

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Duoxona 5 mg/2,5 mg depottabletti  
Duoxona 10 mg/5 mg depottabletti  
Duoxona 20 mg/10 mg depottabletti  
Duoxona 30 mg/15 mg depottabletti  
Duoxona 40 mg/20 mg depottabletti

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

#### Duoxona 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 naloksonihydroklorididihydraatin muodossa, mikä vastaa 2,25 mg naloksonia).

#### Duoxona 10 mg/5 mg depottabletti

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

#### Duoxona 20 mg/10 mg depottabletti

Jokainen depottabletti sisältää 20 mg oksikodonihydrokloridia (vastaten 18 mg oksikodonia) ja 10 mg naloksonihydrokloridia (10,9 mg:n naloksonihydroklorididihydraatin muodossa, mikä vastaa 9 mg naloksonia).

#### Duoxona 30 mg/15 mg depottabletti

Jokainen depottabletti sisältää 30 mg oksikodonihydrokloridia (vastaten 27 mg oksikodonia) ja 15 mg naloksonihydrokloridia (16,35 mg:n naloksonihydroklorididihydraatin muodossa, mikä vastaa 13,5 mg naloksonia).

#### Duoxona 40 mg/20 mg depottabletti

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti.

#### Duoxona 5 mg/2,5 mg depottabletti

on valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera depottabletti, jonka halkaisija on 4,7 mm ja paksuus 2,9 - 3,9 mm.

#### Duoxona 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.

#### Duoxona 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.

#### Duoxona 30 mg/15 mg depottabletti

on keltainen, pitkulainen, kaksoiskupera depottabletti, jonka molemmilla puolilla on jakouurre. Depottabletin pituus on 12,2 mm, sen leveys on 5,7 mm ja sen paksuus on 3,3 - 4,3 mm. Depottabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

#### Duoxona 40 mg/20 mg depottabletti

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

## **4. KLIINISET TIEDOT**

### **4.1 Käyttöaiheet**

Vaikea kipu, joka on asianmukaisesti hallittavissa vain opioidikipulääkkeiden avulla.

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.

Duoxona on tarkoitettu aikuisten hoitoon.

### **4.2 Annostus ja antotapa**

#### Annostus

#### **Kivunlievitys**

Duoxona-valmisteen analgeettinen teho vastaa depotmuotoisia oksikodonivalmisteita.

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

#### Aikuiset

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

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

Duoxona 5 mg/2,5 mg -depottabletit on tarkoitettu opioidihoidon alussa tarvittavaan annoksen titraamiseen sekä annosten yksilöllistä sovittamista varten.

Duoxona-valmisteen maksimivuorokausiannos on 160 mg oksikodonihydrokloridia ja 80 mg naloksonihydrokloridia. Maksimivuorokausiannos on mahdollinen potilaille, joilla on ennestään vakaa Duoxona vuorokausiannos ja ovat nyt lisäännoksen tarpeessa. Jos annoksen nostamista harkitaan tulisi erityistä tarkaavaisuutta noudattaa potilailla joilla on heikentynyt munuaistoiminta tai lievä maksan vajaatoiminta. Potilaille, jotka tarvitsevat suurehkoja annoksia Duoxona-lääkettä, voidaan harkita lisälääkityksenä 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 Duoxona-hoito lopetetaan kokonaan ja potilas siirtyy käyttämään toista opioidia, on oletettavissa, että suolen toiminta huononee.

Jotkut potilaat, jotka käyttävät Duoxona-hoitoa säännöllisesti, tarvitsevat lyhytvaikutteisia kipulääkkeitä varalääkkeeksi läpilyöntikivun hoitoon. Duoxona-valmiste on depottabletin muodossa, joten se ei sovi läpilyöntikivun hoitoon. Läpilyöntikivun hoitoon käytettävän lisälääkkeen kertaannoksen tulee olla noin kuudesosa oksikodonihydrokloridin vuorokausiannoksesta. Jos lisälääkettä tarvitaan yli kaksi kertaa vuorokaudessa, on Duoxona-annosta yleensä lisättävä. Annosmuutos tulee toteuttaa 1–2 päivän välein kahdesti vuorokaudessa otettavalla 5 mg/2,5 mg:n (tai tarvittaessa 2,5 mg/1,25 mg:n tai 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. Hieman korkeammat (annoskorjatut) huippupitoisuudet plasmassa on otettava huomioon käytettäessä 2,5 mg/1,25 mg:n vaihtoehtoa.

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

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

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

### **Levottomat jalat**

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

Annostus on sovitettava kunkin potilaan yksilöllisen herkkyyden mukaan.

Levottomat jalat -oireyhtymän Duoxona-hoitoa valvoo klinikko, jolla on kokemusta levottomien jalkojen hoidosta.

Ellei toisin ole määrätty, Duoxona-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).

Duoxona-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**

### Pediatriset potilaat

Duoxona-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

### Iäkkäät potilaat

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

### Maksan vajaatoiminta

Eräässä kliinisessä tutkimuksessa on osoitettu, että sekä oksikodonin että naloksonin pitoisuudet plasmassa ovat maksan vajaatoimintapotilailla tavallista suuremmat. Naloksonipitoisuudet muuttuivat suuremmissa määrin kuin oksikodonipitoisuudet (ks. kohta 5.2). Suhteellisen suuren naloksonialtistuksen kliinistä merkitystä maksan vajaatoimintapotilailla ei toistaiseksi tunneta. Varovaisuutta on noudatettava, jos Duoxona-valmistetta annetaan potilaille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4). Duoxona-hoito on vastaiheinen potilaille, joilla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

### Munuaisten vajaatoiminta

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

### Antotapa

Suun kautta.

Duoxona-depottabletit otetaan määrätyn annostuksen mukaisesti säännöllisesti, kahdesti vuorokaudessa.

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

### *Duoxona 5 mg/2,5 mg*

Duoxona 5 mg/2,5 mg -depottabletit on nieltävä kokonaisina riittävän nesteen kera, eikä niitä saa murskata, rikkoa, pureskella tai puolittaa.

### *Duoxona 10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg, 30 mg/15 ja 40 mg/20 mg*

Depottabletit voi jakaa yhtä suuriin annoksiin, ne on nieltävä riittävän nesteen kera ja niitä ei saa rikkoa, pureskella tai murskata.

### Hoidon tavoitteet ja lopettaminen

Ennen Duoxona-hoidon aloittamista potilaan kanssa on kivun hallintaan liittyvien hoitosuositusten mukaisesti sovittava hoitostrategia, joka käsittää hoidon keston ja tavoitteet sekä suunnitelman hoidon lopettamiseksi. Hoidon aikana lääkärin ja potilaan on säännöllisesti oltava yhteydessä hoidon

jatkamisen tarpeen arvioimiseksi, hoidon keskeyttämisen harkitsemiseksi ja annosten säätämiseksi tarvittaessa. Kun potilas ei enää tarvitse oksikodonihoitoa, on suositeltavaa pienentää annosta asteittain vieroitusoireiden estämiseksi. Riittävän kivunhallinnan puuttuessa on otettava huomioon mahdollinen hyperalgesia, mahdollinen toleranssin kehittyminen ja perussairauden eteneminen (ks. kohta 4.4).

#### Hoidon kesto

Duoxona-lääkettä saa käyttää vain tarvittaessa.

#### **Analgesia**

Kun potilas ei enää tarvitse opioidihoitoa, on suositeltavaa pienentää annosta asteittain (ks. kohta 4.4).

#### **Levottomat jalat**

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

##### Hengityslama

Huomattavien opioidien liialliseen käyttöön liittyvä riski on hengityslama. Varovaisuutta on noudatettava Duoxona-lääkkeen annossa heikkokuntoisille tai iäkkäille potilaille; potilaille, joilla on opioidien aiheuttama paralyyttinen ileus; potilaille, joilla on vaikea keuhkojen vajaatoiminta, uniapnea, myksedeema, hypotyreoosi, Addisonin tauti (lisämunuaiskuoren vajaatoiminta), toksinen psykoosi, kolelitaasi, eturauhasen liikakasvu, alkoholismi, *delirium tremens*, haimatulehdus, hypotensio, hypertensio, olemassa oleva kardiovaskulaarinen sairaus, jokin pään vamma (aivopaineen suurenemisriskin vuoksi), epileptinen häiriö tai kouristustaipumus; tai potilaille, jotka käyttävät MAO:n estäjiä.

Duoxona-lääkkeen käytössä on syytä varovaisuuteen hoidettaessa potilaita, joilla on levottomat jalat ja jotka lisäksi kärsivät uniapneaoireyhtymästä, sillä lääkitykseen liittyy lisääntynyt hengityslaman riski. Tästä riskistä ei ole saatavilla lisätietoja, sillä uniapneaoireyhtymästä kärsiviä potilaita ei otettu mukaan kliiniseen tutkimukseen.

##### 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 Duoxona-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).

### Maksan tai munuaisten vajaatoiminta

Varovaisuutta on noudatettava myös siinä tapauksessa, että Duoxona-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.

### Pitkäaikaishoito

Jo pidemmän aikaa opioidilääkitystä saaneilla potilailla vaihto Duoxona-lääkkeeseen voi aluksi aiheuttaa vieroitusoireita. Tällaiset potilaat saattavat vaatia erityistä huomiota.

Duoxona ei sovi vieroitusoireiden hoitoon.

Pitkäaikaishoidossa potilaalle voi kehittyä toleranssi, ja toivotun vaikutuksen ylläpitoon voidaan tarvita yhä suurempia annoksia. Duoxona-valmisteen pitkäaikaiskäyttö voi aiheuttaa fyysistä riippuvuutta. Hoidon äkillisen lopettamisen jälkeen voi esiintyä vieroitusoireita. Jos Duoxona-hoito ei enää ole tarpeen, voi vuorokausiannoksen asteittainen pienentäminen olla paikallaan vieroitusoireiden välttämiseksi.

Yli vuoden kestävästä levottomien jalkojen pitkäaikaishoidosta Duoxona-lääkkeellä ei ole kliinistä kokemusta (ks. kohta 4.2).

Jotta tabletin depotominaisuudet eivät heikkenisi, tabletteja ei saa rikkoa, pureskella eikä murskata. Depottablettien rikkomisen, pureskelu tai murskaaminen nopeuttaa vaikuttavien aineiden vapautumista ja voi johtaa mahdollisesti kuolemaan johtavan oksikodoniannoksen imeytymiseen (ks. kohta 4.9).

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

### Alkoholi

Samanaikainen alkoholin ja Duoxona-valmisteen käyttö saattaa lisätä Duoxona-valmisteen haittavaikutuksia, joten samanaikaista käyttöä on vältettävä.

### Pediatriset potilaat

Tutkimuksia Duoxona-valmisteen turvallisuudesta ja tehosta alle 18-vuotiailla lapsilla ja nuorilla ei ole suoritettu, joten valmisteen käyttöä alle 18-vuotiailla lapsilla ja nuorilla ei suositella.

### Syöpä

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

### Leikkaukset

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

### Opioidien käyttöhäiriö (väärinkäyttö ja riippuvuus)

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

Duoxona-valmisteen toistuva käyttö voi johtaa opioidien käyttöhäiriöön (opioid use disorder, OUD). Suuremmilla annoksilla ja pidemmän aikaa annettu opioidihoito voi lisätä opioidien käyttöhäiriön kehittymisen riskiä. Duoxona-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 päihdeiden väärinkäyttöä (mukaan lukien alkoholin väärinkäyttöä), jos potilas tupakoi tai jos potilaalla on aiemmin esiintynyt muita mielenterveysongelmia (esim. vakavaa masennusta tai ahdistuneisuutta tai persoonallisuushäiriöitä).

Ennen Duoxona-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 päihdehävähäytymisen 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.

### Väärinkäyttö

Tilanteita, joissa huumausaineriippuvainen väärinkäyttää Duoxona-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 henkilöillä entuudestaan olevia vieroitusoireita (ks. kohta 4.9).

Nämä tabletit on tarkoitettu otettavaksi ainoastaan suun kautta. Depottabletin aineosien (etenkin talkin) parenteraalinen väärinkäyttö injektioimuodossa aiheuttaa todennäköisesti paikallista kudoksenkroosia ja keuhkojen granuloomia tai muita, mahdollisesti kuolemaan johtavia haittavaikutuksia.

### Doping

Urheilijoiden on tiedostettava, että Duoxona-valmisteen käyttö voi aiheuttaa positiivisen tuloksen dopingtesteissä. Duoxona-valmisteen käyttö dopingtarkoituksessa voi vaarantaa käyttäjän terveyden.

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

Sedatiiviset lääkkeet, kuten bentsodiatsepiinit tai muut bentsodiatsepiinien kaltaiset lääkkeet  
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 annosta ja samanaikaista hoidon kestoa on rajoitettava, mikäli näitä lääkkeitä käytetään yhtä aikaa (ks. kohta 4.4).

Alkoholi voi tehostaa Duoxona-valmisteen farmakodynaamisia vaikutuksia, joten samanaikaista käyttöä on vältettävä.

Potilailla, jotka ovat käyttäneet oksikodonia ja kumariiniantikoagulantteja samanaikaisesti, on havaittu trombolastiiniajan (INR tai Quick-testi) 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. Duoxona-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. Duoxona-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 farmakodynamiikkaan.

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

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Duoxona-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. Duoxona-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.

Duoxona-valmistetta tulee käyttää raskauden aikana ainoastaan, jos sen edut ylittävät mahdolliset sikiöön tai vastasyntyneeseen kohdistuvat riskit.

##### Imetys

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

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

Imetys on lopetettava Duoxona-hoidon ajaksi.



## Hedelmällisyys

Hedelmällisyyttä koskevia tietoja ei ole.

### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

Jos Duoxona-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 käyttö), 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	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	Hyvin harvinaiset	Yleisyys tuntematon
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys			
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	Heikentynyt ruokahalu ja jopa täydellinen ruokahaluttomuus				
Psyykkiset häiriöt	Unettomuus	Levottomuus, ajattelun poikkeavuudet, ahdistuneisuus, sekavuustila, masentuneisuus, heikentynyt sukupuoli-vietti, hermostuneisuus			Euforia, aistiharhat, painajaiset

MedDRA:n mukainen elinjärjestelmä	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Yleisyys tuntematon
Hermosto	Huimaus, päänsärky, uneliaisuus	Kouristukset <sup>1</sup> , tarkkaavaisuushäiriöt, makuaisin häiriöt, puhehäiriöt, pyörtyminen, vapina, horrostila			Parestesiat, sedaatio
Silmät		Heikentynyt näkö			
Kuulo ja tasapainoelin	Kiertohuimaus				
Sydän		<i>Angina pectoris</i> <sup>2</sup> , sydämentykytys	Takykardia		
Verisuonisto	Kuumat aallot	Verenpaineen lasku, verenpaineen nousu			
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Hengenahdistus, voimakas nuha, yskä	Haukottelu		Hengityslama
Ruoansulatuselimistö	Vatsakipu, ummetus, ripuli, suun kuivuminen, dyspepsia, oksentelu, pahoinvointi, ilmavaivat	Vatsan pullotus	Hampaiden häiriöt		Röyhtäily
Maksa ja sappi		Suurentuneet maksaentsyymi-arvot, sappikivikohtaus			
Iho ja ihonalainen kudος	Kutina, ihoreaktiot, voimakas hikoilu				
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihasspasmit, lihasten nykiminen, lihaskipu			
Munuaiset ja virtsatiet		Virtsaaamispakko			Virtsaumpi
Sukupuolielimet ja rinnat					Erektiohäiriöt
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Astenia, uupumus	Vieroitusoireet, rintakipu, vilunväreet, huonovointisuus, kipu, ääreisosien turvotus, jano			
Tutkimukset		Painon lasku	Painon nousu		
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot		Tapaturmaiset vammat			

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

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

### Lääkkeen toisella vaikuttavalla aineella, oksikodonihydrokloridilla, on seuraavat tunnetut haittavaikutukset

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

MedDRA:n mukainen elinjärjestelmä	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Yleisyys tuntematon
Infektiot			<i>Herpes simplex</i>		
Immuunijärjestelmä					Anafylaktiset reaktiot
Aineenvaihdunta ja ravitus		Nestehukka	Lisääntynyt ruokahalu		
Psyykkiset häiriöt	Mielialan ja persoonallisuuden muutos, vähentynyt aktiivisuus, psykomotorinen yliaktiivisuus	Agitaatio, havainnointikyvyn häiriöt (esim. derealisaatio), huumausaineriippuvuus			Vihamielisyys
Hermosto		Heikentynyt keskittymiskyky, migreeni, hypertonia, tahattomat lihassupistukset, hypestesia, koordinaatiohäiriöt			Hyperalgesia (herkistynyt kivuntunto)
Kuulo ja tasapainoelin		Heikentynyt kuulo			
Verisuonisto		Vasodilataatio			
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Dysfonia			Sentraalinen uniapneaoireyhtymä
Ruoansulatuselimistö	Nikottelu	Nielemisvaikkeudet, ileus, suun haavaumat, stomatiitti	Meleena, verenvuoto ikenistä		Karies
Maksa ja sappi					Kolestaasi
Iho ja ihonalainen kudος		Kuva iho, punoitus	Urtikaria		
Munuaiset ja virtsatiet	Dysuria				
Sukupuolielimet ja rinnat		Hypogonadismi			Amenorrea
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Turvotus, lääketoleranssi			Vierotusoireet vastasyntyneillä

### Lääkeriippuvuus

Duoxona-lääkkeen toistuva käyttö voi johtaa lääkeriippuvuuteen jopa terapeuttisilla annoksilla. Huumeriippuvuuden riski voi vaihdella potilaan yksilöllisten riskitekijöiden, annoksen ja opioidihoidon keston mukaan (ks. kohta 4.4).

### Haittavaikutukset leivottomat jalat -oireyhtymän hoidossa

Alla olevassa taulukossa luetellaan haittavaikutukset, joita todettiin oksikodonin ja naloksonin 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 vaihtelivat välillä

10 mg/5 mg ja 80 mg/40 mg. Yleisyys tuntematon -kategoriaan on lisätty kivun hoidossa havaitut, näihin tabletteihin liittyvät haittavaikutukset, joita ei ole havaittu levottomia jalkoja koskevassa tutkimuspulaaatiossa.

MedDRA:n mukainen elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Yleisyys tuntematon
Immuunijärjestelmä				Yliherkkyys
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Heikentynyt ruokahalu ja jopa täydellinen ruokahaluttomuus		
Psyykkiset häiriöt		Unettomuus, masennus	Heikentynyt suokupuolivietti, nukahtelu-kohtaukset	Ajattelun poikkeavuudet, ahdistuneisuus, sekavuustila, hermostuneisuus, levottomuus, euforia, aistiharhat, painajaiset
Hermosto	Päänsärky, uneliaisuus	Huimaus, tarkaavaisuus-häiriöt, vapina, parestesiat	Makuaistin muutokset	Kouristukset (etenkin potilailla, joilla on epilepsia tai taipumusta kouristuksiin), sedaatio, puhehäiriöt, pyörtyminen, horrostila
Silmät		Heikentynyt näkö		
Kuulo ja tasapainoelin		Kiertohuimaus		
Sydän				<i>Angina pectoris</i> , etenkin potilailla, joiden anamneesissa on sepelvaltimotauti, sydämentykytys, takykardia
Verisuonisto		Kuumat aallot, verenpaineen aleneminen, verenpaineen kohoaminen		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Hengenahdistus	Yskä, voimakas nuha, hengityslama, haukottelu
Ruoansulatuselimistö	Ummetus, pahoinvointi	Vatsakivut, suun kuivuus, oksentelu	Ilmavaivat	Vatsan pullotus, ripuli, dyspepsia, röyhtäily, hampaiden häiriöt
Maksa ja sappi		Suurentuneet maksaentsyymi-arvot (suurentunut ALAT -arvo, suurentunut GGT -arvo)		Sappikivikohtaus
Iho ja ihonalainen kudος	Voimakas hikoilu	Kutina, ihoreaktiot		
Luusto, lihakset ja sidekudos				Lihasspasmit, lihasten nykiminen, lihaskipu
Munuaiset ja virtsatiet				Virtsaamispakko, virtsaretentio
Sukupuolielimet ja rinnat			Erektiohäiriöt	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Uupumus	Rintakipu, vilunväristykset, jano, kipu	Vieroitusoireet, ääreisosien turvotus	Huonovointisuus, voimattomuus
Tutkimukset				Painon lasku, painon nousu
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot			Tapaturmaiset vammat	

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

### *Myrkytysoireet*

Potilaan taustasta riippuen Duoxona-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.

Oksikodoniyliannosten yhteydessä on havaittu toksista leukoenkefalopatiaa.

Pelkän naloksoni yliannoksen aiheuttamat oireet ovat epätodennäköisiä.

### *Myrkytystilan hoito*

Naloksoni yliannoksen aiheuttamat vieroitusoireet on hoidettava oireenmukaisesti tarkoin valvotuissa oloissa.

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

Mahahuuhtelua voidaan harkita.

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

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

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

ATC-koodi: N02AA55

### *Vaikutusmekanismi*

Oksikodonilla ja naloksonilla on affiniteettia aivojen, selkäytimen ja muiden elinten (esim. suoliston) kappa-, myy- ja deltaopioidireseptoreihin. Oksikodoni toimii näissä reseptoreissa opioidiagonistina ja

sitoutuu keskushermoston endogeenisiin opioidireseptoreihin. Naloksoni on puolestaan puhdas antagonist, joka vaikuttaa kaikentyypisiin opioidireseptoreihin.

#### *Farmakodynaamiset vaikutukset*

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

Naloksonin paikallinen, kilpaileva antagonistinen vaikutus opioidireseptoreissa estää oksikodonin opioidireseptorivälitteisiä vaikutuksia suolistossa, joten se vähentää opioidihoidoille tyypillisiä suolen toimintahäiriöitä.

#### *Kliininen teho ja turvallisuus*

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

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

#### **Levottomat jalat**

12 viikon pituisessa, kaksoissokkoutetussa tehotutkimuksessa oksikodonihydrokloridi-/naloksonihydrokloridihoitoa sai 150 potilasta, joilla oli satunnaistamishetkellä vaikea tai hyvin vaikea idiopaattinen levottomat jalat -oireyhtymä. Vaikean oireyhtymän määritelmä on IRLS-pistemäärä 21–30 ja hyvin vaikean 31–40. Potilaiden IRLS-pistekeskisarvo kohentui koko hoitajakson ajan kliinisesti merkittävästi ja tilastollisesti 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 farmakodynamiikkaan. Metaboliittien vaikutus farmakodynaamiseen kokonaisvaikutukseen on merkityksetön.

### *Eliminaatio*

Oksikodoni ja sen metaboliitit erittyvät sekä virtsaan että ulosteeseen.

### Naloksonihydrokloridi

#### *Imeytyminen*

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

#### *Jakautuminen*

Naloksoni läpäisee istukan. Ei ole tiedossa, 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 (Duoxona)

#### *Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet*

Oksikodonihydrokloridi/naloksonihydrokloridi-valmisteen sisältämän oksikodonin farmakokinetiikka on samanlainen kuin yhdessä naloksonihydroklorididepottablettien kanssa käytettävien oksikodonihydroklorididepottablettien sisältämän oksikodonin.

Kaikki Duoxona-valmisteen vahvuudet ovat keskenään vaihtokelpoiset.

Kun terveet koehenkilöt ottavat oksikodonihydrokloridi/naloksonihydrokloridi-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 valmistetta otettiin tyhjän mahaan. Eroa ei pidetä kliinisesti merkitseväenä, joten oksikodonihydrokloridi/naloksonihydrokloridi-depottabletit voidaan ottaa joko ruoan kanssa tai ilman ruokaa (ks. kohta 4.2).

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

### Iäkkäät potilaat

#### *Oksikodoni*

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

### *Naloksoni*

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

#### *Naloksoni-3-glukuronidi*

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

#### Maksan vajaatoiminta

##### *Oksikodoni*

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

##### *Naloksoni*

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

#### *Naloksoni-3-glukuronidi*

Naloksoni-3-glukuronidin  $AUC_{inf}$ -arvot suurenevät keskimäärin 157-prosenttiseksi (90 % luottamusväli CI: 89 - 279) lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla, 128-prosenttiseksi (90 % luottamusväli CI: 72 - 227) kohtalaisen maksan vajaatoiminnan yhteydessä ja 125-prosenttiseksi (90 % luottamusväli CI: 71 - 222) vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin. Naloksoni-3-glukuronidin  $C_{max}$ -arvot suurenevät keskimäärin 141-prosenttiseksi (90 % luottamusväli CI: 100 - 197) lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla ja 118-prosenttiseksi (90 % luottamusväli CI: 84 - 166) kohtalaisen maksan vajaatoiminnan yhteydessä ja pienenevät 98-prosenttiseksi (90 % luottamusväli CI: 70 - 137) vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin. Naloksoni-3-glukuronidin  $t_{1/2Z}$ -ajat 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 pitenevät keskimäärin 149-prosenttiseksi lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla, 123-prosenttiseksi kohtalaisen munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä ja 142-prosenttiseksi vaikean munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin.

#### *Naloksoni*

Naloksonin  $AUC_t$ -arvot suurenevät keskimäärin 2 850-prosenttiseksi (90 % luottamusväli CI: 369–22 042) lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla, 3 910-prosenttiseksi (90 % luottamusväli CI: 506–30 243) kohtalaisen munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä ja 7 612-prosenttiseksi (90 % luottamusväli CI: 984–58 871) vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin. Naloksonin  $C_{max}$ -arvot suurenevät keskimäärin 1 076-prosenttiseksi (90 % luottamusväli CI: 154–7 502) lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla, 858-prosenttiseksi (90 % luottamusväli CI: 123–5 981) kohtalaisen munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä ja 1 675-prosenttiseksi (90 % luottamusväli CI: 240–11 676) vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin. Naloksonin  $t_{1/2Z}$ -aikaa ja vastaavaa  $AUC_{inf}$ -arvoa ei laskettu, sillä riittäviä tietoja ei ollut saatavilla. Tästä syystä naloksonin biologisen hyötyosuuden vertailut perustuvat  $AUC_t$ -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, Duoxona-depottabletteja ei saa rikkoa, pureskella eikä murskata, sillä tämä johtaa vaikuttavien aineiden vapautumiseen nopeammin. Lisäksi nenään annostellun naloksonin eliminaatio on hitaampaa kuin suun kautta annostellun. Näiden ominaisuuksien vuoksi Duoxona-valmisteen väärinkäytöllä ei saavuteta haluttua vaikutusta. Oksikodoniriippuvaisilla rotilla oksikodonihydrokloridi/naloksonihydrokloridi yhdistelmän anto laskimoon suhteessa 2:1 johti vieroitusoireisiin.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Oksikodonin ja naloksonin yhdistelmän lisääntymistoksisuudesta ei ole tutkimustietoa. Kun vaikuttavia aineita tutkittiin erikseen, todettiin, että oksikodoni ei vaikuttanut hedelmällisyyteen eikä alkioiden varhaiskehitykseen, kun sitä annettiin uros- ja naarasrotille enintään 8 mg/kg:n annoksina. Se ei myöskään aiheuttanut epämuodostumia, kun sitä annettiin rotille enintään 8 mg/kg:n annoksina tai kaneille 125 mg/kg:n annoksina. Kun kanin sikiöitä tutkittiin tilastollisesti, havaittiin kuitenkin kehitysvariaatioiden määrän annosriippuvaista suurenemista (tavallista useammilla sikiöillä oli 27 presakraalista nikamaa tai ylimääräisiä kylkiluupareja). Kun näitä parametrejä arvioitiin tilastollisesti poikueiden perusteella, vain 27 presakraalisen nikaman esiintyvyys oli suurentunut ja vain 125 mg/kg-ryhmässä. Tämä annostaso aiheutti tiineille eläimille vaikeaa toksisuutta. Rotan pre- ja postnataalista kehitystä koskeneessa tutkimuksessa todettiin, että F1-sukupolven paino oli 6 mg/kg/vrk -annoksilla pienempi kuin verrokkirottien paino. Nämä annokset alensivat emon painoa ja vähensivät emojen syömiä ravintomääriä (NOAEL-annos eli annos, jolla ei havaittu haittavaikutuksia, oli 2 mg/kg).

Fyysisen kehityksen, heijaste- ja aistikehityksen parametreissa ja käyttäytymisen ja lisääntymisen indekseissä ei tapahtunut muutoksia. Naloksonilla tehdyt konventionaaliset oraaliset lisääntymistoksisuustutkimukset osoittivat, että suuret oraaliset naloksoniannokset eivät olleet teratogeenisiä ja/tai alkio- tai sikiötoksisia. Ne eivät myöskään vaikuttaneet peri- tai postnataaliseen kehitykseen. Hyvin suurilla annoksilla (800 mg/kg/vrk) naloksoni johti poikaskuolemien lisääntymiseen välittömästi synnytyksen jälkeen. Käytetyt annostukset aiheuttivat emoilte huomattavaa toksisuutta (esim. painon laskua, kouristuksia). Eloön jääneiden poikasten kehityksessä tai käyttäytymisessä ei kuitenkaan havaittu muutoksia.

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

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

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

#### Tabletin ydin

Duoxona 5 mg/2,5 mg depottabletit

Duoxona 10 mg/5 mg depottabletit

Duoxona 20 mg/10 mg depottabletit

Duoxona 30 mg/15 mg depottabletit

Duoxona 40 mg/20 mg depottabletit

Polyvinyyliasetaatti,

povidoni K30,

natriumlauryylisulfaatti,

kolloidinen vedetön piidioksidi,

mikrokiteinen selluloosa,

magnesiumstearaatti.

#### Tabletin päällyste

Duoxona 5 mg/2.5 mg

Polyvinyylialkoholi,

titaanidioksidi (E171),

makrogoli 3350,

talkki.

Duoxona 10 mg/5 mg

Polyvinyylialkoholi,

titaanidioksidi (E171),

punainen rautaoksidi (E172),

makrogoli 3350,

talkki.

Duoxona 20 mg/10 mg

Polyvinyylialkoholi,

titaanidioksidi (E171),

makrogoli 3350,

talkki.

*Duoxona 30 mg/15 mg*  
Polyvinyylialkoholi,  
titaanidioksidi (E171),  
keltainen rautaoksidi (E 172),  
makrogoli 3350,  
talkki.

*Duoxona 40 mg/20 mg*  
Polyvinyylialkoholi,  
titaanidioksidi (E171),  
punainen rautaoksidi (E172)  
makrogoli 3350,  
talkki.

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kestoaika**

Läpipainopakkaus:  
3 vuotta.

Lääkepurkit:  
3 vuotta.  
Ensimmäisen avaamisen jälkeen: 3 kuukautta.

## **6.4 Säilytys**

Läpipainopakkaus:  
Säilytä alle 25 °C.

Lääkepurkit:  
Säilytä alle 30 °C.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)**

Läpipainopakkaus  
Lapsiturvalliset alumiini/PVC/PE/PVDC-läpipainolevyt.

Lääkepurkit  
Valkoiset HDPE-muovipurkit, joissa lapsiturvalliset, avaamisen paljastavat, PP:stä valmistetut kierresulkimet.

Pakkauskoot  
Läpipainopakkaus: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 depottablettia.  
Lääkepurkki: 50, 100, 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**

Neuraxpharm Sweden AB  
PL 98  
18211 Danderyd  
Ruotsi

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

5 mg/ 2,5 mg: 42764  
10 mg/ 5 ml: 42765  
20 mg/ 10 mg: 42766  
30 mg/ 15 mg: 42767  
40 mg/ 20 mg: 42768

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: {PP kuukausi VVVV}

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

01.02.2024

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Duoxona 5 mg/2,5 mg depottabletter  
Duoxona 10 mg/5 mg depottabletter  
Duoxona 20 mg/10 mg depottabletter  
Duoxona 30 mg/15 mg depottabletter  
Duoxona 40 mg/20 mg depottabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

#### Duoxona 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).

#### Duoxona 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).

#### Duoxona 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).

#### Duoxona 30 mg/15 mg

Varje depottablett innehåller 30 mg oxikodonhydroklorid (motsvarande 27 mg oxikodon) och 15 mg naloxonhydroklorid (som 16,35 mg naloxonhydrokloriddihydrat, motsvarande 13,5 mg naloxon).

#### Duoxona 40 mg/20 mg

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Depottablett

#### Duoxona 5 mg/2,5 mg

är en vit, rund, bikonvex depottablett med en diameter på 4,7 mm och en tjocklek på 2,9 - 3,9 mm.

#### Duoxona 10 mg/5 mg

är en rosa, avlång, bikonvex depottablett försedd med brytskåra på bägge sidorna och med en längd på 10,2 mm, en bredd på 4,7 mm och en tjocklek på 3,0 - 4,0 mm.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

#### Duoxona 20 mg/10 mg

är en vit, avlång, bikonvex depottablett försedd med brytskåra på bägge sidorna och med en längd på 11,2 mm, en bredd på 5,2 mm och en tjocklek på 3,3 - 4,3 mm.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

#### Duoxona 30 mg/15 mg

är en gul, avlång, bikonvex depottablett försedd med brytskåra på bägge sidorna och med en längd på 12,2 mm, en bredd på 5,7 mm och en tjocklek på 3,3 - 4,3 mm.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

#### Duoxona 40 mg/20 mg

är en rosa, avlång, bikonvex depottablett försedd med brytskåra på bägge sidorna och med en längd på 14,2 mm, en bredd på 6,7 mm och en tjocklek på 3,6 - 4,6 mm.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

## **4. KLINISKA UPPGIFTER**

### **4.1 Terapeutiska indikationer**

Svår smärta, som endast kan hanteras adekvat med opioidanalgetika.

Andra linjens symptomatisk behandling av patienter med svår till mycket svår idiopatisk restless legs syndrom efter misslyckande med dopaminerg behandling.

Opioidantagonisten naloxon tillsätts för att motverka opioidinducerad förstoppning genom att blockera effekten av oxikodon vid opioidreceptorer lokalt i tarmen.

Duoxona är avsett för vuxna.

### **4.2 Dosering och administreringsätt**

#### Dosering

##### **Smärtlindring**

Den analgetiska effekten för Duoxona är likvärdig med depotformuleringar av oxikodonhydroklorid.

Doseringen ska anpassas till smärtintensiteten och känsligheten hos varje enskild patient. Om inget annat föreskrivs ska Duoxona 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.

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

Duoxona 5 mg/2,5 mg är avsett för dosjustering vid initiering av opioidbehandling och för individuell dosjustering.

Den högsta dagliga dosen för Duoxona är 160 mg oxikodonhydroklorid och 80 mg naloxonhydroklorid. Den högsta dagliga dosen rekommenderas endast till patienter som tidigare fått en stabil daglig dos och som har behov av en ökad dos. Särskild försiktighet bör iaktas om man överväger dosökning hos patienter med nedsatt njurfunktion och patienter med lätt nedsatt leverfunktion. För patienter som behöver högre doser av Duoxona bör administrering av extra oxikodonhydroklorid i depotform övervägas vid 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 tarmfunktionen försämrats.

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

Vissa patienter som tar Duoxona enligt ett regelbundet tidsschema kan behöva analgetika med omedelbar frisättning som akutläkemedel vid smärtgenombrott. Duoxona är en depottablett och därför

inte avsedd för behandling av smärtgenombrott. Vid behandling av smärtgenombrott ska en enskild dos akutläkemedel 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 Duoxona behöver justeras uppåt. Denna justering ska göras var 1-2 dag i steg om 5 mg/2,5 mg oxikodonhydroklorid/na loxonhydroklorid två gånger dagligen (eller vid behov i steg om 2,5 mg/1,25 mg eller 10 mg/5 mg) tills en stabil dos uppnås. Syftet är att hitta en patientspecifik dos för administrering två gånger dagligen som ger tillräcklig adekvat analgesi och minimerar användningen av akutläkemedel under den tid som smärtbehandlingen behövs. En något förhöjd (doskorrigerad) maximal plasmakoncentration bör beaktas när doser på 2,5 mg/1,25 mg används.

Duoxona tas i den bestämda dosen 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 anpassad till deras smärtmönster. I allmänhet bör den lägsta effektiva smärtlindrande dosen väljas.

Vid icke-malign smärtbehandling är dagliga doser på upp till 40 mg/20 mg oxikodonhydroklorid/na loxonhydroklorid vanligtvis tillräckliga, men högre doser kan behövas.

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

### **Restless legs syndrom (RLS)**

Duoxona är indicerat till patienter som har lidit av RLS i minst 6 månader. Symtomen på RLS bör uppträda dagligen och under dagtid (minst fyra dagar i veckan). Duoxona ska användas efter att tidigare dopaminerg behandling har misslyckats. Misslyckad dopaminerg behandling definieras som ett otillräckligt initialt svar, ett svar som har blivit otillräckligt med tiden, incidens av en förstärkning eller oacceptabel intolerans trots lämplig dos. Tidigare behandling med minst ett dopaminergt läkemedel bör ha pågått i minst 4 veckor. En kortare behandlingstid kan vara motiverad vid oacceptabel intolerans mot dopaminerg behandling.

Doseringen ska anpassas till känsligheten hos varje enskild patient.

Behandling av restless legs syndrom med Duoxona bör ske under uppsikt av en läkare med erfarenhet av behandlingen av denna sjukdom.

Om inte annat föreskrivs bör Duoxona administreras enligt följande:

#### Vuxna

Den vanliga startdosen är 5 mg /2,5 mg oxikodonhydroklorid/na loxonhydroklorid 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/na loxonhydroklorid. Vissa patienter kan ha nytta av högre dagliga doser upp till maximalt 60 mg/30 mg oxikodonhydroklorid/na loxonhydroklorid.

Den fasta dosen av Duoxona tas två gånger dagligen med fasta intervall. Även om symmetrisk administrering (samma dos morgon och kväll) med fasta intervall (var 12:e timme) är lämpligt för de flesta patienter, kan vissa patienter, beroende på den enskilda situationen, ha nytta av asymmetrisk doseringsregim 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 av detta läkemedel tillgängliga.

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

#### Pediatrik population

Säkerhet och effekt av Duoxona hos barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

#### Äldre patienter

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

#### Patienter med nedsatt leverfunktion

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

#### Patienter med nedsatt njurfunktion

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

#### Administreringssätt

Oral användning.

Dessa depottabletter ges i bestämd dos två gånger dagligen vid regelbundna tider.

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

#### *Duoxona 5 mg/2,5 mg*

Duoxona depottabletten ska sväljas hel med en tillräcklig mängd vätska och tabletten får inte delas, brytas sönder, tuggas eller krossas.

#### *Duoxona 10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg, 30 mg/15 mg och 40 mg/20 mg*

Varje depottablett kan delas i två lika stora doser. Duoxona depottabletterna ska sväljas hela med en tillräcklig mängd vätska och de får inte brytas sönder, tuggas eller krossas.

#### Behandlingsmål och utsättning

Innan behandling med Duoxona påbörjas bör en behandlingsstrategi inklusive behandlingens längd och behandlingsmål samt en plan för behandlingens avslut fastställas tillsammans med patienten, i enlighet med riktlinjer för smärtbehandling. Under behandlingen bör det finnas frekvent kontakt mellan läkaren och patienten för att utvärdera behovet av fortsatt behandling, överväga att avbryta behandlingen och för att justera doserna vid behov. När en patient inte längre behöver behandling med oxikodon kan det vara lämpligt att minska dosen gradvis för att förhindra abstinenssymptom. I avsaknad av adekvat smärtkontroll bör risken för hyperalgesi, tolerans och progression av underliggande sjukdom övervägas (se avsnitt 4.4).

#### Behandlingslängd

Duoxona bör inte administreras längre än vad som är nödvändigt.

#### **Smärtlindring**

När patienten inte längre behöver opioidbehandling rekommenderas en gradvis nedtrappning av dosen (se avsnitt 4.4).

#### **Restless legs syndrom**

Under behandling med Duoxona ska patienten övervakas kliniskt minst var tredje månad.

Behandlingen bör endast fortsätta om Duoxona anses effektivt och nyttan anses uppväga negativa



effekter och potentiella skador för respektive patient. Före fortsatt RLS-behandling utöver 1 år bör man överväga att gradvis minska Duoxona under en period på cirka en vecka för att undersöka om ytterligare behandling med Duoxona är nödvändig.

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

### 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 kroniskt obstruktiv lungsjukdom,
- *Cor pulmonale*,
- Allvarlig bronkialastma,
- Icke-opioidinducerad paralytisk ileus,
- Måttligt till allvarligt nedsatt leverfunktion.

Dessutom för restless legs syndrom:

- Tidigare opioidmissbruk.

### 4.4 Varningar och försiktighet

#### Andningsdepression

Den största risken med opioider i för stora mängder är andningsdepression. Försiktighet måste iaktas vid administrering av Duoxona till äldre eller försvagade patienter, patienter med opioid-inducerad paralytisk ileus, patienter med allvarligt nedsatt lungfunktion, patienter med sömnapné, myxoödem, hypotyreos, Addisons sjukdom (binjurebarkinsufficiens), toxisk psykos, kolelithiasis, prostatahypertrofi, alkoholism, *delirium tremens*, pankreatit, hypotoni, hypertoni, redan existerande kardiovaskulära sjukdomar, någon huvudskada (på grund av risken för ökat intrakraniellt tryck), epileptisk störning eller predisposition för kramper, eller patienter som tar MAO-hämmare.

Hos patienter med restless legs syndrom som också lider av sömnapnésyndrom, bör behandling med Duoxona användas med försiktighet på grund av den additiva risken för andningsdepression. Det finns inga data relaterade till denna risk, eftersom patienter med sömnapnésyndrom exkluderades från den kliniska studien.

#### Sömnrelaterade andningsstörningar

Opioider kan orsaka sömnrelaterade andningsstörningar, inklusive central sömnapné (CSA) och sömnrelaterad hypoxemi. Opioidanvändning ökar risken för CSA på ett dosberoende sätt. Överväg att minska den totala opioiddosen för patienter som uppvisar CSA.

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

Samtidig användning av Duoxona 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 Duoxona 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 medvetna om dessa symtom (se avsnitt 4.5).

#### Nedsatt lever- eller njurfunktion

Försiktighet måste också iaktas vid administrering av Duoxona till patienter med lindrigt nedsatt lever- eller njurfunktion. En noggrann medicinsk övervakning är särskilt nödvändig för patienter med nedsatt njurfunktion.

#### Diarré

Diarré kan betraktas som en möjlig effekt av naloxon.

### Långtidsbehandling

Hos patienter under långvarig opioidbehandling med högre doser opioider kan bytet till Duoxona initialt framkalla abstinenssymtom. Sådana patienter kan kräva särskild övervakning.

Duoxona är inte lämplig för behandling av abstinenssymtom.

Under långvarig administrering kan patienten utveckla tolerans mot läkemedlet och kräva högre doser för att bibehålla den önskade effekten. Kronisk administrering av Duoxona kan leda till fysiskt beroende. Abstinenssymtom kan uppstå vid abrupt avbrytande av behandlingen. Om behandling med Duoxona inte längre behövs, kan det vara lämpligt att minska den dagliga dosen gradvis för att undvika uppkomsten av abstinenssyndrom.

Det finns ingen klinisk erfarenhet av Duoxona vid långtidsbehandling av RLS längre än 12 månader (se avsnitt 4.2).

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

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

### Alkohol

Samtidig användning av alkohol och Duoxona kan ge ökad risk för biverkningar av Duoxona; samtidig användning bör undvikas.

### Pediatrik population

Studier har inte utförts på säkerhet och effekt av Duoxona hos barn och ungdomar under 18 år. Därför rekommenderas inte deras användning till barn och ungdomar under 18 år.

### Cancer

Det finns ingen klinisk erfarenhet av patienter med cancer associerad med peritoneal karcinomatosis eller med sub-ocklusivt syndrom i avancerade stadier av cancer i magtarmkanalen eller pelvis. Därför rekommenderas inte användning av Duoxona i denna population.

### Kirurgi

Duoxona 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 Duoxona kan påbörjas på en noggrann risk/nytta-bedömning för varje enskild patient.

### Opioidbrukssyndrom (missbruk och beroende)

Tolerans och fysiskt och/eller psykiskt beroende kan utvecklas vid upprepad administrering av opioider såsom oxikodon.

Upprepad användning av Duoxona kan leda till opioidbrukssyndrom (OUD, Opioid Use Disorder). En högre dos och längre varaktighet av en opioidbehandling kan öka risken för att utveckla OUD. Missbruk eller ett avsiktligt felaktigt bruk av Duoxona kan leda till överdosering och/eller dödsfall. Risken för att utveckla OUD är ökad hos patienter med en personlig eller familjehistoria (föräldrar eller syskon) av missbruksstörningar (inklusive alkoholmissbruk), hos nuvarande tobaksanvändare eller hos patienter med en personlig historia av andra psykiska störningar (inklusive allvarlig depression, ångest och personlighetsstörningar).

Innan en behandling med Duoxona påbörjas och under behandlingen, bör man komma överens om behandlingsmål och en plan för hur behandlingen ska avbrytas med patienten (se avsnitt 4.2). Före och under behandlingen bör patienten också informeras om riskerna med och tecknen på OUD. Om sådana symtom uppträder bör patienter rådats att kontakta sin läkare.

Patienterna behöver övervakas för tecken på läkemedelssökande beteende (t.ex. förfrågningar om förnyat recept i förtid). Detta inkluderar en genomgång av patientens samtidiga opioider och psykoaktiva läkemedel (såsom bensodiazepiner). För patienter som uppvisar tecken och symtom på OUD bör konsultation med en beroendespecialist övervägas.

### Missbruk

Allt missbruk av Duoxona av narkotikaberoende personer avråds å det starkaste.

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

Dessa tabletter är endast avsedda för oral användning. Ett missbruk i form av parenterala injektioner av depottablettern kan, på grund av tablettens beståndsdelar (särskilt talk), förväntas leda till lokal vävnadsnekros och lunggranulom eller till andra allvarliga, potentiellt dödliga oönskade effekter.

### Doping

Idrottare bör vara medvetna om att detta läkemedel kan orsaka en positiv reaktion på "antidoping"-tester. Användning av Duoxona som dopningsmedel kan bli en hälsorisk.

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

### Sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel

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).

Alkohol kan förstärka de farmakodynamiska effekterna hos Duoxona; samtidig användning skall undvikas.

Samtidig administrering av oxikodon och kumarinderivat har visat relevanta förändringar i tromboplastintid (INR eller Quick-värde) i båda riktningarna.

Oxikodon metaboliseras huvudsakligen av CYP3A4 med bidrag av CYP2D6 (se avsnitt 5.2).

Aktiviteterna för dessa metabola vägar kan hämmas eller induceras av olika samtidigt administrerade läkemedel eller kosttillskott. Doserna av Duoxona kan behöva justeras därefter.

CYP3A4-hämmare, såsom makrolidantibiotika (t.ex. klaritromycin, erytromycin, och telitromycin), azol-antivampmedel (t.ex. ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, 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. Därför kan en minskning av Duoxona 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 iaktas och ytterligare titrering kan behövas för att uppnå adekvat symptomkontroll.

Teoretiskt sett kan läkemedel som hämmar CYP2D6-aktiviteten, såsom paroxetin, fluoxetino och kinidin, orsaka minskat clearance av oxikodon vilket kan leda till en ökad plasmakoncentration av

oxikodon. Samtidig administrering med hämmare av CYP2D6 hade en obetydlig effekt 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 data från användning av Duoxona hos gravida kvinnor och under förlossning. Begränsade data om användning av oxikodon under graviditet hos människor visar ingen ökad risk för medfödda missbildningar. För naloxon finns otillräckliga kliniska data om exponerade graviditeter. Kvinnors systemiska exponering för naloxon efter användning av Duoxona är relativt låg (se avsnitt 5.2). Både oxikodon och naloxon passerar över i placenta. Inga djurstudier har utförts med kombinationen av oxikodon och naloxon (se avsnitt 5.3). Djuurstudier med oxikodon eller naloxon som administreras som enda läkemedel har inte visat sig ha teratogena eller embryotoxiska effekter.

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

Duoxona 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 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 Duoxona hos den ammande modern.

Amningen bör avbrytas under behandling med Duoxona.

##### Fertilitet

Det finns inga data vad gäller fertilitet.

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

Duoxona har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Detta gäller särskilt i början av behandlingen med Duoxona, efter en dosökning eller byte av läkemedel och om Duoxona kombineras med andra CNS-depressiva medel. Patienter som stabiliserats 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 Duoxona 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**

Biverkningar presenteras nedan i tre avsnitt: behandling av smärta, den aktiva substansen oxikodonhydroklorid och behandling av restless legs syndrom.

Följande frekvenser utgör grunden för bedömningen av biverkningarna:

Mycket vanliga	≥ 1/10
Vanliga	≥ 1/100, < 1/10
Mindre vanliga	≥ 1/1 000, < 1/100
Sällsynt	≥ 1/10 000, < 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 behandling av smärta

Organsystem enligt MedDRA	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Immunsystemsjukdomar		Överkänslighet			
Metabolism och nutrition	Minskad aptit till aptitförlust				
Psykiatriska sjukdomar	Sömlöshet	Rastlöshet, Onormalt tänkande, Ångest, Förvirrat tillstånd, Depression, Minskad libido, Nervositet			Eufori, Hallucination, Mardrömmar
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel, Huvudvärk, Somnolens	Krampanfall <sup>1</sup> , Uppmärksamhetsstörningar, Dysgeusi, Talstörningar, Synkope, Tremor, Letargi			Parestesier, Sedering
Ögon		Synskada			
Sjukdomar i öron och balansorgan	Vertigo				
Hjärtsjukdomar		<i>Angina pectoris</i> <sup>2</sup> , Palpitationer	Takykardi		
Vaskulära sjukdomar	Blodvallningar	Blodtrycksfall, Blodtrycksökning			
Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar		Dyspné, Rinorré, Hosta	Cäspningar		Andningsdepression
Magtarmkanalen	Buksmärtor, Förstoppning, Diarré, Muntorrhet, Dyspepsi, Kräkning, Illamående, Flatulens	Abdominell distension	Tandproblem		Eruktion
Lever och gallvägar		Förhöjda leverenzym, Gallkolik			
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad	Pruritus, Hudreaktioner, Hyperhidros				

Organsystem enligt MedDRA	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Muskelpasmer, Muskelryckningar Myalgi			
Njur- och urinvägssjukdomar		Urinträngningar			Urinretention
Sjukdomar i fortplantningssystem och bröst					Erektionsstörningar
Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsstället	Asteni, Trötthet	Abstinenssyndrom, Bröstmärta, Frossa, Olustkänsla, Smärta, Perifert ödem, Törst			
Utredningar		Viktninskning	Viktökning		
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer		Olycksrelaterade skador			

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

<sup>2</sup>särskilt hos patienter med kranskärslsjukdom i anamnesen

### För den aktiva substansen oxikodonhydroklorid är följande tillkommande biverkningar kända

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

Organsystem enligt MedDRA	Mycket vanliga	Vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer			<i>Herpes simplex</i>		
Immunsystemsjukdomar					Anafylaktisk reaktion
Metabolism och nutrition		Dehydrering	Ökad aptit		
Psykiatriska sjukdomar	Humör- och personlighetsförändringar, Minskad aktivitet, Psykomotorisk hyperaktivitet	Upprördhet, Perceptionsstörningar (t.ex. överklighetskänsla), Läkemedelsberoende			Aggression
Centrala och perifera nervsystemet		Nedsatt koncentrationsförmåga, Migrän, Hypertoni, Ofrivilliga muskelsammandragningar, Hypestesi, Onormal koordination			Hyperalgesi

Sjukdomar i öron och balansorgan		Hörselnedsättning			
Vaskulära sjukdomar		Vasodilatation			
Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar		Dysfoni			Centralt sömnapnésyndrom
Magtarmkanalen	Hicka	Dysfagi, Ileus, Munsår, Stomatit	Melena, Blödande tandkött		Karies
Lever och gallvägar					Kolestas
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad		Torr hud Rodnad	Urtikaria		
Njur- och urinvägssjukdomar	Dysuri				
Sjukdomar i fortplantningssystem och bröst		Hypogonadism			Amenorré
Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsstället		Ödem, Läkemedels-tolerans			Neonatalt abstinenssyndrom

### Läkemedelsberoende

Upprepad användning av Duoxona kan leda till läkemedelsberoende, även vid terapeutiska doser. Risken för drogberoende kan variera beroende på patientens individuella riskfaktorer, dosering och varaktighet av opioidbehandling (se avsnitt 4.4).

### Biverkningar vid behandling av restless legs syndrom

Följande avsnitt innehåller de biverkningar som observerats under behandling med oxikodon/naloxon i en 12-veckors, randomiserad, placebokontrollerad klinisk studie som omfattade 150 patienter på oxikodon/naloxon och 154 patienter på placebo. Den dagliga dosen varierade från 10 mg/5 mg till 80 mg/40 mg oxikodonhydroklorid/naloxonhydroklorid. Biverkningar relaterade till en behandling med oxikodon/naloxon mot smärta, men som inte setts i RLS-studiepopulationen, är listade i frekvensgruppen "Okänd".

Organsystem enligt MedDRA	Mycket vanliga	Vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Immunsystemsjukdomar				Överkänslighet
Metabolism och nutrition		Minskad aptit till aptitförlust		
Psykiatriska sjukdomar		Sömlöshet, Depression	Minskad sexualdrift, Sömn-attacker	Onormalt tänkande, Ängest, Förvirring, Nervositet, Rastlöshet, Eufori, Hallucinationer, Mardrömmar
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk, Somnolens	Yrsel, Uppmärksamhetsstörning, Tremor, Parestesier	Dysgeusi	Krampanfall (särskilt hos personer med epilepsisjukdom eller predisposition för krampanfall), Sederig, Talstörningar, Synkope, Letargi
Ögon		Synskada		
Sjukdomar i öron och balansorgan		Vertigo		

Organsystem enligt MedDRA	Mycket vanliga	Vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Hjärtsjukdomar				<i>Angina pectoris</i> (särskilt hos patienter med kranskärslsjukdom i anamnesen), Palpitationer, Takykardi
Vaskulära sjukdomar		Blodvallning, Blodtrycksfall, Blodtrycksökning		
Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar			Dyspné	Hosta, Rinorré, Andningsdepression, Gäspningar
Magtarmkanalen	Förstoppning, Illamående	Buksmärtor, Muntorrhet, Kräkning	Flatulens	Abdominell distension, Diarré, Dyspepsi, Eruktation, Tandproblem
Lever och gallvägar		Förhöjda leverenzymmer (ökat alaninaminotransferas, ökat gammaglutamyltransferas)		Gallkolik
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad	Hyperhidros	Pruritus, Hudreaktioner		
Muskuloskeletala systemet och bindväv				Muskelspasmer, Muskelryckningar, Myalgi
Njur- och urinvägssjukdomar				Urinträngningar, Urinretention
Sjukdomar i fortplantningssystem och bröst			Erektionsstörningar	
Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsstället	Trötthet	Bröstmärta, Frossa, Törst, Smärta	Abstinenssyndrom, Perifert ödem	Olustkänsla, Asteni
Utredningar				Viktminskning Viktökning
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer			Olycksrelaterade skador	

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

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

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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

*Symtom vid intoxikation*



Beroende på patientens historik kan en överdos Duoxona yttra sig som symtom orsakade av antingen oxikodon (opioidreceptoragonist) eller naloxon (opioidreceptorantagonist).

Symtom vid en överdosering med oxikodon omfattar mios, andningsdepression, somnolens som utvecklas till stupor, muskelhypotoni, bradykardi samt hypotoni. Koma, icke-kardiogent lungödem och cirkulationssvikt kan förekomma i allvarligare fall och kan ha dödlig utgång.

Toxisk leukoencefalopati har observerats vid överdosering av oxikodon.

Symtom på enbart en överdosering med naloxon är osannolik.

#### *Behandling vid intoxication*

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 med en hastighet som är anpassad till de tidigare administrerade bolusdoserna och patientens respons.

Ventrikelsköljning kan övervägas.

Understödjande åtgärder (konstgjord andning, syretillförsel, vasopressorer och vätskeinfusioner) bör vid behov vidtas för att behandla den cirkulationschock som hör samman med en överdosering. Hjärtstillestånd eller arytmier kan kräva hjärtmassage eller defibrillering. Konstgjord andning ska ges om det behövs. Vätske- och elektrolytmetabolismen ska upprätthållas.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

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

#### *Verkningsmekanism*

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

#### *Farmakodynamisk effekt*

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 kompetitiva antagonism mot den opioidreceptormedierade oxikodoneffekten av naloxon i tarmen, minskar naloxon de störningar på tarmfunktionen som är typiska för opioidbehandling.

#### *Klinisk effekt och säkerhet*

Opioider kan påverka hypotalamus-hypofys-binjureaxeln eller gonadalaxeln. Bland de förändringar som observerats är en ökning av prolaktin i serumet och en minskad nivå av kortisol och testosteron i plasman. Kliniska symtom kan uppstå på grund av dessa hormonförändringar.

Prekliniska studier visar olika effekter av naturliga opioider på komponenter i immunsystemet. Den kliniska betydelsen av dessa fynd är inte känd. Det är inte känt om oxikodon, en halvsyntetisk opioid, har liknande effekter på immunsystemet som naturliga opioider.

### **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 oxikodon-naloxongruppen jämfört med oxikodonmonoterapigruppen (31 % respektive 55 %,  $p < 0,0001$ ). Liknande resultat visades i en studie med 265 icke-cancerpatienter 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**

I en 12 veckors dubbelblind effektstudie behandlades 150 patienter med svårt till mycket svårt idiopatiskt restless legs syndrom vid randomisering med oxikodonhydroklorid/naloxonhydroklorid. Svårt restless legs syndrom definieras som IRLS-poäng mellan 21 och 30, och mycket svårt tillstånd som IRLS-poäng mellan 31 och 40. En kliniskt relevant och statistiskt signifikant förbättring av den genomsnittliga IRLS-poängen sågs hos patienterna under hela behandlingen jämfört med placebo. I vecka 12 var minskningen av den genomsnittliga IRLS-poängen jämfört med placebo 5,9 poäng (om man antar en jämförbar effekt hos patienter som avbröt studien med patienter på placebo som slutförde studien, vilket representerar en mycket konservativ hållning). Effekten började bevisligen redan under den första behandlingsveckan. Jämförbara resultat sågs för förbättringen av svårighetsgraden av RLS-symtom (mätt med RLS-6-skalan), livskvalitet (mätt med en QoL-RLS-enkät) och sömnkvalitet (mätt med MOS-sömnskalen), och för andelen patienter med en förbättring av IRLS-poäng. Ingen av patienterna upplevde en bekräftad förstärkning 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 plasmaproteinerna. 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 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 elimination*

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

### Kombinationen oxikodonhydroklorid/naloxonhydroklorid (Duoxona)

#### *Farmakokinetiska/farmakodynamiska förhållanden*

De farmakokinetiska egenskaperna för oxikodon från oxikodonhydroklorid/naloxonhydroklorid är jämförbara med dem från oxikodonhydrokloriddepottabletter som administreras tillsammans med naloxonhydrokloriddepottabletter.

Alla dosstyrkor av Duoxona är utbytbara.

Efter oral administrering av oxikodonhydroklorid/naloxonhydroklorid 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 oxikodonhydroklorid/naloxonhydroklorid depottabletter tas med eller utan mat (se avsnitt 4.2).

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

### Äldre patienter

#### *Oxikodon*

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

#### *Naloxon*

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

#### *Naloxon-3-glukuronid*

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

### Patienter med nedsatt leverfunktion

#### *Oxikodon*

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

#### *Naloxon*

För naloxon ökade  $AUC_t$  i genomsnitt till 411% (90% KI: 152–1112), 11518% (90% KI: 4259–31149) och 10 666% (90% KI: 3944–28847) 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), 5292% (90% KI: 3148–8896) och 5252% (90% KI: 3124–8830) 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 2850% (90% KI: 369–22042), 3910% (90% KI: 506–30243) och 7612% (90% KI: 984–58871) för patienter med lindrigt, måttligt respektive allvarligt nedsatt njurfunktion jämfört med friska försökspersoner. För naloxon ökade  $C_{max}$  i genomsnitt till 1076% (90% KI: 154–7502), 858% (90% KI: 123–5981) och 1675% (90% KI: 240–11676) 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: 148–27), 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 Duoxona depottabletterna inte brytas sönder, krossas eller tuggas, eftersom detta kan leda till en snabbare frisättning av de aktiva substanserna. Naloxon har därutöver en långsammare elimineringshastighet då det administreras intranasalt. Bägge egenskaper innebär att missbruk av Duoxona 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 karcinogenicitet med oxikodon/naloxon i kombination eller oxikodon som en enda enhet har inte utförts. För naloxon har en 24-månaders oral karcinogenicitetsstudie utförts på råttor med doser på upp till 100 mg/kg/dag. Resultaten indikerar att naloxon inte är karcinogent under dessa betingelser.

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

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

#### Tablettkärna

Duoxona 5 mg/2,5 mg depottabletter

Duoxona 10 mg/5 mg depottabletter

Duoxona 20 mg/10 mg depottabletter

Duoxona 30 mg/15 mg depottabletter

Duoxona 40 mg/20 mg depottabletter

Polyvinylacetat,

povidon K30,

natriumlaurilsulfat,

vattenfri, kolloidal kiseldioxid,

mikrokristallin cellulosa

magnesiumstearat.

#### Tablettdragering

Duoxona 5 mg/2,5 mg

Polyvinylalkohol,

titandioxid (E171),

makrogol 3350,

talk.

Duoxona 10 mg/5 mg

Polyvinylalkohol,  
titandioxid (E171),  
röd järnoxid (E172),  
makrogol 3350,  
talk.

*Duoxona 20 mg/10 mg*

Polyvinylalkohol,  
titandioxid (E171),  
makrogol 3350,  
talk.

*Duoxona 30 mg/15 mg*

Polyvinylalkohol,  
titandioxid (E171),  
gul järnoxid (E172),  
makrogol 3350,  
talk.

*Duoxona 40 mg/20 mg*

Polyvinylalkohol,  
titandioxid (E171),  
röd järnoxid (E172),  
makrogol 3350,  
talk.

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

Bliester:  
3 år.

Burkar:  
3 år.  
Hållbarhet efter öppnandet: 3 månader.

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Bliester:  
Förvaras vid högst 25 °C.

Burkar:  
Förvaras vid högst 30 °C.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

### Bliester

Barnsäkra bliesterskivor av aluminium/PVC/PE/PVDC.

### Burkar

Vita HDPE-burkar med vitt, barnsäkert, säkerhetsförseglat skruvlock av PP.

### Förpackningsstorlekar

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

Burkar: 50, 100, 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**

Neuraxpharm Sweden AB  
Box 98  
182 11 Danderyd  
Sverige

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

5 mg/ 2,5 mg: 42764

10 mg/ 5 ml: 42765

20 mg/ 10 mg: 42766

30 mg/ 15 mg: 42767

40 mg/ 20 mg: 42768

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

Datum för det första godkännandet: {DD månad ÅÅÅÅ}

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

01.02.2024