista oireiden ei vahvistettu lisääntyneen tutkimuksen aikana.

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-prosentista. Oksikodoni läpäisee istukan ja erittyy rintamaitoon.

Biotransformaatio

Oksikodoni metaboloituu suolessa ja maksassa noroksikodoniksi, oksimorfoniksi ja eri glukuronideiksi. Noroksikodonia, oksimorfonia ja noroksimorfonia muodostuu sytokromi P450-järjestelmän kautta. Kinidiini vähentää oksimorfonin tuotantoa ihmisellä, mutta se ei vaikuta merkittävästi oksikodonin farmakodynaamikkaan. 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, erittykö naloksoni myös rintamaitoon.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Parenteraalisen annostelun jälkeen lääkkeen puoliintumisaika plasmasta on noin yksi tunti. Vaikutuksen kesto riippuu annoksesta ja antoreitistä. Lihakseen annettavalla injektioilla 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 (Oxycodone/Naloxone Krka)

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

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

Kaikki Oxycodone/Naloxone Krka -valmisteen vahvuudet ovat keskenään vaihdettavia.

Kun terveet koehenkilöt ottavat Oxycodone/Naloxone Krka -valmistetta 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 tyhjän mahaan. Eroa ei pidetä kliinisesti merkitsevänä, joten Oxycodone/Naloxone Krka -depottabletit voidaan ottaa joko ruoan kanssa tai ilman ruokaa (ks. kohta 4.2).

In vitro -lääkeainemetaboliatutkimusten tulokset viittaavat siihen, että Oxycodone/Naloxone Krka -valmisteella 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 %:n CI: 102, 127). Oksikodonin C_{min} -arvot suurenevät keskimäärin 128-prosenttiseksi (90 %:n CI: 107, 152).

Naloksoni

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

Naloksoni-3-glukuronidi

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

Maksan vajaatoimintapotilaat

Oksikodoni

Oksikodonin AUC_{inf} -arvot suurenevät keskimäärin 143-prosenttiseksi (90 %:n CI: 111, 184) lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla, 319-prosenttiseksi (90 %:n CI: 248, 411) keskivaikean maksan vajaatoiminnan yhteydessä ja 310-prosenttiseksi (90 %:n CI: 241, 398) vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoisiin. Oksikodonin C_{max} -arvot suurenevät keskimäärin 120-prosenttiseksi (90 %:n CI: 99, 144) lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla, 201-prosenttiseksi (90 %:n CI: 166, 242) keskivaikean maksan vajaatoiminnan yhteydessä ja 191-prosenttiseksi (90 %:n CI: 158, 231) vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoisiin. Oksikodonin $t_{1/2}$ -ajat pitenivät keskimäärin 108-prosenttiseksi (90 %:n CI: 70, 146) lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla, 176-prosenttiseksi (90 %:n CI: 138, 215) keskivaikean maksan vajaatoiminnan yhteydessä ja 183-prosenttiseksi (90 %:n CI: 145, 221) vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoisiin.

Naloksoni

Naloksonin AUC_t -arvot suurenevät keskimäärin 411-prosenttiseksi (90 %:n CI: 152, 1 112) lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla, 1 518-prosenttiseksi (90 %:n CI: 4 259, 31 149) keskivaikean maksan vajaatoiminnan yhteydessä ja 10 666-prosenttiseksi (90 %:n CI: 3 944, 28 847) vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoisiin. Naloksonin C_{max} -arvot suurenevät keskimäärin 193-prosenttiseksi (90 %:n CI: 115, 324) lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla, 5 292-prosenttiseksi (90 %:n CI: 3 148, 8 896) keskivaikean maksan vajaatoiminnan yhteydessä ja 5 252-prosenttiseksi (90 %:n CI: 3 124, 8 830) vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoisiin. Naloksonin $t_{1/2}$ -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 %:n CI: 89, 279) lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla, 128-prosenttiseksi (90 %:n CI: 72, 227) keskivaikean maksan vajaatoiminnan yhteydessä ja 125-prosenttiseksi (90 %:n CI: 71, 222) vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoisiin. Naloksoni-3-glukuronidin C_{max} -arvot suurenevät keskimäärin 141-prosenttiseksi (90 %:n CI: 100, 197) lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla ja 118-prosenttiseksi (90 %:n CI: 84, 166) keskivaikean maksan vajaatoiminnan yhteydessä ja pienenevät 98-prosenttiseksi (90 %:n CI: 70, 137) vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoisiin. Naloksoni-3-glukuronidin $t_{1/2}$ -ajat pitenivät keskimäärin 117-prosenttiseksi (90 %:n CI: 72, 161) lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla ja lyhenivät 77-prosenttiseksi (90 %:n CI: 32, 121) keskivaikean maksan vajaatoiminnan yhteydessä ja 94-prosenttiseksi (90 %:n CI: 49, 139) vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoisiin.

Munuaisten vajaatoimintapotilaat

Oksikodoni

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

Naloksoni

Naloksonin AUC_t -arvot suurenevät keskimäärin 2 850-prosenttiseksi (90 %:n CI: 369, 22 042) lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla, 3 910-prosenttiseksi (90 %:n CI: 506, 30 243) keskivaikean munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä ja 7 612-prosenttiseksi (90 %:n CI: 984, 58 871) vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin. Naloksonin C_{max} -arvot suurenevät keskimäärin 1 076-prosenttiseksi (90 %:n CI: 154, 7 502) lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla, 858-prosenttiseksi (90 %:n CI: 123, 5 981) keskivaikean munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä ja 1 675-prosenttiseksi (90 %:n CI: 240, 11 676) vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin. Naloksonin $t_{1/2}$ -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 suurenevät keskimäärin 220-prosenttiseksi (90 %:n CI: 148, 327) lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla, 370-prosenttiseksi (90 %:n CI: 249, 550) keskivaikean munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä ja 525-prosenttiseksi (90 %:n CI: 354, 781) vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin. Naloksoni-3-glukuronidin C_{max} -arvot suurenevät keskimäärin 148-prosenttiseksi (90 %:n CI: 110, 197) lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla, 202-prosenttiseksi (90 %:n CI: 151, 271) keskivaikean munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä ja 239-prosenttiseksi (90 %:n CI: 179, 320) vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin. Naloksoni-3-glukuronidin $t_{1/2}$ -ajoissa ei ollut keskimäärin mitään merkitseviä eroja munuaisten vajaatoimintapotilaiden ja terveiden henkilöiden välillä.

Väärinkäyttö

Jotta depottablettien depotominaisuudet eivät heikkenisi, Oxycodone/Naloxone Krka -depottabletteja ei saa jakaa, murtaa, murskata eikä pureskella, sillä tämä johtaa vaikuttavien aineiden vapautumiseen nopeammin. Nenään annostellun naloksonin eliminaatio on myös hidasta. Näiden ominaisuuksien vuoksi Oxycodone/Naloxone Krka -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 parametreissa 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 postnataaliseseen kehitykseen. Hyvin suurilla annoksilla (800 mg/kg/vrk) naloksoni johti poikaskuolemien lisääntymiseen välittömästi synnytyksen jälkeen. Käytetyt annostukset aiheuttivat emoilta 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 kk:n pituisessa karsinogeenisuustutkimuksessa, jossa käytettiin enintään 100 mg/kg 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 havaittu *in vivo* edes toksisilla annoksilla. Tulokset viittaavat siihen, että hoitopitoisuuksina käytetyn Oxycodone/Naloxone Krka -valmisteen mutageenisuusriski ihmisillä voidaan riittävän varmasti sulkea pois.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Hydroksipropyyliselluloosa

Etyyliselluloosa

Glyserolidistearaatti

Laktoosimonohydraatti

Talkki (E553b)

Magnesiumstearaatti (E470b)

Kalvopäällyste

Polyvinyylialkoholi

Titaanidioksidi (E171)

Makrogoli 3350

Talkki (E553b)

Punainen rautaoksidi (E172) – vain 20 mg/10 mg tabletit

Keltainen rautaoksidi (E172) – vain 40 mg/20 mg tabletit

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

10 mg/5 mg depottabletit:

Lapsiturvallinen läpipainopakkaus (PVC/PVDC valkoinen – paperi/alumiinikalvo): 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 tai 112 depottablettia rasiassa.

Lapsiturvallinen auki vedettävä yksittäispakattu läpipainopakkaus (PVC/PVDC valkoinen – PET/alumiinikalvo): 10 x 1, 14 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1, 98 x 1, 100 x 1 tai 112 x 1 depottablettia rasiassa.

20 mg/10 mg depottabletit:

Lapsiturvallinen läpipainopakkaus (PVC/PVDC valkoinen – paperi/alumiinikalvo): 10, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 tai 112 depottablettia rasiassa.

Lapsiturvallinen auki vedettävä yksittäispakattu läpipainopakkaus (PVC/PVDC valkoinen – PET/alumiinikalvo): 10 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1, 98 x 1, 100 x 1 tai 112 x 1 depottablettia rasiassa.

40 mg/20 mg depottabletit:

Lapsiturvallinen läpipainopakkaus (PVC/PVDC valkoinen – paperi/alumiinikalvo): 10, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 tai 112 depottablettia rasiassa.

Lapsiturvallinen auki vedettävä yksittäispakattu läpipainopakkaus (PVC/PVDC valkoinen – PET/alumiinikalvo): 10 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1, 98 x 1, 100 x 1 tai 112 x 1 depottablettia rasiassa.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

10 mg/5 mg: 34250

20 mg/10 mg: 34251

40 mg/20 mg: 34252

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22.6.2017

Myyntiluvan uudistamispäivämäärä: 24.3.2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

28.8.2023

Lisätietoä tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean verkkosivuilla www.fimea.fi.

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Oxycodone/Naloxone Krka 10 mg/5 mg depottabletter
Oxycodone/Naloxone Krka 20 mg/10 mg depottabletter
Oxycodone/Naloxone Krka 40 mg/20 mg depottabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

10 mg/5 mg depottabletter:

Varje depottablett innehåller 10 mg oxikodonhydroklorid motsvarande 9 mg oxikodon samt 5 mg naloxonhydroklorid som 5,45 mg naloxonhydrokloriddihydrat motsvarande 4,5 mg naloxon.

20 mg/10 mg depottabletter:

Varje depottablett innehåller 20 mg oxikodonhydroklorid motsvarande 18 mg oxikodon samt 10 mg naloxonhydroklorid som 10,9 mg naloxonhydrokloriddihydrat motsvarande 9 mg naloxon.

40 mg/20 mg depottabletter:

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

Hjälpämne med känd effekt: laktosmonohydrat

Varje 10 mg/5 mg depottablett innehåller 66,45 mg laktos (som monohydrat).

Varje 20 mg/10 mg depottablett innehåller 51,78 mg laktos (som monohydrat).

Varje 40 mg/20 mg depottablett innehåller 103,55 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depottablett

10 mg/5 mg depottabletter:

Vita, ovala, aningen bikonvexa, filmdragerade depottabletter märkta med "10" på ena sidan av tablettens (dimensioner: 9,5 mm x 4,5 mm).

20 mg/10 mg depottabletter:

Ljusrosa, ovala, aningen bikonvexa, filmdragerade depottabletter märkta med "20" på ena sidan av tablettens (dimensioner: 9,5 mm x 4,5 mm).

40 mg/20 mg depottabletter:

Brungula, kapselformade, aningen bikonvexa, filmdragerade depottabletter märkta med "40" på ena sidan av tablettens (dimensioner: 14,0 mm x 6,0 mm).

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Svår smärta där endast opioider erbjuder tillräcklig analgetisk effekt.

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

Med opioidantagonisten naloxon motverkas opioidinducerad förstoppning genom att oxikodons lokala effekt på opioidreceptorer i tarmen blockeras.

Oxycodone/Naloxone Krka är avsett för vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Smärtlindring

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

Doseringen ska anpassas till smärtintensiteten och känsligheten hos varje enskild patient. Om inget annat föreskrivs ska Oxycodone/Naloxone Krka 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 oxikodonhydroklorid/naloxonhydroklorid finns tillgängliga för att förenkla dositering när man initierar opioidbehandling och vid individuell dosjustering.

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

Den högsta dagliga dosen är 160 mg oxikodonhydroklorid och 80 mg naloxonhydroklorid. Den högsta dagliga dosen rekommenderas endast till patienter som tidigare fått en stabil daglig dos och som har behov av en ökad dos. Särskild försiktighet bör iaktas om man överväger dosökning hos patienter med nedsatt njurfunktion och patienter med lätt nedsatt leverfunktion. Patienter som behöver högre doser 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 dosering med extra oxikodonhydroklorid kan den fördelaktiga effekten som naloxonhydroklorid har på tarmfunktion försämrats.

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

Vissa patienter som tar Oxycodone/Naloxone Krka enligt ett regelbundet tidsschema kan behöva analgetika med omedelbar frisättning som akutmedicin vid smärtgenombrott. Oxycodone/Naloxone Krka 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 doseringen behöver justeras uppåt. Denna justering bör göras varje eller varannan dag. 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 Krka 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 nytta av asymmetrisk dosering som är skraddarsydd efter deras smärtmönster. I allmänhet ska den lägsta 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 oxikodonhydroklorid/naloxonhydroklorid tillgängliga.

Restless legs-syndrom

Oxycodone/Naloxone Krka är indicerat till patienter som lider av restless legs-syndrom (RLS) sedan minst 6 månader. RLS-symtomen bör föreligga dagligen och under dagtid (≥ 4 dagar/vecka). Oxycodone/Naloxone Krka ska användas efter misslyckande av tidigare dopaminerg behandling, vilket definieras som otillräcklig initial effekt, en effekt som har blivit otillräcklig med tiden, förekomst av symtomförstärkning (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 dopaminerg behandling.

Doseringen ska anpassas till känsligheten hos varje enskild patient.

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

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

Vuxna

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

Titring 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 nytta av högre dagliga doser upp till maximalt 60 mg/30 mg oxikodonhydroklorid/naloxonhydroklorid.

Oxycodone/Naloxone Krka 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 lägsta effektiva dosen väljas.

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

Smärtlindring / restless legs-syndrom

Behandlingslängd

Oxycodone/Naloxone Krka bör inte administreras längre än vad som är absolut nödvändigt. Om långvarig behandling 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 Krka bör patienten utvärderas kliniskt. Behandlingen bör endast fortsätta, om Oxycodone/Naloxone Krka anses effektivt och nyttan anses uppväga negativa effekter 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 Krka under en period av cirka en vecka för att fastställa om fortsatt behandling med Oxycodone/Naloxone Krka är indicerat.

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

Äldre patienter

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

Patienter med 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 iaktas vid administrering av Oxycodone/Naloxone Krka till patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4). Oxycodone/Naloxone Krka är kontraindicerat för patienter med måttligt eller allvarligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Patienter med 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 bör iaktas vid administrering av Oxycodone/Naloxone Krka till patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

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

Administreringssätt

Oral användning.

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

Depottabletterna kan tas med eller utan mat tillsammans med tillräcklig vätska. Oxycodone/Naloxone Krka måste sväljas hela och får inte delas, brytas, tuggas eller krossas (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne 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

Dessutom för restless legs-syndrom:

- Tidigare opioidmissbruk

4.4 Varningar och försiktighet

Försiktighet måste iakttagas vid administrering av dessa tabletter till patienter med:

- Allvarligt nedsatt andningsfunktion
- Sömnapné
- Samtidig användning av CNS-dämpande medel (se nedan och avsnitt 4.5)
- MAO-hämmare (se nedan och avsnitt 4.5)
- Tolerans, fysiskt beroende och abstinenssymtom (se nedan)
- Psykologiskt beroende (missbruk), missbruksprofil och tidigare alkohol- eller drogmissbruk (se nedan)
- Äldre eller svaga patienter
- Skallskada, intrakraniella lesioner eller ökat intrakraniellt tryck, sänkt medvetandegrad av osäkert ursprung
- Epilepsisjukdom eller predisposition för krampanfall
- Hypotension
- Hypertension
- Pankreatit
- Lindrigt nedsatt leverfunktion
- Nedsatt njurfunktion
- Opioidinducerad paralytisk ileus
- Myxödem
- Hypotyroidism
- Addisons sjukdom (binjurebarkinsufficiens)
- Prostatahypertrofi
- Toxisk psykos
- Alkoholism
- Delirium tremens
- Kolelithiasis
- Redan existerande kardiovaskulära sjukdomar.

Andningsdepression

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

Sömnrelaterade andningsstörningar

Opioider kan orsaka sömnrelaterade andningsstörningar, inklusive central sömnapné (CSA) och sömnrelaterad hypoxemi. Opioidanvändning ökar risken för CSA på ett dosberoende sätt. 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 Krka tillsammans med sedativa läkemedel ska den lägsta effektiva dosen användas och behandlingstiden ska vara så kort som möjligt.

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

MAO-hämmare

Oxycodone/Naloxone Krka skall administreras med försiktighet till patienter som tar MAO-hämmare eller som har fått MAO-hämmare under de senaste två veckorna.

Försiktighet rekommenderas vid behandling av patienter med RLS, vilka även har sömnapné eftersom dessa tabletter ger en ökad risk för andningsdepression. Det finns inga data om risken eftersom patienter med sömnapnésyndrom exkluderades i kliniska prövningar.

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

Diarré kan betraktas som en möjlig effekt av naloxon.

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

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

Det finns ingen klinisk erfarenhet av Oxycodone/Naloxone Krka vid långtidsbehandling av RLS utöver 1 år (se avsnitt 4.2).

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

För att inte försämra depottabletternas depotegenskaper måste depottabletterna tas hela och får inte delas, brytas, tuggas eller krossas. Om depottabletterna delas, bryts, 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).

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

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

Inga studier avseende säkerhet och effekt av Oxycodone/Naloxone Krka hos barn och ungdomar under 18 år har utförts. Därför rekommenderas inte Oxycodone/Naloxone Krka till barn och ungdomar under 18 år.

Klinisk erfarenhet saknas hos cancerpatienter med peritoneal karcinomatosis eller med sub-occlusivt syndrom vid avancerad cancer i mag-tarm kanalen eller pelvis. På grund av detta rekommenderas ej Oxycodone/Naloxone Krka till denna patientgrupp.

Oxycodone/Naloxone Krka är inte rekommenderade 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 Krka kan påbörjas på en noggrann risk/nytta-bedömning för varje enskild patient.

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

Oxycodone/Naloxone Krka består av en tvåpolymermatris, endast avsedd för oral användning. 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.

Den tomma depottablettmatrisen kan ses i avföringen.

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.

Hos patienter som står på långtidsbehandling kan bytet till Oxycodone/Naloxone Krka utlösa abstinenssymtom eller diarré i början av behandlingen.

Hyperalgesi som inte svarar på ytterligare dosökning av oxikodon kan uppstå, särskilt vid höga doser. Dosminskning av oxikodon eller byte av opioid kan behövas.

Användningen av Oxycodone/Naloxone Krka kan leda till positiva resultat vid dopningskontroller. Användning av Oxycodone/Naloxone Krka som dopningsmedel kan utgöra en hälsorisk.

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med de sällsynta ärftliga tillstånden galaktosintolerans, total laktas-brist eller glukos-galaktosmalabsorption bör inte ta detta läkemedel.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig användning av opioider med sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel ökar risken för sederig, andningsdepression, koma och död på grund av den additiva CNS-depressiva effekten. Dosering och duration av samtidig användning ska begränsas (se avsnitt 4.4).

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

Oxycodone/Naloxone Krka skall administreras med försiktighet till patienter som tar MAO-hämmare eller som har fått 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 serotoninintoxicitet. Symtom på serotoninintoxicitet 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 Krka; 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 Krka-doserna kan därför behöva justeras.

CYP3A4 hämmare, såsom makrolidantibiotika (t.ex. klaritromycin, erytromycin, och telitromycin), azol-antivampmedel (t.ex. ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, och posakonazol) proteashämmare (t.ex. ritonavir, indinavir, nelfinavir och saquinavir), cimetidin och grapefruktjuice kan orsaka ett minskat clearance av oxikodon vilket skulle kunna leda till en ökning av plasmakoncentrationen av oxikodon. Därför kan en dosminskning av Oxycodone/Naloxone Krka vara lämplig och retitering nödvändig.

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 iaktas och ytterligare titrering kan behövas för att uppnå smärtkontroll.

Teoretiskt kan läkemedel som hämmar CYP2D6 aktivitet, såsom paroxetin, fluoxetin och kinidin, orsaka minskat clearance 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 Oxycodone/Naloxone Krka 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 graviteter. Kvinnors systemiska exponering för naloxon efter användning av Oxycodone/Naloxone Krka 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). Djuurstudier 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 Krka 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 Oxycodone/Naloxone Krka är emellertid mycket låga (se avsnitt 5.2). Risk för det ammande barnet kan inte uteslutas framför allt efter intag av upprepade doser av Oxycodone/Naloxone Krka hos den ammande modern. Amningen bör avbrytas under behandling med Oxycodone/Naloxone Krka.

Fertilitet

Det finns inga data vad gäller fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Oxycodone/Naloxone Krka har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Detta gäller särskilt i början av behandlingen, efter en dosökning eller vid byte från annan opioidbehandling och om Oxycodone/Naloxone Krka 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 Krka och uppvisar somnolens och/eller plötsliga sömnattacker måste informeras om att avstå från bilkörning 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

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 smärtlindring

<u>MedDRA systemorganklass</u>	<u>Vanliga</u>	<u>Mindre vanliga</u>	<u>Sällsynta</u>	<u>Ingen känd frekvens</u>
<i>Immunsystemsjukdomar</i>		Överkänslighet		
<i>Metabolism och nutrition</i>	Minskad aptit till aptitförlust			
<i>Psykiatriska sjukdomar</i>	Insomni	Onormalt tänkande Oro Förvirring Depression Minskad libido Nervositet Rastlöshet	Läkemedelsberoende	Eufori Hallucination Mardrömmar Aggressivitet
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Yrsel Huvudvärk Somnolens	Krampanfall ¹ Uppmärksamhetsstörning Dysgeusia Talstörningar Synkope Tremor Letargi		Parestesier Slöhet Sömnapné-syndrom (se avsnitt 4.4)
<i>Ögon</i>		Synnedstättning		

<u>MedDRA systemorganklass</u>	<u>Vanliga</u>	<u>Mindre vanliga</u>	<u>Sällsynta</u>	<u>Ingen känd frekvens</u>
<i>Sjukdomar i öron och balansorgan</i>	Vertigo			
<i>Hjärtsjukdomar</i>		Angina pectoris ² palpitationer	Takykardi	
<i>Vaskulära sjukdomar</i>	Blodvällning	Blodtrycksfall Blodtrycksökning		
<i>Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar</i>		Dyspné Rinorré Hosta	Gäspningar	Andningsdepression
<i>Magtarmkanalen</i>	Buksmärtor Förstoppning Diarré Muntorrhet Dyspepsi Kräkning Illamående Flatulens	Abdominell distension	Tandproblem	Eruktion
<i>Lever och gallvägar</i>		Förhöjda leverenzym Gallkolik		
<i>Sjukdomar i hud och subkutan vävnad</i>	Pruritus Hudreaktioner Hyperhidros			
<i>Muskuloskeletal systemet och bindväv</i>		Muskelspasmer Muskelryckningar Myalgi		
<i>Njur- och urinvägssjukdomar</i>		Urinträngningar		Urinretention
<i>Sjukdomar i fortplantningssystem och bröst</i>				Erektildysfunktion
<i>Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe</i>	Asteni trötthet	Bröstmärta Frossa Abstinenssyndrom Sjukdomskänsla Smärta Perifert ödem Törst		
<i>Utredningar</i>		Viktminskning	Viktökning	
<i>Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer</i>		Olycksrelaterade skador		

¹ särskilt hos personer med epilepsisjukdom eller predisposition för krampanfall

² 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.

<u>MedDRA</u> <u>systemorganklass</u>	<u>Vanliga</u>	<u>Mindre vanliga</u>	<u>Sällsynta</u>	<u>Ingen känd frekvens</u>
<i>Infektioner och infestationer</i>			Herpes simplex	
<i>Immunsystemsjukdomar</i>				Anafylaktisk reaktion
<i>Metabolism och nutrition</i>		Dehydrering	Ökad aptit	
<i>Psykiatriska sjukdomar</i>	Humör- och personlighetsförändringar Minskad aktivitet Psykomotorisk hyperaktivitet	Upprördhet perceptionsstörningar (t.ex. överklighetskänsla)		
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>		Nedsatt koncentrationsförmåga Migrän Hypertoni Ofrivilliga muskelsammandragningar Hypestesi Onormal koordination		Hyperalgesi
<i>Sjukdomar i öron och balansorgan</i>		Hörsehetsättning		
<i>Vaskulära sjukdomar</i>		Vasodilatation		
<i>Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar</i>		Dysfoni		
<i>Magtarmkanalen</i>	Hicka	Dysfagi Ileus Munsår Stomatit	Melena Blödande tandkött	Karies
<i>Lever och gallvägar</i>				Kolestas
<i>Sjukdomar i hud och subkutan vävnad</i>		Torr hud	Urtikaria	
<i>Njur- och urinvägssjukdomar</i>	Dysuri			
<i>Sjukdomar i fortplantningssystem och bröst</i>		Hypogonadism		Amenorré
<i>Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe</i>		Ödem Läkemedelstolerans		Neonatalt abstinenssyndrom

Biverkningar vid behandling av restless legs-syndrom

Listan nedan visar de biverkningar som sågs med oxikodonhydroklorid/naloxonhydroklorid i en 12 veckors randomiserad, placebokontrollerad klinisk studie som omfattade totalt 150 patienter på oxikodonhydroklorid/naloxonhydroklorid och 154 patienter på placebo med dagliga doser mellan 10 mg/5 mg och 80 mg/40 mg oxikodonhydroklorid/naloxonhydroklorid. Biverkningar som relaterats till dessa tabletter vid smärtbehandling och som inte observerats i RLS-studiepopulationen har lagts till under Ingen känd frekvens.

<u>MedDRA</u> <u>systemorganklass</u>	<u>Mycket</u> <u>vanliga</u>	<u>Vanliga</u>	<u>Mindre</u> <u>vanliga</u>	<u>Ingen känd</u> <u>frekvens</u>
<i>Immunsystemsjukdomar</i>				Överkänslighet
<i>Metabolism och nutrition</i>		Minskad aptit till aptitförlust		
<i>Psykiatriska sjukdomar</i>		Insomni Depression	Minskad libido Sömnattacker	Onormalt tänkande Oro Förvirring Nervositet Rastlöshet Eufori Hallucination Mardrömmar Läkemedelsberoende Aggressivitet
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Huvudvärk Somnolens	Yrsel Uppmärksamhetsstörning Tremor Parestesier	Dysgeusia	Krampanfall ¹ Sedering Talstörningar Synkope Letargi
<i>Ögon</i>		Synnedstättning		
<i>Sjukdomar i öron och balansorgan</i>		Vertigo		
<i>Hjärtsjukdomar</i>				Angina pectoris ² Palpitationer Takykardi
<i>Vaskulära sjukdomar</i>	Blodvallning Blodtrycksfall Blodtrycksökning			
<i>Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar</i>			Dyspné	Hosta Rinorré Andningsdepression Gäspningar
<i>Magtarmkanalen</i>	Förstoppning Illamående	Buksmärter Muntorrhet Kräkning	Flatulens	Abdominell distension Diarré Dyspepsi Eruktion Tandproblem
<i>Lever och gallvägar</i>		Förhöjda leverenzym ³		Gallkolik
<i>Sjukdomar i hud och subkutan vävnad</i>	Hyperhidros	Pruritus Hudreaktioner		
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>				Muskelspasmer Muskelryckningar Myalgi
<i>Njur- och urinvägssjukdomar</i>				Urinträngningar Urinretention

<u>MedDRA systemorganklass</u>	<u>Mycket vanliga</u>	<u>Vanliga</u>	<u>Mindre vanliga</u>	<u>Ingen känd frekvens</u>
<i>Sjukdomar i fortplantningssystem och bröst</i>			Erektildysfunktion	
<i>Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe</i>	Trötthet	Bröstsmärta Frossa Törst Smärta	Abstinenssyndrom Perifert ödem	Sjukdomskänsla Asteni
<i>Utredningar</i>				Viktnedgång Viktökning
<i>Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer</i>			Olycksrelaterade skador	

¹ (särskilt hos personer med epilepsisjukdom eller predisposition för krampanfall.)

² särskilt hos patienter som tidigare har lidit av kranskärslsjukdom.

³ ökat alaninaminotransferas (ALAT), ökat gammaglutamyltransferas (GGT)

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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom vid intoxikation

Beroende på patientens historik kan en överdos av Oxycodone/Naloxone Krka yttra sig genom symtom som antingen utlöses av oxikodon (opioidreceptoragonist) eller naloxon (opioidreceptorantagonist). Symtom vid överdosering med oxikodon omfattar mios, andningsdepression, nedsatt vakenhet som fördjupas till medvetslöshet, muskelhypotoni, 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 osannolik.

Behandling vid intoxikation

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

Kliniska symtom 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. Hjärtstillstånd 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: 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 påverkar smärtlindring genom bindning till de endogena opioidreceptorerna 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. På grund av naloxons lokalt konkurrerande antagonism mot den opioidreceptormedierade oxikodoneffekten i tarmen, minskar naloxon de störningar på tarmfunktionen som är typiska för opioidbehandling.

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.

Analgesi

I en 12 veckors dubbelblind parallellgruppsstudie med 322 patienter med opioidinducerad förstoppning hade patienterna som behandlades med oxikodonhydroklorid-na loxonhydroklorid i genomsnitt en extra fullständigt spontan (utan laxermedel) avföring under den sista veckan av behandlingen jämfört med de patienter som fortsatte ta liknande doser av depottabletter med oxikodonhydroklorid ($p < 0,0001$). Användningen av laxermedel under de första fyra veckorna var signifikant lägre i gruppen med oxikodon och naloxon jämfört med gruppen som behandlades med enbart oxikodon (31 % jämfört med 55 %, $p < 0,0001$). Liknande resultat visades i en studie med 265 icke-cancer patienter där dagliga doser oxikodonhydroklorid/na loxonhydroklorid på 60 mg/30 mg upp till 80 mg/40 mg jämfördes med motsvarande doser oxikodonhydroklorid i monoterapi.

Restless legs-syndrom (RLS)

I en 12 veckors dubbelblind effektstudie behandlades 150 patienter med svårt till mycket svårt idiopatiskt restless legs-syndrom vid randomisering med oxikodonhydroklorid/na loxonhydroklorid. 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 placebogrupper 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 symtomförstärkning (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 bröstmjolk.

Metabolism

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

Elimination

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 bröstmjolk.

Metabolism och elimination

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 Krka)

Farmakokinetiska/farmakodynamiska förhållanden

De farmakokinetiska egenskaperna för oxikodon från Oxycodone/Naloxone Krka är jämförbara med dem från oxikodonhydrokloriddepottabletter som administreras tillsammans med naloxonhydrokloriddepottabletter.

Alla styrkorna har dosproportionalitet.

Efter oral administrering av Oxycodone/Naloxone Krka 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 fettrik 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 Oxycodone/Naloxone Krka 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 Krka är osannolika.

Äldre patienter

Oxikodon

AUC_t 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_t 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_t för naloxon-3-glukuronid ökade i genomsnitt till 128 % (90 % KI: 113, 147), hos äldre i jämförelse med 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_t 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_{INF} inte beräknats för naloxon. Jämförelserna av biotillgängligheten för naloxon är därför baserade på AUC_t -värdena.

Naloxon-3-glukuronid

För naloxon-3-glukuronid ökade AUC_{INF} 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_{max} 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 $t_{1/2Z}$ 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_{INF} 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_{max} 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 $t_{1/2Z}$ 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_t 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_{max} 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 $t_{1/2Z}$ och motsvarande AUC_{INF} inte beräknats för naloxon. Jämförelserna av biotillgängligheten för naloxon är därför baserade på AUC_t -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_{INF} 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_{max} 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 $t_{1/2Z}$ mellan patienter med nedsatt njurfunktion och friska försökspersoner.

Missbruk

För att inte skada depottabletternas förmåga till förlängd frisättning får Oxycodone/Naloxone Krka inte delas, brytas, krossas eller tuggas, eftersom detta kan leda till en snabbare frisättning av de aktiva substanserna. Naloxon har därutöver en långsammare elimineringshastighet då det administreras intranasalt. Bägge egenskaper innebär att missbruk av Oxycodone/Naloxone Krka 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 avvikelser 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 reproduktionstoxicitet med naloxon visar att naloxon inte var teratogent och/eller embryo-/fetotoxiskt vid höga orala doser och inte påverkar den perinatale/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. viktnedgång och kramper). Hos överlevande 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 karcinogenicitetsstudie utförts på råttor med naloxondoser upp till 100 mg/kg/dag. Resultaten visar att naloxon inte är karcinogent 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 hos Oxycodone/Naloxone Krka för människor vid terapeutiska koncentrationer kan uteslutas med adekvat säkerhet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Hydroxipropylcellulosa

Etylcellulosa

Glyceroldistearat

Laktosmonohydrat

Talk (E553b)

Magnesiumstearat (E470b)

Filmdragering

Polyvinylalkohol

Titandioxid (E171)

Makrogol 3350

Talk (E553b)

Röd järnoxid (E172) – endast i 20 mg/10 mg tablettarna

Gul järnoxid (E172) – endast i 40 mg/20 mg tablettarna

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10 mg/5 mg depottabletter:

Barnskyddande blister (PVC/PVDC vitt – papper/Al-folie): 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 eller 112 depottabletter, i en kartong.

Barnskyddande perforerat avdragbart endosblister (PVC/PVDC vitt -PET/Al-folie): 10 x 1, 14 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1, 98 x 1, 100 x 1 eller 112 x 1 depottablett, i en kartong.

20 mg/10 mg depottabletter:

Barnskyddande blister (PVC/PVDC vitt – papper/Alu-folie): 10, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 eller 112 depottabletter, i en kartong.

Barnskyddande perforerat avdragbart endosblister (PVC/PVDC vitt -PET/Al-folie): 10 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1, 98 x 1, 100 x 1 eller 112 x 1 depottablett, i en kartong.

40 mg/20 mg depottabletter:

Barnskyddande blister (PVC/PVDC vitt – papper/Al-folie): 10, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 eller 112 depottabletter, i en kartong.

Barnskyddande perforerat avdragbart endosblister (PVC/PVDC vitt -PET/Al-folie): 10 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1, 98 x 1, 100 x 1 eller 112 x 1 depottablett, i en kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10 mg/5 mg: 34250

20 mg/10 mg: 34251

40 mg/20 mg: 34252

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 22.6.2017

Datum för den senaste förnyelsen: 24.3.2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

28.8.2023

Ytterligare information om detta läkemedel finns på webbplatsen för Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea www.fimea.fi.