

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Oxycodone/Naloxone ratiopharm 5 mg/2,5 mg depottabletti
Oxycodone/Naloxone ratiopharm 10 mg/5 mg depottabletti
Oxycodone/Naloxone ratiopharm 20 mg/10 mg depottabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Oxycodone/Naloxone ratiopharm 5 mg/2,5 mg depottabletti
Jokainen depottabletti sisältää 5 mg oksikodonihydrokloridia (vastaten 4,5 mg oksikodonia) ja 2,5 mg naloksonihydrokloridia (2,74 mg:n naloksonihydrokloridihydraatin muodossa, mikä vastaa 2,25 mg naloksonia).

Oxycodone/Naloxone ratiopharm 10 mg/5 mg depottabletti
Jokainen depottabletti sisältää 10 mg oksikodonihydrokloridia (vastaten 9 mg oksikodonia) ja 5 mg naloksonihydrokloridia (5,45 mg:n naloksonihydrokloridihydraatin muodossa, mikä vastaa 4,5 mg naloksonia).

Oxycodone/Naloxone ratiopharm 20 mg/10 mg depottabletti
Jokainen depottabletti sisältää 20 mg oksikodonihydrokloridia (vastaten 18 mg oksikodonia) ja 10 mg naloksonihydrokloridia (10,9 mg:n naloksonihydrokloridihydraatin muodossa, mikä vastaa 9 mg naloksonia).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti.

Oxycodone/Naloxone ratiopharm 5 mg/2,5 mg depottabletti
on valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera depottabletti, jonka halkaisija on 4,7 mm ja paksuus 2,9 - 3,9 mm.

Oxycodone/Naloxone ratiopharm 10 mg/5 mg depottabletti
on vaaleanpunainen, pitkulainen, kaksoiskupera depottabletti, jonka molemmilla puolilla on jakouurre. Depottabletin pituus on 10,2 mm, sen leveys on 4,7 mm ja sen paksuus on 3,0 - 4,0 mm. Depottabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

Oxycodone/Naloxone ratiopharm 20 mg/10 mg depottabletti
on valkoinen, pitkulainen, kaksoiskupera depottabletti, jonka molemmilla puolilla on jakouurre. Depottabletin pituus on 11,2 mm, sen leveys on 5,2 mm ja sen paksuus on 3,3 - 4,3 mm. Depottabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vaikea kipu, joka on asianmukaisesti hallittavissa vain opioidikipulääkkeiden avulla.

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

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

Oxycodone/Naloxone ratiopharm on tarkoitettu aikuisten hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Kivunlievitys

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

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

Aikuiset

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

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

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

Oxycodone/Naloxone ratiopharm -valmisteen maksimivuorokausiannos on 160 mg oksikodonihydrokloridia ja 80 mg naloksonihydrokloridia. Maksimivuorokausiannos on mahdollinen potilaille, joilla on ennestään vakaa Oxycodone/Naloxone ratiopharm vuorokausiannos ja ovat nyt lisäännoksen tarpeessa. Jos annoksen nostamista harkitaan tulisi erityistä tarkaavaisuutta noudattaa potilailla joilla on heikentynyt munuaistoiminta tai lievä maksanvajaatoiminta. Potilaille, jotka tarvitsevat suurehkoja annoksia Oxycodone/Naloxone ratiopharm -lääkettä, voidaan harkita lisäälääkityksenä muiden oksikodonihydrokloridia sisältävien depotvalmisteiden käyttöä samoin antovälein. Käytössä on huomioitava depotmuotoisten oksikodonivalmisteiden enimmäisvuorokausiannos, joka on 400 mg. Jos potilaan hoidossa käytetään lisäoksikodonilääkitystä, naloksonihydrokloridin edulliset vaikutukset suoliston toimintaan saattavat heikentyä.

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

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

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

potilaskohtaisen kiputilanteen mukaan. Yleisesti ottaen tulee käyttää pienintä analgeettisesti tehokasta annosta.

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

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

Levottomat jalat

Oxycodone/Naloxone ratiopharm on tarkoitettu potilaille, joilla on ollut levottomien jalkojen oireita vähintään 6 kuukauden ajan. Oireita on oltava joka päivä ja päiväsaikaan (≥ 4 päivänä viikossa). Oxycodone/Naloxone ratiopharm-hoitoa käytetään, jos aiempi dopaminerginen hoito on epäonnistunut. Dopaminergisen hoidon epäonnistumisella tarkoitetaan riittämätöntä vastetta hoidon alussa, ajan mittaan riittämättömäksi muuttunutta vastetta, oireiden lisääntymistä tai ei-hyväksyttävää siedettävyyttä riittävästä annoksesta huolimatta. Yleisesti ottaen aiemman hoidon vähintään yhdellä dopaminergisellä lääkevalmisteella on täytyntä 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 ratiopharm-hoitoa valvoo klinikko, jolla on kokemusta levottomien jalkojen hoidosta.

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

Aikuiset

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

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

Oxycodone/Naloxone ratiopharm-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.

Kivunlievitys/levottomat jalat

Iäkkäät potilaat

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

Maksan vajaatoiminta

Eräissä kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, että sekä oksikodonin että naloksonin pitoisuudet plasmassa ovat maksan vajaatoimintapotilailla tavallista suuremmat. Naloksonipitoisuudet muuttuivat suuremmassa määrin kuin oksikodonipitoisuudet (ks. kohta 5.2). Suhteellisen suuren naloksonialtistuksen kliinistä merkitystä maksan vajaatoimintapotilailla ei toistaiseksi tunneta. Varovaisuutta on noudatettava, jos Oxycodone/Naloxone ratiopharm -valmistetta annetaan potilaille,

joilla on lievä maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4). Oxycodone/Naloxone ratiopharm -hoito on vasta-aiheinen potilaille, joilla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

Munuaisten vajaatoiminta

Eräissä kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, että sekä oksikodonin että naloksonin pitoisuudet plasmassa ovat munuaisten vajaatoimintapotilailla tavallista suuremmat (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 ratiopharm -valmistetta annetaan potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

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

Antotapa

Suun kautta.

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

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

Oxycodone/Naloxone ratiopharm 5 mg/2,5 mg -depottabletit on nieltävä kokonaisina, eikä niitä saa murskata, rikkoa, pureskella tai puolittaa (ks. kohta 4.4).

Oxycodone/Naloxone ratiopharm 10 mg/5 mg ja 20 mg/10 mg depottabletit voidaan puolittaa yhtä suuriin annoksiin, mutta niitä ei saa pureskella tai murskata (ks. kohta 4.4).

Hoidon tavoitteet ja lopettaminen (analgesia)

Ennen Oxycodone/Naloxone ratiopharm -hoidon aloittamista on sovittava yhdessä potilaan kanssa hoitosuosituksen mukaisesta kivunhoitostrategiasta, mukaan lukien hoidon kesto, hoitotavoitteet ja hoidon lopettamissuunnitelma. Hoidon aikana lääkärin ja potilaan on oltava säännöllisesti yhteydessä, jotta hoidon jatkamista voidaan arvioida, hoidon lopettamista voidaan harkita ja annoksia voidaan muuttaa tarvittaessa. Kun oksikodonihoito ei enää ole tarpeen, annoksen pienentäminen vähitellen voi olla aiheellista vieroitusoireiden välttämiseksi. Jos kipulääkitys ei tehoa toivotulla tavalla, on otettava huomioon kipuerkkyuden, toleranssin ja taustalla olevan sairauden etenemisen mahdollisuus (ks. kohta 4.4).

Hoidon kesto

Oxycodone/Naloxone ratiopharm -hoitoa ei tule jatkaa pidempään kuin on ehdottoman välttämätöntä.

Levottomat jalat

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

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

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Vaikea hengityslama, johon liittyy hypoksiaa ja/tai hyperkapniaa
- Vaikea keuhkohtaumatauti

- *Cor pulmonale*
- Vaikea astma
- Muu kuin opioidien aiheuttama paralyyttinen ileus
- Kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta.

Levottomien jalkojen hoidossa myös:

- Anamneesissa opioidien väärinkäyttöä

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

- joiden hengitystoiminta on vaikeasti heikentynyt
- joilla on uniapnea
- jotka käyttävät keskushermostoa lamaavia lääkkeitä (ks. edempänä ja kohta 4.5)
- jotka käyttävät monoamiinioksidaasin estäjiä (MAO:n estäjiä, ks. edempänä ja kohta 4.5)
- jotka osoittavat merkkejä opioidien käyttöhäiriöstä (ks. jäljempänä)
- jotka ovat iäkkäitä tai heikkokuntoisia
- joilla on jokin pään alueen vamma, kallonsisäinen vaurio tai joiden kallonsisäinen paine on noussut tai tajunnan taso laskenut syystä, jota ei tiedetä varmasti
- joilla ilmenee epileptisiä kohtauksia tai joilla on taipumusta kouristuksiin
- joilla on hypotensio
- joilla on hypertensio
- joilla on pankreatiitti
- joiden maksan toiminta on lievästi heikentynyt
- joilla on munuaisten vajaatoiminta
- joilla on opioidien aiheuttama paralyyttinen ileus
- joilla on myksedeema
- hypotyreoosi
- joilla on kilpirauhasen vajaatoiminta
- joilla on Addisonin tauti (lisämunuaiskuoren vajaatoiminta)
- joilla on eturauhasen liikakasvu
- joilla on toksinen psykoosi
- jotka ovat alkoholisteja
- joilla on *delirium tremens*
- joilla on sappikivitauti
- joilla on sydän- ja verisuonisairaus.

Hengityslama

Huomattavin opioidien liialliseen käyttöön liittyvä riski on hengityslama.

Unenaikaiset hengityshäiriöt

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

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

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

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

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

MAO:n estäjät

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

Maksan tai munuaisten vajaatoiminta

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

Ripuli

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

Opioidien käyttöhäiriö (väärinkäyttö ja riippuvuus)

Opioidien, kuten oksikodonin, toistuva käyttö voi aiheuttaa toleranssin kehittymistä ja fyysistä ja/tai psyykkistä riippuvuutta.

Oxycodone/Naloxone ratiopharm -valmisteen toistuva käyttö voi johtaa opioidien käyttöhäiriöön (opioid use disorder, OUD). Suuremmilla annoksilla ja pidemmän aikaa annettu opioidihoito voi lisätä opioidien käyttöhäiriön kehittymisen riskiä. Oxycodone/Naloxone ratiopharm -valmisteen väärinkäyttö tai tahallinen virheellinen käyttö voi johtaa yliannostukseen ja/tai kuolemaan. Opioidien käyttöhäiriön (OUD) kehittymisen riski on suurempi, jos potilaalla tai hänen perheessään (vanhemmilla tai sisaruksilla) on aiemmin esiintynyt päihteiden väärinkäyttöä (mukaan lukien alkoholin väärinkäyttöä), jos potilas tupakoi tai jos potilaalla on aiemmin esiintynyt muita mielenterveysongelmia (esim. vakavaa masennusta tai ahdistuneisuutta tai persoonallisuushäiriöitä).

Ennen Oxycodone/Naloxone ratiopharm -hoidon aloittamista ja hoidon aikana on sovittava yhdessä potilaan kanssa hoidon tavoitteista ja lopettamisesta (ks. kohta 4.2). Ennen hoidon aloittamista ja hoidon aikana potilaalle on myös tiedotettava opioidien käyttöhäiriön riskeistä ja oireista. Jos näitä oireita ilmenee, potilasta on neuvottava ottamaan yhteyttä lääkäriin.

Potilaita on seurattava päihdehävityksen käyttäytymisen havaitsemiseksi (esim. ennenaikaiset reseptin uusimispyynnöt). Tähän sisältyy myös samanaikaisesti käytettyjen opioidien ja psykoaktiivisten lääkkeiden (kuten bentsodiatsepiinien) tarkistus. Jos potilaalla esiintyy opioidien käyttöhäiriön merkkejä ja oireita, on harkittava riippuvuuden hoitoon erikoistuneen lääkärin konsultointia.

Hoidon lopettaminen ja vieroitusoireyhtymä

Oxycodone/Naloxone ratiopharm -valmisteen toistuva käyttö voi johtaa fyysiseen riippuvuuteen ja vieroitusoireyhtymä voi ilmetä hoidon äkillisen lopettamisen jälkeen. Jos hoito ei enää ole tarpeen, voi vuorokausiannoksen asteittainen pienentäminen olla paikallaan vieroitusoireiden välttämiseksi (ks. kohta 4.2).

Oxycodone/Naloxone ratiopharm ei sovi vieroitusoireiden hoitoon.

Kliinistä kokemusta yli vuoden kestävästä levottomien jalkojen Oxycodone/Naloxone ratiopharm-pitkäaikaishoidosta on rajallisesti (ks. kohta 4.2).

Mahdollisesti kuolemaan johtavat oksikodoniannokset

Oxycodone/Naloxone ratiopharm 5 mg/2,5 mg -depottabletit

Jotta tabletin depotominaisuudet eivät heikkenisi, tabletit tulee ottaa kokonaisina eikä niitä saa puolittaa, rikkoa, pureskella eikä murskata. Depottablettien puolittaminen, rikkominen, pureskeltu tai

murskaaminen nopeuttaa vaikuttavien aineiden vapautumista ja voi johtaa mahdollisesti kuolemaan johtavan oksikodoniannoksen imeytymiseen (ks. kohta 4.9).

Oxycodone/Naloxone ratiopharm 10 mg/5 mg ja 20 mg/10 mg -depottabletit

Jotta tablettien depotominaisuudet eivät heikkenisi, niitä ei saa murskata tai pureskella.

Depottablettien pureskelu tai murskaaminen nopeuttaa vaikuttavien aineiden vapautumista ja voi johtaa mahdollisesti kuolemaan johtavan oksikodoniannoksen imeytymiseen (ks. kohta 4.9).

Uneliaisuus ja/tai äkillinen nukahtelu

Jos potilaalla on esiintynyt uneliaisuutta ja/tai äkillistä nukahtelua, hänen on vältettävä ajamista ja koneiden käyttöä. Myös annostuksen pienentämistä tai hoidon lopettamista voidaan harkita.

Varovaisuutta on noudatettava mahdollisten additiivisten vaikutusten takia, kun potilas käyttää muita sedatiivisiä lääkevalmisteita yhdessä Oxycodone/Naloxone ratiopharm -valmisteen kanssa (ks. kohdat 4.5 ja 4.7).

Alkoholi

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

Syöpä

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

Leikkaukset

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

Väärinkäyttö

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

Jos opioididiagonisteista kuten heroiinista, morfiinista tai metadonista riippuvainen henkilö väärinkäyttää oksikodoni-/naloksonivalmistetta parenteraalisesti, nenään tai suun kautta, oksikodoni/naloksoni aiheuttaa todennäköisesti voimakkaita vieroitusoireita (naloksonin opioidireseptoreihin kohdistuvien antagonististen vaikutusten vuoksi) tai pahentaa henkilöllä entuudestaan olevia vieroitusoireita (ks. kohta 4.9).

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

Jäänteet ulosteissa

Tyhjiä depottablettien kuoria voi näkyä ulosteissa.

Vaikutukset endokriiniseen järjestelmään

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

Pitkäaikaishoito

Jo pidemmän aikaa opioidilääkitystä saaneilla potilailla vaihto Oxycodone/Naloxone ratiopharm -lääkkeeseen saattaa aluksi aiheuttaa vieroitusoireita tai ripulia.

Hyperalgesia

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

Maksa ja sappi

Oksikodoni voi aiheuttaa Oddin sulkijalihaksen toimintahäiriöitä ja kouristuksia, mikä lisää sappitieoireiden ja haimatulehduksen riskiä. Siksi oksikodonia/naloksonia on annettava varoen potilaille, joilla on haimatulehdus ja sappiteiden sairauksia.

Doping

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

Pediatriset potilaat

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

Apuaineet

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

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

Oksikodonin ja serotonergisten lääkkeiden samanaikainen anto (esim. selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät, SSRI, tai serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät, SNRI) voi johtaa serotoniinioireyhtymään. Serotoniinitoksisuuden oireita voivat olla psyykkisen tilan muutokset (esim. agitaatio, hallusinaatiot, kooma), autonominen epävakaus (esim. takykardia, epävakaa verenpaine, hypertermia), neuromuskulaariset poikkeavuudet (esim. hyperrefleksia, koordinaatiovaikeudet, jäykkyys) ja/tai ruoansulatuskanavaan liittyvät oireet (esim. pahoinvointi, oksentelu, ripuli). Oksikodonin käytössä on syytä varovaisuuteen ja annosta on mahdollisesti pienennettävä potilaille, jotka käyttävät em. kaltaisia lääkkeitä.

Oksikodonin ja antikolinergien tai antikolinergisesti vaikuttavien lääkkeiden (esim. trisyklisten masennuslääkkeiden, antihistamiinien, psykoosilääkkeiden, lihasrelaksanttien, Parkinson-lääkkeiden) samanaikainen käyttö saattaa lisätä antikolinergisiä haittavaikutuksia.

Alkoholi voi tehostaa Oxycodone/Naloxone ratiopharm -valmisteen farmakodynaamisia vaikutuksia, joten samanaikaista käyttöä on vältettävä.

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

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

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

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

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

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 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

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

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

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

Imetys

Oksikodoni erittyy rintamaitoon. Maidon ja plasman oksikodonipitoisuuksien suhteeksi on mitattu 3,4:1, joten on mahdollista, että oksikodoni vaikuttaa imetettävään lapseen. Ei ole tiedossa, erittykö

naloksoni rintamaitoon. Oxycodone/Naloxone ratiopharm -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 Oxycodone/Naloxone ratiopharm -annoksia.

Imetys on lopetettava Oxycodone/Naloxone ratiopharm -hoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Tietoja oksikodonin ja naloksonin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole saatavilla. Oksikodonilla ja naloksonilla ei ollut vaikutusta rottien paritteluun tai hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

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

4.8 Haittavaikutukset

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

Haittavaikutusten arviointi perustuu seuraaviin esiintymistiheyksiin:

Hyvin yleiset ($\geq 1/10$)

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

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

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

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

Yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Haittavaikutukset kivun hoidossa

MedDRA:n mukainen elinjärjestelmä	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Yleisyys tuntematon
<i>Immuunijärjestelmä</i>		Yliherkkyys		
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	Heikentynyt ruokahalu tai jopa täydellinen ruokahaluttomuus			

<i>Psyykkiset häiriöt</i>	Unettomuus	Ajattelun poikkeavuudet, ahdistuneisuus, sekavuustila, masentuneisuus, heikentynyt sukupuoli-viätti, hermostuneisuus, levottomuus	Lääke-riippuvuus (ks. kohta 4.4)	Euforia, aistiharhat, painajaiset, aggressiivisuus
<i>Hermosto</i>	Huimaus, päänsärky, uneliaisuus	Kouristukset ¹ , tarkkaavuus-häiriöt, makuaistin häiriöt, puhehäiriöt, pyörtyminen, vapina, horrostila		Parestesiat, sedaatio
<i>Silmät</i>		Heikentynyt näkö		
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>	Kiertohuimaus			
<i>Sydän</i>		<i>Angina pectoris</i> ² , sydämentykytys	Takykardia	
<i>Verisuonisto</i>	Kuumat aallot	Verenpaineen lasku, verenpaineen nousu		
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>		Hengenahdistus, voimakas nuha, yskä	Haukottelu	Hengityslama, sentraalinen uniapneaoire-yhtymä
<i>Ruoansulatus-elimistö</i>	Vatsakipu, ummetus, ripuli, suun kuivuminen, dyspepsia, oksentelu, pahoinvointi, ilma-vaivat	Vatsan pullotus	Hampaiden häiriöt	Röyhtäily
<i>Maksa ja sappi</i>		Suurentuneet maksaentsyymi-arvot, sappikivikohtaus		
<i>Iho ja ihonalainen kudokset</i>	Kutina, ihoreaktiot, voimakas hikoilu			
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>		Lihasspasmit, lihasten nykiminen, lihaskipu		
<i>Munuaiset ja virtsatie</i>		Virtsaamispakko		Virtsaumpi
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>				Erektiohäiriöt
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Astenia, uupumus	Rintakipu, vilunväreet, vieroitusoireet, huonovointisuus, kipu,		

		ääreisosien turvotus, jano		
<i>Tutkimukset</i>		Painon lasku	Painon nousu	
<i>Vammat ja myrkytykset</i>		Tapaturma- vammat		

¹ etenkin potilailla, joilla on epilepsia tai taipumusta kouristuksiin

² etenkin potilailla, joiden anamneesissa on sepelvaltimotauti

Lääkkeen toisella vaikuttavalla aineella, oksikodonihydrokloridilla, on seuraavat tunnetut haittavaikutukset

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

MedDRA:n mukainen elinjärjestelmä	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Yleisyys tuntematon
<i>Infektiot</i>			<i>Herpes simplex</i>	
<i>Immuunijärjestelmä</i>				Anafylaktiset reaktiot
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>		Nestehukka	Lisääntynyt ruokahalu	
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	Mielialan ja persoonallisuuden muutos, vähentynyt aktiivisuus, psykomotorinen yliaktiivisuus	Agitaatio, havainnointikyvyn häiriöt (esim. derealisaatio),		
<i>Hermosto</i>		Heikentynyt keskittymiskyky, migreeni, hypertonia, tahattomat lihassupistukset, hypestesia, koordinaatiohäiriöt		Herkistynyt kivuntunto
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>		Heikentynyt kuulo		
<i>Verisuonisto</i>		Vasodilataatio		
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>		Dysfonia		
<i>Ruoansulatus-elimistö</i>	Nikottelu	Nielemis- vaikeudet, ileus, suun haavaumat, stomatiitti	Meleena, verenvuoto ikenistä	Karies
<i>Maksa ja sappi</i>				Kolestaasi, Oddin sulkiilihaksen toimintahäiriö
<i>Iho ja ihonalainen kudokset</i>		Kuiva iho	Urtikaria	
<i>Munuaiset ja virtsatie</i>	Dysuria			

<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>		Hypogonadismi		Amenorrea
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>		Turvotus, lääketoleranssi		Vieroitusoireet vastasyntyneillä

Haittavaikutukset levottomat jalat -oireyhtymän hoidossa

Alla olevassa taulukossa luetellaan haittavaikutukset, joita todettiin oksikodonihydrokloridin ja naloksonihydrokloridin yhdistelmävalmisteella yhdessä 12 viikon pituisessa, satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui yhteensä 150 oksikodonin ja naloksonin yhdistelmää saanutta potilasta ja 154 lumelääkettä saanutta potilasta.

Oksikodonihydrokloridin/naloksonihydrokloridin 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.

MedDRA:n mukainen elinjärjestelmä	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Yleisyys tuntematon
<i>Immuunijärjestelmä</i>				Yliherkkyys
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>		Heikentynyt ruokahalu tai jopa täydellinen ruokahaluttomuus		
<i>Psyykkiset häiriöt</i>		Unettomuus, masennus	Heikentynyt sukupuoli-vietti, nukahtelu-kohtaukset	Ajattelun poikkeavuudet, ahdistuneisuus, sekavuustila, hermostuneisuus, levottomuus, euforia, aistiharhat, painajaiset, lääkeriippuvuus, aggressiivisuus
<i>Hermosto</i>	Päänsärky, uneliaisuus	Huimaus, tarkkaavuus-häiriöt, vapina, parestesiat	Makuaistin muutokset	Kouristukset ¹ , sedaatio, puhehäiriöt, pyörtyminen, horrostila
<i>Silmät</i>		Heikentynyt näkö		
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>		Kiertohuimaus		
<i>Sydän</i>				<i>Angina pectoris</i> ² , sydämentykytys, takykardia
<i>Verisuonisto</i>		Kuumat aallot, verenpaineen aleneminen, verenpaineen kohoaminen		
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>			Hengenahdistus	Yskä, voimakas nuha, hengityslama, haukottelu
<i>Ruoansulatus-elimistö</i>	Ummetus, pahoinvointi	Vatsakivut,	Ilmavaivat	Vatsan pullotus, ripuli,

		suun kuivuus, oksentelu		dyspepsia, röyhtäily, hampaiden häiriöt
<i>Maksa ja sappi</i>		Suurentuneet maksaentsyymi- arvot ³		Sappikivikohtaus
<i>Iho ja ihonalainen kudos</i>	Voimakas hikoilu	Kutina, ihoreaktiot		
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>				Lihasspasmit, lihasten nykiminen, lihaskipu
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>				Virtsaamis- pakko, virtsaaretentio
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>			Erektiohäiriöt	
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Uupumus	Rintakipu, vilunväristykset, jano, kipu	Vieroitus- oireet, ääreisosien turvotus	Huonovointisuus, voimattomuus
<i>Tutkimukset</i>				Painon lasku, painon nousu
<i>Vammat ja myrkytykset</i>			Tapaturma- vammat	

¹ etenkin potilailla, joilla on epilepsia tai taipumusta kouristuksiin

² etenkin potilailla, joiden anamneesissa on sepelvaltimotauti

³ suurentunut ALAT- arvo, suurentunut GGT-arvo

Lääkeriippuvuus

Lääkeriippuvuus voi kehittyä toistuvilla Oxycodone/Naloxone ratiopharm -annoksilla, vaikka ne olisivat terapeuttisia. Lääkeriippuvuuden riskiin voivat vaikuttaa potilaan yksilölliset riskitekijät sekä opioidihoidon annostus ja kesto (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea.

4.9 Yliannostus

Myrkytysoireet

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

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

Oksikodonin yliannostuksen yhteydessä on havaittu toksista leukoencefalopatiaa.

Pelkän naloksoniyliannoksen aiheuttamat oireet ovat epätodennäköisiä.

Myrkytystilan hoito

Naloksoniyliannoksen aiheuttamat vieroitusoireet on hoidettava oireenmukaisesti tarkoin valvotuissa oloissa.

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

Mahahuuhtelua voidaan harkita.

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

ATC-koodi: N02AA55

Vaikutusmekanismi

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

Naloksonin paikallinen, kilpaileva antagonistinen vaikutus opioidireseptoreissa 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 rinnakkaisryhmällä toteutettuun kaksoissokkotutkimukseen osallistui 322 potilasta, joilla oli opioidien aiheuttamaa ummetusta. Viimeisen hoitoviikon aikana oksikodonihydrokloridin ja naloksonihydrokloridin yhdistelmää saaneiden potilaiden todettiin ulostaneen spontaanisti keskimäärin yhden kerran useammin kuin potilaiden, jotka jatkoivat edelleen samojen oksikodonihydrokloridiannosten käyttöä pelkkä oksikodonia sisältävillä depottableteilla ($p < 0,0001$).

Ensimmäisten neljän viikon aikana oksikodoni-naloksoniryhmä käytti merkitsevästi vähemmän laksatiiveja kuin pelkkää oksikodonia käyttänyt ryhmä (käyttötiheys 31 % oksikodoni-naloksoniryhmässä ja 55 % oksikodonyhmässä, $p < 0,0001$). Samankaltaisia tuloksia saatiin tutkimuksesta, jossa 265 ei-syöpäpotilasta sai päivittäin joko oksikodonihydrokloridin ja naloksonihydrokloridin yhdistelmähoitoa annoksin 60 mg/30 mg–80 mg/40 mg tai pelkkää oksikodonihydrokloridia samanlaisin annoksin.

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 merkitsevästi verrattuna lumeeseen. IRLS-pistekeskisarvo oli pienentynyt 5,9 pistettä verrattuna lumeeseen viikolla 12 (olettaen varovaisesti arvioituna, että vaikutus tutkimuksen keskeyttäneillä 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 IRLS-pistemäärä 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-prosenttista. Oksikodoni läpäisee myös istukan ja erittyy rintamaitoon.

Biotransformaatio

Oksikodoni metaboloituu suolessa ja maksassa noroksikodoniksi, oksimorfoniksi ja useaksi eri glukuronidikonjugaatiksi. Noroksikodoni, oksimorfoni ja noroksimorfoni syntyvät sytokromi P450-järjestelmän vaikutuksesta. Kinidiini vähentää oksimorfonin tuotantoa ihmisellä, mutta se ei vaikuta merkittävästi oksikodonin 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 injeksiolla saavutetaan pitkäkestoisempi vaikutus kuin laskimoon annettaessa. Lääke metaboloituu maksassa ja erittyy virtsaan. Pääasialliset metaboliitit ovat naloksoniglukuronidi, 6- β -naloksoli ja sen glukuronidi.

Oksikodonihydrokloridin ja naloksonihydrokloridin yhdistelmä (Oxycodone/Naloxone ratiopharm)

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Oxycodone/Naloxone ratiopharm -valmisteen sisältämän oksikodonin farmakokineetiikka on

samanlainen kuin yhdessä naloksonihydroklorididepottablettien kanssa käytettävien oksikodonihydroklorididepottablettien sisältämän oksikodonin.

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

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

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

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

Iäkkäät potilaat

Oksikodoni

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

Naloksoni

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

Naloksoni-3-glukuronidi

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

Maksan vajaatoiminta

Oksikodoni

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

Naloksoni

Naloksonin AUC_t -arvot suurenivat keskimäärin 411-prosenttiseksi (90 % luottamusväli CI: 152 - 1112) lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla, 11518-prosenttiseksi (90 % luottamusväli CI: 4259 - 31149) kohtalaisen maksan vajaatoiminnan yhteydessä ja 10666-prosenttiseksi (90 %

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

Naloksoni-3-glukuronidi

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

Munuaisten vajaatoiminta

Oksikodoni

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

Naloksoni

Naloksonin AUC_t -arvot suurenevät keskimäärin 2 850-prosenttiseksi (90 % luottamusväli CI: 369 - 22 042) lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla, 3 910-prosenttiseksi (90 % luottamusväli CI: 506 - 30 243) kohtalaisen munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä ja 7 612-prosenttiseksi (90 % luottamusväli CI: 984 - 58 871) vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin. Naloksonin C_{max} -arvot suurenevät keskimäärin 1 076-prosenttiseksi (90 % luottamusväli CI: 154 - 7 502) lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla, 858-prosenttiseksi (90 % luottamusväli CI: 123 - 5 981) kohtalaisen munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä ja 1 675-prosenttiseksi (90 % luottamusväli CI: 240 - 11 676) vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin. Naloksonin $t_{1/2Z}$ -aikaa ja vastaavaa AUC_{inf} -arvoa ei laskettu, sillä riittäviä tietoja ei ollut saatavilla. Tästä syystä naloksonin biologisen hyötyosuuden vertailut perustuvat AUC_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 % luottamusväli CI: 148 - 327) lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla, 370-prosenttiseksi (90 % luottamusväli CI: 249 - 550) kohtalaisen munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä ja 525-prosenttiseksi (90 % luottamusväli CI: 354 - 781) vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin. Naloksoni-3-glukuronidin C_{max} -arvot suurenevät keskimäärin 148-prosenttiseksi (90 %

luottamusväli CI: 110 - 197) lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla, 202-prosenttiseksi (90 % luottamusväli CI: 151 - 271) kohtalaisen munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä ja 239-prosenttiseksi (90 % luottamusväli CI: 179 - 320) vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin. Naloksoni-3-glukuronidin $t_{1/2Z}$ -ajoissa ei ollut keskimäärin mitään merkitseviä eroja munuaisten vajaatoimintapotilaiden ja terveiden henkilöiden välillä.

Väärinkäyttö

Jotta tablettien depotominaisuudet eivät heikkenisi, Oxycodone/Naloxone ratiopharm-depottabletteja ei saa rikkoa, murskata eikä pureskella, sillä tämä johtaa vaikuttavien aineiden vapautumiseen nopeammin. Lisäksi nenään annostellun naloksonin eliminaatio on hitaampaa kuin suun kautta annostellun. Näiden ominaisuuksien vuoksi Oxycodone/Naloxone ratiopharm-valmisteen väärinkäytöllä ei saavuteta haluttua vaikutusta. Oksikodoniriippuvaisilla rotilla oksikodonin ja naloksonin 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 alkioden varhaiskehitykseen, kun sitä annettiin uros- ja naarasrotille enintään 8 mg/kg:n annoksina. Se ei myöskään aiheuttanut epämuodostumia, kun sitä annettiin rotille enintään 8 mg/kg:n annoksina tai kaneille 125 mg/kg:n annoksina. Kun kanin sikiötä tutkittiin tilastollisesti, havaittiin kuitenkin kehitysvariaatioiden määrän annosriippuvaista suurenemista (tavallista useammilla sikiöillä oli 27 presakraalista nikamaa tai ylimääräisiä kylkiluupareja). Kun näitä parametrejä arvioitiin tilastollisesti poikueiden perusteella, vain 27 presakraalisen nikaman esiintyvyys oli suurentunut ja vain 125 mg/kg -ryhmässä. Tämä annostaso aiheutti tiineille eläimille vaikeaa toksisuutta. Rotan pre- ja postnataalista kehitystä koskeneessa tutkimuksessa todettiin, että F1-sukupolven paino oli 6 mg/kg/vrk -annoksilla pienempi kuin verrokkirottien paino. Nämä annokset alensivat emon painoa ja vähensivät emojen syömiä ravintomääriä (NOAEL-annos eli annos, jolla ei havaittu haittavaikutuksia, oli 2 mg/kg). Fyysisen kehityksen, heijaste- ja aistikehityksen parametreissä ja käyttäytymisen ja lisääntymisen indekseissä ei tapahtunut muutoksia. Naloksonilla tehdyt konventionaaliset oraaliset lisääntymistoksisuustutkimukset osoittivat, että suuret oraaliset naloksoniannokset eivät olleet teratogeenisiä ja/tai alkio- tai sikiötoksisia. Ne eivät myöskään vaikuttaneet peri- tai postnataaliseen 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 ei ole tehty pitkäaikaisia karsinogeenisuustutkimuksia. Karsinogeenisuutta arvioitiin Sprague–Dawley-rotilla tehdyssä kaksivuotisessa letkuruokintatutkimuksessa, jossa lääkeaine annettiin suun kautta. Oksikodoni ei lisännyt kasvainten ilmaantuvuutta uros- ja naarasrotilla, kun vuorokausiannos oli enintään 6 mg/kg. Annosta rajoitti opioideihin liittyvät oksikodonin farmakologiset vaikutukset. Naloksonin karsinogeenisuutta tutkittiin 24 kk:n pituisessa karsinogeenisuustutkimuksessa, jossa rotille annettiin suun kautta enintään 100 mg/kg -vuorokausiannoksia, ja 6 kk:n pituisessa karsinogeenisuustutkimuksessa, jossa TgrasH2-hiirille annettiin enintään 200 mg/kg -vuorokausiannoksia. Näiden kahden tutkimuksen tulokset viittaavat siihen, että naloksoni ei ollut karsinogeeninen näissä oloissa.

Erikseen käytetyillä oksikodonilla ja naloksonilla on klastogeenistä vaikutusta *in vitro* -tutkimuksissa. Samankaltaisia vaikutuksia ei kuitenkaan ole havaittu *in vivo* edes toksisilla annoksilla. Tulokset viittaavat siihen, että terapeuttisina pitoisuuksina käytetyn Oxycodone/Naloxone ratiopharm -valmisteen mutageenisuusriski ihmisillä voidaan riittävän varmasti sulkea pois.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

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

Tabletin päällyste

Poly(vinyylialkoholi),
titaanidioksidi (E 171),
makrogoli,
talkki.

Oxycodone/Naloxone ratiopharm 10 mg/5 mg:n päällyste sisältää edellä lueteltujen apuaineiden lisäksi punaista rautaoksidia (E 172).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Lääkepurkit: Säilytä alle 30 °C.

Läpipainopakkaukset: Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpipainopakkaukset

Lapsiturvalliset alumiini/PVC/PE/PVDC-läpipainolevyt.

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

Lääkepurkit

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

Pakkauskoot

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

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

Lääkepurkit: 50, 100, 200 ja 250 depottablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

Oxycodone/Naloxone ratiopharm 5 mg/2,5 mg: 32833
Oxycodone/Naloxone ratiopharm 10 mg/5 mg: 32834
Oxycodone/Naloxone ratiopharm 20 mg/10 mg: 32835

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 09.05.2016
Myyntiluvan uudistamisen päivämäärä: 02.12.2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

7.10.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Oxycodone/Naloxone ratiopharm 5 mg/2,5 mg depottabletter
Oxycodone/Naloxone ratiopharm 10 mg/5 mg depottabletter
Oxycodone/Naloxone ratiopharm 20 mg/10 mg depottabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Oxycodone/Naloxone ratiopharm 5 mg/2,5 mg

Varje depottablett innehåller 5 mg oxikodonhydroklorid (motsvarande 4,5 mg oxikodon) och 2,5 mg naloxonhydroklorid (som 2,74 mg naloxonhydrokloriddihydrat motsvarande 2,25 mg naloxon).

Oxycodone/Naloxone ratiopharm 10 mg/5 mg

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

Oxycodone/Naloxone ratiopharm 20 mg/10 mg

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depottablett

Oxycodone/Naloxone ratiopharm 5 mg/2,5 mg

Vit, rund, bikonvex depottablett med en diameter på 4,7 mm och en höjd på 2,9-3,9 mm.

Oxycodone/Naloxone ratiopharm 10 mg/5 mg

Rosa, avlång, bikonvex depottablett med brytskårar på båda sidor, med en längd på 10,2 mm, en bredd på 4,7 mm och en höjd på 3,0-4,0 mm.
Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Oxycodone/Naloxone ratiopharm 20 mg/10 mg

Vit, avlång, bikonvex depottablett med brytskårar på båda sidor, med en längd på 11,2 mm, en bredd på 5,2 mm och en höjd på 3,3-4,3 mm.
Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Svår smärta där endast opioider erbjuder tillräcklig analgetisk effekt.

Andra linjens 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 i tarmen blockeras.

Oxycodone/Naloxone ratiopharm är avsett för vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Smärtlindring

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

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

Vuxna

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

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

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

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

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

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

Oxycodone/Naloxone ratiopharm tas vid den fastställda doseringen två gånger dagligen enligt ett bestämt tidsschema. Även om symmetrisk administrering (samma dos morgon och kväll) enligt ett bestämt tidsschema (var 12:e timme) passar merparten av patienterna, kan vissa patienter, beroende på den individuella smärtsituationen, ha 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 tillgängliga.

Restless legs-syndrom

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

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

Vuxna

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

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

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

Smärtlindring/Restless legs-syndrom (RLS)

Äldre patienter

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

Nedsatt leverfunktion

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

Nedsatt njurfunktion

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

Pediatrik population

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

Administreringssätt

För oral användning.

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

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

Oxycodone/Naloxone ratiopharm 5 mg/2,5 mg depottabletter måste sväljas hela och får inte delas, brytas, tuggas eller krossas (se avsnitt 4.4).

Oxycodone/Naloxone ratiopharm 10 mg/5 mg och 20 mg/10 mg depottabletter kan delas i två lika stora doser men får inte tuggas eller krossas (se avsnitt 4.4).

Behandlingsmål och utsättning av behandlingen (smärtlindring)

Innan behandling med Oxycodone/Naloxone ratiopharm påbörjas ska en behandlingsstrategi som inkluderar behandlingstid och behandlingsmål, samt en plan för behandlingens avslut, överenskommas med patienten i enlighet med riktlinjer för smärthantering. Under behandlingen ska läkare och patient ha tät kontakt för att utvärdera behovet av fortsatt behandling samt ta ställning till utsättning och justering av doseringen vid behov. När en patient inte längre behöver behandling med oxikodon kan det vara tillrådligt att trappa ned dosen gradvis för att förhindra utsättningssymtom. Om adekvat smärtkontroll inte uppnås ska möjlig hyperalgesi, tolerans och progression av underliggande sjukdom övervägas (se avsnitt 4.4).

Behandlingslängd

Oxycodone/Naloxone ratiopharm bör inte administreras längre än vad som är absolut nödvändigt.

Restless legs-syndrom

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

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

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något 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

Vid restless legs-syndrom dessutom:

- Tidigare opioidmissbruk.

4.4 Varningar och försiktighet

Försiktighet krävs då Oxycodone/Naloxone ratiopharm ges till patienter:

- med allvarligt nedsatt lungfunktion

- med sömnapné
- som tar CNS-depressiva medel (se nedan och i avsnitt 4.5)
- som tar monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare, se nedan och avsnitt 4.5)
- som uppvisar tecken på opioidbrukssyndrom (se nedan)
- som är äldre eller svaga
- med någon huvudskada, intrakraniella lesioner eller ökat intrakraniellt tryck, eller sänkt medvetandegrad av okänd orsak
- med epileptiska besvär eller en tendens till krampanfall
- med hypotoni
- med hypertoni
- med pankreatit
- med lindrigt nedsatt leverfunktion
- med njurinsufficiens
- med paralytisk ileus som orsakats av opioider
- med myxödem
- med hypotyreoos
- med Addisons sjukdom (binjurebarksinsufficiens)
- med prostatahypertrofi
- med toxisk psykos
- som är alkoholberoende
- med *delirium tremens*
- med kolelitiatis
- med existerande kardiovaskulär sjukdom.

Andningsdepression

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

Sömnrelaterade andningssvårigheter

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

Risk vid samtidig användning av sedativa läkemedel, såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel

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

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).

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

MAO-hämmare

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

Nedsatt lever- eller njurfunktion

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

Diarré

Diarré kan betraktas som en möjlig effekt av naloxon.

Opioidbrukssyndrom (missbruk och beroende)

Tolerans och fysiskt och/eller psykologiskt beroende kan utvecklas vid upprepad administrering av opioider som oxikodon.

Upprepad användning av Oxycodone/Naloxone ratiopharm kan leda till opioidbrukssyndrom. En högre dos och mer långvarig behandling kan öka risken för att utveckla opioidbrukssyndrom. Missbruk eller avsiktlig felanvändning av Oxycodone/Naloxone ratiopharm kan resultera i överdos och/eller dödsfall. Risken för att utveckla opioidbrukssyndrom är förhöjd hos patienter med en personlig anamnes eller familjeanamnes (föräldrar eller syskon) på drogberoende (inklusive alkoholberoende), hos patienter som använder tobak eller hos patienter med andra psykiska sjukdomar i anamnesen (t.ex. egentlig depression, ångest och personlighetsstörningar).

Innan behandling med Oxycodone/Naloxone ratiopharm påbörjas och under behandlingen ska behandlingsmål och en utsättningsplan överenskommas med patienten (se avsnitt 4.2). Före och under behandling ska patienten också informeras om riskerna för och tecknen på opioidbrukssyndrom. Om sådana tecken uppstår ska patienten rådas att kontakta läkare.

Patienterna ska övervakas för tecken på drogsökande beteende (t.ex. för tidiga önskemål om påfyllning). Detta inkluderar en genomgång av opioider och psykoaktiva läkemedel (såsom bensodiazepiner) som används samtidigt. Hos patienter med tecken och symtom på opioidbrukssyndrom ska konsultation med en beroendespecialist övervägas.

Utsättning av behandling och abstinenssyndrom

Upprepad användning av Oxycodone/Naloxone ratiopharm kan leda till fysiskt beroende och abstinenssyndrom kan uppträda vid ett abrupt avbrott av behandlingen. Om behandling med Oxycodone/Naloxone ratiopharm inte längre behövs rekommenderas att den dagliga dosen minskas successivt för att undvika abstinenssymtom (se avsnitt 4.2).

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

Den kliniska erfarenheten av Oxycodone/Naloxone ratiopharm vid långtidsbehandling av resless legsyndrom i mer än 1 år är begränsad (se avsnitt 4.2).

Möjliga fatala överdoser av oxikodon

Oxycodone/Naloxone ratiopharm 5 mg/2,5 mg depottabletter

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).

Oxycodone/Naloxone ratiopharm 10 mg/5 mg och 20 mg/10 mg depottabletter

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

Somnolens och/eller episoder av plötsligt insomnande

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

Alkohol

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

Cancer

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

Kirurgi

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

Missbruk

Drogmissbrukare avråds bestämt från att missbruka Oxycodone/Naloxone ratiopharm.

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

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

Rester i avföringen

Tomma depottablettmatrisen kan observeras i avföringen.

Effekter på det endokrina systemet

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

Långtidsbehandling

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

Hyperalgesi

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

Lever och gallvägar

Oxikodon kan orsaka dysfunktion och spasm i Oddis sfinkter och därmed öka risken för gallvägssymtom och pankreatit. Därför måste oxikodon + naloxon administreras med försiktighet till patienter med pankreatit och sjukdomar i gallvägarna

Doping

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

Pediatrik population

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

Hjälpämnen

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

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

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

Samtidig administrering av oxikodon och antikolinergika eller läkemedel med antikolinerg verkan (t.ex. tricykliska antidepressiva läkemedel, antihistaminer, antipsykotika, muskelavslappande medel, läkemedel mot Parkinsons sjukdom) kan leda till ökade antikolinerga biverkningar.

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

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

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

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

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

Teoretiskt kan läkemedel som hämmar CYP2D6-aktivitet, såsom paroxetin, fluoxetin och kinidin, orsaka minskat 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 oxikodon/naloxon av gravida kvinnor och under förlossning. Begränsade data om användning av oxikodon under graviditet hos människor visar ingen ökad risk för medfödda missbildningar. För naloxon finns otillräckliga kliniska data om exponerade graviteter. Kvinnors systemiska exponering för naloxon efter användning av oxikodon/naloxon är relativt låg (se avsnitt 5.2).

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

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

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

Amning

Oxikodon passerar över i bröstmjolk. 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 bröstmjolk. De systemiska nivåerna av naloxon efter användning av oxikodon/naloxon är emellertid mycket låga (se avsnitt 5.2).

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

Amningen bör avbrytas under behandling med Oxycodone/Naloxone ratiopharm.

Fertilitet

Inga data finns tillgängliga om oxikodons och naloxons effekter på fertiliteten hos människa. Hos råttor hade oxikodon och naloxon ingen effekt på parning eller fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

Patienter som behandlas med Oxycodone/Naloxone ratiopharm och uppvisar somnolens och/eller plötsliga sömnnattacker 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

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

Följande frekvenser utgör grunden för bedömningen av biverkningar:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

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

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

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

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Biverkningar vid vård av smärta

Klassificering av organsystem MedDRA	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
<i>Immunsystemet</i>		Överkänslighet		
<i>Metabolism och nutrition</i>	Minskad aptit till aptitförlust			
<i>Psykiska störningar</i>	Sömlöshet	Onormalt tänkande Oro Förvirrat tillstånd Depression Minskad libido Nervositet Rastlöshet	Läkemedelsberoende (se avsnitt 4.4)	Eufori Hallucination Mardrömmar Aggressivitet
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Yrsel Huvudvärk Somnolens	Krampanfall ¹ Uppmärksamhetsstörning Dysgeusi Talstörningar Synkope Tremor Letargi		Parestesier Sedering
<i>Ögon</i>		Synnedsättning		
<i>Öron och balansorgan</i>	Vertigo			
<i>Hjärtat</i>		<i>Angina pectoris</i> ² Palpitationer	Takykardi	
<i>Blodkärl</i>	Blodvallning	Blodtrycksfall Blodtrycksökning		
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>		Dyspné Rinorré Hosta	Gäspningar	Andningsdepression Centralt sömnapné-syndrom
<i>Magtarmkanalen</i>	Buksmärta Förstoppning	Abdominell distension	Tandproblem	Eruktation

Klassificering av organsystem MedDRA		Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
		Diarré Muntorrhet Dyspepsi Kräkning Illamående Flatulens			
<i>Lever och gallvägar</i>			Förhöjda leverenzymmer Gallkolik		
<i>Hud och subkutan vävnad</i>		Pruritus Hudreaktioner Hyperhidros			
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>			Muskelspasmer Muskelryckningar Myalgi		
<i>Njurar och urinvägar</i>			Urinträngningar		Urinretention
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>					Erektionsstörningar
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>		Asteni Trötthet	Bröstsmärta Frossa Abstinenssyndrom Olustkänsla Smärta Perifert ödem Törst		
<i>Undersökningar</i>			Viktminskning	Viktökning	
<i>Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer</i>			Olycksrelaterade skador		

¹särskilt hos personer med epilepsisjukdom eller predisposition för krampanfall

²särskilt hos patienter som tidigare har lidit av kranskärslsjukdom

För den aktiva substansen oxikodonhydroklorid är följande tillkommande biverkningar kända:
På grund av dess farmakologiska egenskaper kan oxikodonhydroklorid orsaka andningsdepression, mios, bronkial spasm och spasmer i den glatta muskulaturen liksom undertrycka hostreflexen.

Klassificering av organsystem MedDRA	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
<i>Infektioner och infestationer</i>			<i>Herpes simplex</i>	
<i>Immunsystemet</i>				Anafylaktiska reaktioner
<i>Metabolism och nutrition</i>		Dehydrering	Ökad aptit	
<i>Psykiska störningar</i>	Humör- och personlighetsförändringar Minskad aktivitet	Agitation Perceptionsstörningar (t.ex. överklighetskänsla)		

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

Biverkningar i samband med restless legs-syndrom

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

Dygnsdoserna för oxikodonhydroklorid/naloxonhydroklorid var 10 mg/5 mg - 80 mg/40 mg.

Biverkningar som relaterats till dessa tabletter vid smärtbehandling och som inte observerats i RLS-studiepopulationen har lagts till under ingen känd frekvens.

Klassificering av organsystem MedDRA	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
--------------------------------------	---------	----------------	-----------	---------------------

<i>Immunsystemet</i>				Överkänslighet
<i>Metabolism och nutrition</i>		Minskad aptit till aptitförlust		
<i>Psykiska störningar</i>		Sömlöshet Depression	Minskad libido, anfall av att plötsligt somna	Onormalt tänkande Oro Förvirrat tillstånd Nervositet Rastlöshet Eufori Hallucination Mardrömmar Läkemedelsberoende Aggressivitet
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Huvudvärk Somnolens	Yrsel Uppmärksamhets- störning Tremor Parestesier	Dysgeusi	Krampanfall ¹ Sedering Talstörningar Synkope Letargi
<i>Ögon</i>		Synnedstättning		
<i>Öron och balansorgan</i>		Vertigo		
<i>Hjärtat</i>				<i>Angina pectoris</i> ² , Palpitationer Takykardi
<i>Blodkärl</i>		Blodvallning Blodtrycksfall Blodtrycksökning		
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>			Dyspné	Hosta Rinorré Andningsdepression Gäspningar
<i>Magtarmkanalen</i>	Förstoppning Illamående	Buksmäta Muntorrhet Kräkning	Flatulens	Abdominell distension Diarré Dyspepsi Eruktation Tandproblem
<i>Lever och gallvägar</i>		Förhöjda leverenzym ³		Gallkolik
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Hyperhidros	Pruritus Hudreaktioner		
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>				Muskelspasmer Muskelryckningar Myalgi
<i>Njurar och urinvägar</i>				Urinträngning Urinretention
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>			Erektions- störningar	
<i>Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället</i>	Trötthet	Bröstmärta Frossa Törst Smärta	Abstinens- syndrom Perifert ödem	Olustkänsla Asteni
<i>Undersökningar</i>				Viktminskning Viktökning
<i>Skador och förgiftningar</i>			Olycksrelate- rade skador	

¹särskilt hos personer med epilepsisjukdom eller predisposition för krampanfall

²särskilt hos patienter som tidigare har lidit av kranskärslssjukdom

³förhöjt ALAT-värde, förhöjt GGT-värde

Läkemedelsberoende

Upprepad användning av Oxycodone/Naloxone ratiopharm kan leda till läkemedelsberoende, även vid terapeutiska doser. Risken för läkemedelsberoende kan variera beroende på patientens individuella riskfaktorer, dosering och opioidbehandlingsens längd (se avsnitt 4.4).

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 ratiopharm 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 allvarigare fall och kan ha dödlig utgång.

Toxisk leukoencefalopati har observerats vid överdosering av oxikodon.

Symtom på enbart en överdosering med naloxon är osannolikt.

Behandling av 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: Nervsystemet; Analgetika; Opioider; Naturliga opiumalkaloider; ATC-kod; N02AA55

Verkningsmekanism

Oxikodon och naloxon har en affinitet för kappa-, my- och delta-opioidreceptorer i hjärnan, ryggmärgen och perifera organ (t.ex. tarmarna). Oxikodon agerar som en opioidreceptoragonist vid dessa receptorer och binder till de endogena 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 placebogruppen som fullbordade studien, vilket representerar en mycket konservativ hållning). Effekt kunde visas från så tidigt som vecka 1 av behandlingen. Liknande resultat visades för förbättring av RLS-symtomens svårighetsgrad (mätt med RLS-6-Rating Scale), livskvalitet (mätt med en QoL-RLS enkät), sömnkvalitet (mätt med MOS sömnskala), och för andelen som förbättrades i IRLS poäng. Inget fall av konfirmerad 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 bröstmjölk.

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.

Eliminering

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

Naloxonhydroklorid

Absorption

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

Distribution

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

Metabolism och eliminering

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

Kombinationen oxikodonhydroklorid/naloxonhydroklorid (Oxycodone/Naloxone ratiopharm)

Farmakokinetiska/farmakodynamiska förhållanden

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

Alla styrkorna har dosproportionalitet.

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

Efter intag av 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 oxikodon/naloxon tas med eller utan mat (se avsnitt 4.2).

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

Äldre patienter

Oxikodon

AUC_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 hos yngre frivilliga. C_{max} för naloxon-3-glukuronid ökade i genomsnitt till 127 % (90 % KI: 112, 144). C_{min} för naloxon-3-glukuronid ökade i genomsnitt till 125 % (90 % KI: 105, 148).

Patienter med nedsatt leverfunktion

Oxikodon

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

Naloxon

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det finns inga data från studier av reproduktionstoxicitet för kombinationen av oxikodon och naloxon. Studier med de enskilda komponenterna visade att oxikodon inte påverkade fertiliteten och den tidiga embryologiska utvecklingen hos råttor av han- och honkön i doser på upp till 8 mg/kg kroppsvikt och att det inte framkallade missbildningar hos råttor i doser på upp till 8 mg/kg och hos kaniner i doser på 125 mg/kg kroppsvikt. När enskilda foster hos kaniner användes i statistisk utvärdering observerades emellertid en dosrelaterad ökning av 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. viktminskning och kramper). Hos överlevande hundvalpar observerades emellertid inga effekter på utvecklingen eller beteendet.

Långtidsstudier av karcinogeniciteten hos en kombination av oxikodon/naloxon har inte utförts. Oxikodons karcinogenicitet utvärderades i en 2-årig studie med oxikodon administrerat via oral sondmatning hos Sprague-Dawley-råttor. Oxikodon ökade inte förekomsten av tumörer hos han- eller honråttor vid doser på upp till 6 mg/kg/dag. Dosererna begränsades av de opioidrelaterade farmakologiska effekterna hos oxikodon.

För naloxon har en 24-månaders oral karcinogenicitetsstudie utförts på råttor med doser upp till 100 mg/kg/dag och en 6 månaders karcinogenicitetsstudie på TgrasH2-möss med doser upp till 200 mg/kg/dag. Resultaten från de två studierna visar att naloxon inte var 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 av oxikodon/naloxon för människor vid terapeutiska koncentrationer kan uteslutas med adekvat säkerhet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Polyvinylacetat
Povidon
Natriumlaurilsulfat
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Mikrokristallin cellulosa
Magnesiumstearat

Tablettdragering:

Polyvinylalkohol
Titandioxid (E171)
Makrogol
Talk

Oxycodone/Naloxone ratiopharm 10 mg/5 mg även:
Röd järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Burkar: Förvaras vid högst 30 °C.

Blisters: Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisters

Barnskyddande blister av aluminium/PVC/PE/PVDC

Barnskyddande perforerade endosblister av aluminium/PVC/PE/PVDC

Burkar

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

Förpackningsstorlekar

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

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

Burk: 50, 100, 200 eller 250 depottabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3

89079 Ulm
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Oxycodone/Naloxone ratiopharm 5 mg/2,5 mg: 32833
Oxycodone/Naloxone ratiopharm 10 mg/5 mg: 32834
Oxycodone/Naloxone ratiopharm 20 mg/10 mg: 32835

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 09.05.2016
Datum för den senaste förnyelsen: 02.12.2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

7.10.2024