

1.3.1	Oxycodone/Naloxone
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1.3.1	Oxycodone/Naloxone
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Oxycodon/Naloxon Krka 10 mg/5 mg tabletten met verlengde afgifte
Oxycodon/Naloxon Krka 20 mg/10 mg tabletten met verlengde afgifte
Oxycodon/Naloxon Krka 40 mg/20 mg tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

10 mg/5 mg tabletten met verlengde afgifte:

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 10 mg oxycodonhydrochloride, overeenkomend met 9 mg oxycodon en 5 mg naloxonhydrochloride als 5,45 mg naloxonhydrochloridedihydraat, overeenkomend met 4,5 mg naloxon.

20 mg/10 mg tabletten met verlengde afgifte:

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 20 mg oxycodonhydrochloride, overeenkomend met 18 mg oxycodon en 10 mg naloxonhydrochloride als 10,9 mg naloxonhydrochloridedihydraat, overeenkomend met 9 mg naloxon.

40 mg/20 mg tabletten met verlengde afgifte:

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 40 mg oxycodonhydrochloride, overeenkomend met 36 mg oxycodon en 20 mg naloxonhydrochloride als 21,8 mg naloxonhydrochloridedihydraat, overeenkomend met 18 mg naloxon.

Hulpstof met bekend effect: lactosemonohydraat

Elke 10 mg/5 mg tablet met verlengde afgifte bevat 66,45 mg lactose (als monohydraat).

Elke 20 mg/10 mg tablet met verlengde afgifte bevat 51,78 mg lactose (als monohydraat).

Elke 40 mg/20 mg tablet met verlengde afgifte bevat 103,55 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte

10 mg/5 mg tabletten met verlengde afgifte:

Witte, ovale, enigszins biconvexe filmomhulde tabletten met verlengde afgifte met inscriptie "10" aan één zijde van de tablet (afmetingen: 9,5 mm x 4,5 mm).

20 mg/10 mg tabletten met verlengde afgifte:

Lichtroze, ovale, enigszins biconvexe filmomhulde tabletten met verlengde afgifte met inscriptie "20" aan één zijde van de tablet (afmetingen: 9,5 mm x 4,5 mm).

40 mg/20 mg tabletten met verlengde afgifte:

Bruingele, capsulevormige, enigszins biconvexe filmomhulde tabletten met verlengde afgifte met inscriptie "40" aan één zijde van de tablet (afmetingen 14,0 mm x 6,0 mm).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

PI_Text076158 1	- Updated:	Page 2 of 24
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Oxycodone/Naloxone
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Ernstige pijn die alleen met opioïde analgetica adequaat behandeld kan worden.

Tweedelijns symptomatische behandeling van patiënten met ernstig tot zeer ernstig idiopathisch rustelozebenenensyndroom nadat een dopaminerge therapie heeft gefaald.

De opioïdantagonist naloxon is toegevoegd om opioïdgeïnduceerde obstipatie tegen te gaan door het effect van oxycodon op lokale opioïdreceptoren in het darmkanaal te blokkeren.

Oxycodon/Naloxon Krka is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Analgesie

De analgetische effectiviteit van Oxycodon/Naloxon Krka is equivalent aan formuleringen van oxycodonhydrochloride met verlengde afgifte.

De dosering dient te worden aangepast aan de intensiteit van de pijn en de gevoeligheid van de individuele patiënt. Tenzij anders voorgeschreven, dienen deze tabletten als volgt te worden toegediend:

Volwassenen

De gebruikelijke startdosering voor een opioïdnaïeve patiënt is 10 mg/5 mg oxycodonhydrochloride/naloxonhydrochloride per 12 uur.

De beschikbare lagere sterktes maken een individuele aanpassing van de dosis mogelijk en vergemakkelijken dosistitratie bij aanvang van een therapie met opioïden.

Patiënten die al eerder opioïden gebruikten, kunnen met een hogere dosis starten, afhankelijk van de eerdere ervaring met opioïden.

De maximale dagelijkse dosis van deze tabletten is beperkt tot 160 mg oxycodonhydrochloride en 80 mg naloxonhydrochloride. De maximum dagelijkse dosis is voorbehouden aan patiënten die al eerder behandeld werden met een stabiele dagelijkse dosis en die behoefte hebben aan een verhoogde dosis. Patiënten met een verminderde nierfunctie en een lichte leverfunctiestoornis bij wie een dosisverhoging wordt overwogen, dienen nauwkeurig gemonitord te worden. Voor patiënten die hogere doseringen nodig hebben, dient aanvullend gebruik van oxycodonhydrochloride met verlengde afgifte op dezelfde tijden te worden overwogen, daarbij rekening houdend met de maximale dagelijkse dosering van 400 mg verlengde afgifte oxycodonhydrochloride. Indien er aanvullend oxycodonhydrochloride gegeven moet worden, kan het voordelige effect van naloxonhydrochloride op de darmfunctie verminderd zijn.

Na het volledig staken van de behandeling met deze tabletten en daaropvolgende omschakeling naar een ander opioïd kan een verslechtering van de darmfunctie worden verwacht.

Sommige patiënten die deze tabletten met verlengde afgifte innemen volgens een normaal tijdschema hebben analgetica met directe afgifte nodig als 'rescue-medicatie' voor doorbraakpijn. Oxycodon/Naloxon Krka is een formulering met verlengde afgifte en daarom niet bedoeld voor de

PI_Text076158 1	- Updated:	Page 3 of 24
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Oxycodone/Naloxone
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

behandeling van doorbraakpijn. Voor de behandeling van doorbraakpijn dient een enkelvoudige dosis 'rescue-medicatie' overeen te komen met ongeveer één zesde (1/6) van het equivalent van de dagelijkse dosis oxycodonhydrochloride. Behoeft aan meer dan twee 'rescues' per dag is meestal een aanwijzing dat de dosering moet worden opgehoogd. Deze aanpassing dient elke 1-2 dagen te worden gemaakt. De doelstelling is om een, op de patiënt afgestemde, tweemaaldaagse dosering te bereiken die adequate pijnstilling geeft, waarbij zo min mogelijk rescue-medicatie gebruikt wordt voor zolang als pijnbehandeling nodig is.

Oxycodon/Naloxon Krka wordt tweemaal daags volgens een vast tijdschema ingenomen. Hoewel een symmetrische dosering (dezelfde dosis 's ochtends en 's avonds) volgens een vast tijdschema (elke 12 uur) geschikt is voor de meeste patiënten, kunnen sommige patiënten, afhankelijk van de individuele pijnsituatie, baat hebben bij een asymmetrisch doseringsschema dat aan hun pijnpatroon is aangepast. In het algemeen dient de laagste effectieve dosis gekozen te worden.

Bij de behandeling van niet-maligne pijn zijn dagelijkse doseringen tot 40 mg/20 mg oxycodonhydrochloride/naloxonhydrochloride meestal voldoende, maar hogere doseringen kunnen nodig zijn.

Voor doseringen die niet haalbaar/uitvoerbaar zijn met deze sterkte, zijn andere sterkten van dit geneesmiddel beschikbaar.

Rustelozebenensyndroom

Oxycodon/Naloxon Krka is geïndiceerd voor gebruik bij patiënten die gedurende ten minste 6 maanden lijden aan RBS. Symptomen van RBS moeten dagelijks en overdag aanwezig zijn (≥ 4 dagen/week). Oxycodon/Naloxon Krka mag pas worden gebruikt nadat een eerdere dopaminerge behandeling heeft gefaald. Falen van dopaminerge behandeling wordt gedefinieerd als een ontoereikende aanvankelijke respons, een respons die na verloop van tijd ontoereikend is geworden, het optreden van augmentatie of onaanvaardbare verdraagbaarheid ondanks toereikende doses. Eerdere behandeling met ten minste één dopaminerg geneesmiddel moet doorgaans 4 weken hebben geduurd. Een kortere periode kan aanvaardbaar zijn in geval van onaanvaardbare verdraagbaarheid van een dopaminerge therapie.

De dosering moet worden aangepast aan de gevoeligheid van de individuele patiënt.

Behandeling van patiënten met rustelozebenensyndroom met Oxycodon/Naloxon Krka dient plaats te vinden onder het toezicht van een arts met ervaring in de behandeling van rustelozebenensyndroom.

Tenzij anders voorgeschreven, dient Oxycodon/Naloxon Krka als volgt te worden toegediend:

Volwassenen

De gebruikelijke startdosering is 5 mg/2,5 mg oxycodonhydrochloride/naloxonhydrochloride per 12 uur.

Wekelijkse titratie wordt aanbevolen ingeval hogere doses noodzakelijk zijn. De gemiddelde dagelijkse dosis in de belangrijkste studie was 20 mg/10 mg oxycodonhydrochloride/naloxonhydrochloride. Sommige patiënten kunnen baat hebben bij hogere dagelijkse doses, tot maximaal 60 mg/30 mg oxycodonhydrochloride/naloxonhydrochloride.

Oxycodon/Naloxon Krka wordt bij de vastgelegde dosering tweemaal daags volgens een vast tijdschema ingenomen. Hoewel een symmetrische toediening (dezelfde dosis 's ochtends en 's avonds) volgens een vast tijdschema (elke 12 uur) geschikt is voor de meeste patiënten, kunnen

PI_Text076158 1	- Updated:	Page 4 of 24
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Oxycodone/Naloxone
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

sommige patiënten, afhankelijk van de individuele situatie, baat hebben bij een asymmetrisch doseringsschema die aan de individuele patiënt is aangepast. In het algemeen dient de laagste effectieve dosis gekozen te worden.

Voor doseringen die niet haalbaar/uitvoerbaar zijn met deze sterkte, zijn andere sterkten van dit geneesmiddel beschikbaar.

Analgesie/rustelozebenensyndroom

Oudere patiënten

Net zoals geldt voor jongere volwassenen, dient de dosering te worden aangepast aan de intensiteit van de pijn en de gevoeligheid van de individuele patiënt.

Patiënten met leverfunctiestoornissen

Een klinische studie heeft aangetoond dat plasmaconcentraties van zowel oxycodon als naloxon verhoogd zijn bij patiënten met leverfunctiestoornissen. Naloxonconcentraties waren in ernstiger mate beïnvloed dan oxycodonconcentraties (zie rubriek 5.2). De klinische relevantie van een relatief hoge blootstelling aan naloxon bij patiënten met leverfunctiestoornissen is nog onbekend. Deze tabletten dienen met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten met een milde leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.4). Bij patiënten met matige en ernstige leverfunctiestoornissen is Oxycodon/Naloxon Krka gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Patiënten met nierfunctiestoornissen

Een klinische studie heeft aangetoond dat plasmaconcentraties van zowel oxycodon als naloxon verhoogd zijn bij patiënten met nierfunctiestoornissen (zie rubriek 5.2). Naloxonconcentraties waren in ernstiger mate beïnvloed dan oxycodonconcentraties. De klinische relevantie van een relatief hoge blootstelling aan naloxon bij patiënten met nierfunctiestoornissen is nog onbekend. Deze tabletten dienen met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten met nierfunctiestoornissen (zie rubriek 4.4)

Pediatrische populatie

De veiligheid en werkzaamheid van Oxycodon/Naloxon Krka is bij kinderen jonger dan 18 jaar niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Deze tabletten met verlengde afgifte worden in de vastgestelde dosering tweemaal daags volgens een vast tijdschema ingenomen.

De tabletten met verlengde afgifte kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen met voldoende vloeistof. Deze tabletten dienen in zijn geheel te worden ingenomen en mag niet gebroken, gekauwd of vernalen worden (zie rubriek 4.4).

Behandeldoelen en stopzetting (analgesie)

Voordat de behandeling met Oxycodon/Naloxon Krka wordt gestart, dient samen met de patiënt een behandelstrategie, inclusief behandelduur en behandeldoelen, en een plan voor het beëindigen van de

PI_Text076158 1	- Updated:	Page 5 of 24
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Oxycodone/Naloxone
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

behandeling te worden overeengekomen, in overeenstemming met de richtlijnen voor pijnmanagement. Tijdens de behandeling moet er regelmatig contact zijn tussen de arts en de patiënt om de noodzaak van voortzetting van de behandeling te evalueren, stopzetting te overwegen en, indien nodig, de dosering aan te passen. Wanneer een patiënt geen behandeling met oxycodon meer nodig heeft, kan het raadzaam zijn de dosis geleidelijk af te bouwen om ontweningsverschijnselen te voorkomen. Bij gebrek aan adequate pijnbestrijding moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van hyperalgesie, tolerantie en progressie van de onderliggende ziekte (zie rubriek 4.4).

Duur van gebruik

Deze tabletten dienen niet langer dan absoluut noodzakelijk te worden toegediend.

Rustelozebenensyndroom

Ten minste om de drie maanden tijdens behandeling met Oxycodon/Naloxon Krka moeten patiënten klinisch worden geëvalueerd. Behandeling mag alleen worden voortgezet als Oxycodon/Naloxon Krka als werkzaam wordt beschouwd en het voordeel opweegt tegen de bijwerkingen en mogelijke schadelijke effecten bij individuele patiënten. Voordat een behandeling van RBS langer dan 1 jaar wordt voortgezet, moet een afbouwschema overwogen worden, waarbij Oxycodon/Naloxon Krka geleidelijk aan over een periode van ongeveer één week wordt afgebouwd, om na te gaan of verdere behandeling met Oxycodon/Naloxon Krka aangewezen is.

Wanneer een patiënt niet langer met een opioïd behandeld hoeft te worden, is het aan te raden de behandeling te staken door deze af te bouwen over een periode van ongeveer één week om het risico op een ontweningsreactie te verlagen (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- Ernstige ademhalingsdepressie met hypoxie en/of hypercapnie;
- Ernstige chronisch obstructieve longaandoeningen;
- Cor pulmonale;
- Ernstig bronchiaal astma;
- Niet door opioïden geïnduceerde paralytische ileus;
- Matige tot ernstige leverfunctiestoornissen.

Bijkomend voor rustelozebenensyndroom:

- Voorgeschiedenis van misbruik van opioïden.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voorzichtigheid is geboden bij het toedienen van deze tabletten aan patiënten met:

- Ernstig verminderde ademhalingsfunctie
- Slaapapneu
- Gelijktijdige toediening van middelen die het CZS onderdrukken (zie hieronder en rubriek 4.5)
- Mono-amino-oxidaseremmers (MAO-remmers, zie hieronder en rubriek 4.5)
- Tolerantie, fysieke afhankelijkheid en ontwenning (zie hieronder)
- Psychische afhankelijkheid [verslaving], misbruikprofiel en geschiedenis van middelene / of alcoholmisbruik (zie hieronder)
- Ouderen of minder validen

PI_Text076158 1	- Updated:	Page 6 of 24
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Oxycodone/Naloxone
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

- Hoofdletsel, intracranieële laesies of verhoogde intracranieële druk, verminderd bewustzijn met onbekende oorzaak
- Epileptische stoornis of aanleg voor convulsies
- Hypotensie
- Hypertensie
- Pancreatitis
- Milde leverfunctiestoornis
- Nierfunctiestoornis
- Opioidgeïnduceerde paralytische ileus
- Obstructieve en inflammatoire darmziekten
- Myxoedeem
- Hypothyreoïdie
- De ziekte van Addison (bijnierschorsinsufficiëntie)
- Prostaathypertrofie
- Toxische psychose
- Alcoholisme
- Delirium tremens
- Galstenen
- Reeds bestaande cardiovasculaire aandoeningen

Ademhalingsdepressie

Het voornaamste risico van overmatig gebruik van opioïden is ademhalingsdepressie.

Slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen

Opioïden kunnen slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen veroorzaken, waaronder centrale slaapapneu (CSA) en slaapgerelateerde hypoxemie. Het gebruik van opioïden verhoogt het risico op CSA op een dosisafhankelijke manier. Overweeg bij patiënten met CSA om de totale dosering opioïden te verlagen.

Risico bij gelijktijdig gebruik van sedativa zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen:

Gelijktijdig gebruik van opioïden, waaronder oxycodonhydrochloride en sedativa zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen, kan leiden tot sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's moet het gelijktijdig voorschrijven met deze sedativa voorbehouden blijven voor patiënten voor wie geen andere behandelingsopties mogelijk zijn. Als wordt besloten om Oxycodon/Naloxon Krka gelijktijdig voor te schrijven met sedativa, moet de laagst mogelijke dosis worden gebruikt en moet de duur van de behandeling zo kort mogelijk zijn.

De patiënten moeten zorgvuldig worden opgevolgd voor tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. In dit verband wordt sterk aanbevolen om de patiënten en hun zorgverleners te informeren waakzaam te zijn voor deze symptomen (zie rubriek 4.5).

MAO-remmers

Oxycodon/Naloxon Krka dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij gelijktijdige toediening van MAO-remmers of korter dan 2 weken na staken van het gebruik van MAO-remmers.

Voorzichtigheid is geboden wanneer patiënten met rustelozebenenensyndroom en met bijkomend slaapapneusyndroom worden behandeld met Oxycodon/Naloxon Krka vanwege het bijkomende risico op ademhalingsdepressie. Er zijn geen gegevens over het risico omdat in de klinische studie patiënten met slaapapneusyndroom werden uitgesloten.

Deze tabletten moeten ook met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met een lichte lever- of nierfunctiestoornis. Grondige medische begeleiding is met name nodig bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen.

PI_Text076158 1	- Updated:	Page 7 of 24
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Oxycodone/Naloxone
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Diarree dient te worden beschouwd als een mogelijk effect van naloxon.

Opiaatgebruiksstoornis (misbruik en afhankelijkheid)

Tolerantie en lichamelijke en/of psychologische afhankelijkheid kunnen optreden bij herhaalde toediening van opioïden zoals oxycodon. Herhaald gebruik van Oxycodon/Naloxon Krka kan leiden tot opiaatgebruiksstoornis (OUD, Opioid Use Disorder). Een hogere dosis en langere duur van de behandeling met opioïden kan het risico op de ontwikkeling van OUD verhogen. Misbruik of opzettelijk gebruik van Oxycodon/Naloxon Krka kan leiden tot een overdosis en/of overlijden. Het risico op het ontwikkelen van OUD is verhoogd bij patiënten met een persoonlijke of familiegeschiedenis (ouders of broers en zussen) van middelengebruiksstoornis (waaronder alcoholgebruiksstoornis), bij huidige tabaksgebruikers of bij patiënten met een persoonlijke geschiedenis van andere geestelijke gezondheidsstoornissen (bijv. depressie, angst- en persoonlijkheidsstoornissen).

Voordat de behandeling met Oxycodon/Naloxon Krka wordt gestart en tijdens de behandeling, dienen de behandeldoelen en een stopzettingsplan te worden overeengekomen met de patiënt (zie rubriek 4.2). Voor en tijdens de behandeling dient de patiënt tevens te worden geïnformeerd over de risico's en tekenen van OUD. Patiënten moeten worden geadviseerd om contact met hun arts op te nemen als deze tekenen optreden.

Patiënten dienen gecontroleerd te worden op tekenen van drugszoekend gedrag (bijv. te vroege verzoeken om bijvullingen). Dit omvat de beoordeling van gelijktijdige opioïden en psychoactieve middelen (zoals benzodiazepinen). Voor patiënten met tekenen en symptomen van OUD dient overleg met een verslavingsdeskundige te worden overwogen.

Stopzetting van de behandeling en ontwenningverschijnselen

Herhaald gebruik van Oxycodon/Naloxon Krka kan leiden tot lichamelijke afhankelijkheid en ontwenningverschijnselen kunnen optreden bij abrupte beëindiging van de behandeling. Als behandeling niet langer nodig is, wordt aangeraden de dagelijkse dosis stapsgewijs te verlagen om het optreden van ontwenningverschijnselen te voorkomen (zie rubriek 4.2).

Oxycodon/Naloxon Krka is niet geschikt voor de behandeling van ontwenningverschijnselen.

Er is beperkte klinische ervaring met Oxycodon/Naloxon Krka bij de langdurige behandeling van RBS gedurende meer dan 1 jaar (zie rubriek 4.2).

Om het mechanisme van verlengde afgifte van de tabletten met verlengde afgifte niet te belemmeren, moeten deze tabletten in hun geheel worden ingenomen en mogen zij niet gebroken of vermalen worden en mag er niet op worden gekauwd. Het breken, stukkauwen of vermalen van tabletten met verlengde afgifte voor orale inname leidt tot een versnelde afgifte van de werkzame stoffen en resorptie van een mogelijk letale dosis oxycodon (zie rubriek 4.9).

Patiënten die last hadden van somnolentie en/of een episode van narcolepsie mogen geen voertuig besturen of machines bedienen. Bovendien moet worden overwogen de dosis te verlagen of de behandeling stop te zetten. Vanwege mogelijke additieve effecten is voorzichtigheid geboden wanneer patiënten andere sedativa innemen in combinatie met Oxycodon/Naloxon Krka (zie rubriek 4.5 en 4.7).

Gelijktijdig gebruik van Oxycodon/Naloxon Krka en alcohol kan het optreden van bijwerkingen van Oxycodon/Naloxon Krka doen toenemen. Gelijktijdig gebruik moet worden vermeden.

PI_Text076158 1	- Updated:	Page 8 of 24
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Oxycodone/Naloxone
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Er zijn geen studies uitgevoerd naar de veiligheid en werkzaamheid van Oxycodon/Naloxon Krka bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar. Daarom wordt het gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar niet aanbevolen.

Er is geen klinische ervaring bij patiënten met kanker die gepaard gaat met peritoneale carcinomatosa of met subocclusief syndroom in een gevorderd stadium van darm- en bekkenkanker. Daarom wordt het gebruik van deze tabletten in deze populatie niet aanbevolen.

Deze tabletten worden niet aanbevolen voor preoperatief gebruik of binnen 12-24 uur postoperatief. Omdat het exacte tijdstip voor aanvang van de postoperatieve behandeling met deze tabletten afhankelijk is van het type en de omvang van de operatie, de anesthesiemethode, comedatie en de toestand van de individuele patiënt, dient hiervoor bij iedere patiënt een zorgvuldige risicobatenafweging te worden gemaakt.

Elk misbruik van deze tabletten door drugsverslaafden wordt ten sterkste afgeraden. Wanneer deze tabletten parenteraal, intranasaal of oraal misbruikt wordt door personen die verslaafd zijn aan opiaatagonisten, zoals heroïne, morfine of methadon, zullen er duidelijke ontwenningsverschijnselen optreden vanwege de opioïdreceptorantagonistische eigenschappen van naloxon – of zullen al aanwezige ontwenningsverschijnselen verergeren (zie rubriek 4.9).

Deze tabletten bevatten een duale polymeermatrix die alleen voor orale toediening bedoeld is. Parenterale injectie van de stoffen in de tabletten met verlengde afgifte (vooral talk) bij misbruik kan leiden tot lokale weefselnecrose, longgranulomen of andere ernstige bijwerkingen, mogelijk met een dodelijke afloop.

De lege matrix van de tabletten met verlengde afgifte kan worden teruggevonden in de ontlasting.

Opioïden zoals oxycodon kunnen de hypothalamus-hypofyse-bijnier- of -gonadale assen beïnvloeden. Enkele veranderingen die kunnen worden waargenomen, zijn onder meer een toename van serumprolactine en afname van plasma-cortisol en testosteron. Klinische symptomen kunnen uit deze hormonale veranderingen blijken.

Bij patiënten die langdurig met opioïden worden behandeld, kan de overschakeling naar Oxycodon/Naloxon Krka in eerste instantie ontwenningsverschijnselen of diarree veroorzaken.

Hyperalgesie die niet reageert op een verdere dosisverhoging van oxycodon kan voorkomen, in het bijzonder bij hoge dosissen. Een dosisverlaging van oxycodon of veranderen van opiaat kan nodig zijn.

Lever- en galaandoeningen

Oxycodon kan disfunctie en spasme van de sfincter van Oddi veroorzaken, waardoor het risico op symptomen van de galwegen en pancreatitis toeneemt. Daarom dient oxycodon/naloxon met voorzichtigheid te worden toegediend bij patiënten met pancreatitis en aandoeningen van de galwegen.

Het gebruik van Oxycodon/Naloxon Krka kan bij dopingcontrole tot positieve resultaten leiden. Het gebruik van Oxycodon/Naloxon Krka als dopingmiddel kan een gezondheidsrisico vormen.

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen Oxycodon/Naloxon Krka niet te gebruiken.

PI_Text076158 1	- Updated:	Page 9 of 24
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Oxycodone/Naloxone
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik van opioïden met sedativa als benzodiazepinen of aanverwante geneesmiddelen verhoogt het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en de dood vanwege het additieve dempende effect op het czs. De dosis en duur van het gelijktijdige gebruik dienen te worden beperkt (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddelen die het CZS onderdrukken, omvatten, maar zijn niet beperkt tot: andere opioïden, gabapentinoïden zoals pregabaline, anxiolytica, hypnotica en sedativa (inclusief benzodiazepinen), antidepressiva, antipsychotica, antihistaminica en anti-emetica.

Oxycodon/Naloxon Krka dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij gelijktijdige toediening van MAO-remmers of korter dan 2 weken na staken van het gebruik van MAO-remmers.

Gelijktijdige toediening van oxycodon en serotonerge middelen zoals een selectieve serotonineheropnameremmer (SSRI) of een serotonine-norepinefrineheropnameremmer (SNRI) kan serotoninetoxiciteit veroorzaken. De symptomen van serotoninetoxiciteit kunnen onder andere een verandering van mentale toestand (bijv. agitatie, hallucinaties, coma), autonome instabiliteit (bijv. tachycardie, labiele bloeddruk, hyperthermie), neuromusculaire afwijkingen (bijv. hyperreflexie, incoördinatie, stijfheid) en/of gastro-intestinale symptomen (bijv. misselijkheid, braken, diarree) zijn. Oxycodon moet met voorzichtigheid worden gebruikt en het is mogelijk dat de dosering moet worden verlaagd bij patiënten die deze geneesmiddelen gebruiken.

Gelijktijdige toediening van oxycodon met anticholinergica of geneesmiddelen met anticholinerge werking (bijv. tricyclische antidepressiva, antihistaminica, antipsychotica, spierverslappers, geneesmiddelen tegen Parkinson) kan leiden tot verhoogde anticholinerge bijwerkingen.

Alcohol kan de farmacodynamische effecten van Oxycodon/Naloxon Krka versterken; gelijktijdig gebruik moet worden vermeden.

Er zijn klinisch relevante veranderingen in de 'International Normalized Ratio' (INR) in beide richtingen waargenomen bij patiënten die tegelijkertijd met oxycodon en cumarinederivaten werden behandeld.

Oxycodon wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A4 en deels door CYP2D6 (zie rubriek 5.2). Gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen of bepaalde voedingsstoffen kan het metabolisme remmen of induceren. De dosering Oxycodon/Naloxon Krka dient mogelijk te worden aangepast.

CYP3A4-remmers, zoals macroliden (bijv. claritromycine, erytromycine, telitromycine), azoolderivaten (bijv. ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol), proteaseremmers (bijv. ritonavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir), cimetidine en grapefruitsap kunnen de klaring van oxycodon verminderen, wat kan leiden tot verhoogde oxycodonconcentraties in plasma. Een verlaging van de dosis van deze tabletten en aansluitende hertitratie kunnen noodzakelijk zijn.

CYP3A4-inductoren, zoals rifampicine, carbamazepine, fenytoïne en sint-janskruid, kunnen het metabolisme van oxycodon induceren en de klaring van het geneesmiddel doen toenemen, wat resulteert in een vermindering van de oxycodonconcentraties in plasma. Voorzichtigheid is geboden en verdere titratie kan noodzakelijk zijn om adequate symtroomcontrole te bereiken.

Theoretisch kunnen CYP2D6-remmers, zoals paroxetine, fluoxetine en kinidine, de klaring van oxycodon verminderen, wat kan leiden tot verhoogde oxycodonconcentraties in plasma. Gelijktijdige

PI_Text076158 1	- Updated:	Page 10 of 24
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Oxycodone/Naloxone
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

toediening van CYP2D6-remmers had geen significant effect op de eliminatie van oxycodon en had ook geen invloed op de farmacodynamische effecten van oxycodon.

Studies naar het in-vitrometabolisme tonen aan dat er geen klinisch relevante interacties te verwachten zijn tussen oxycodon en naloxon.

Het is onwaarschijnlijk dat er klinisch relevante interacties optreden tussen paracetamol, acetylsalicylzuur of naltrexon en de combinatie van oxycodon en naloxon bij therapeutische concentraties.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Oxycodon/Naloxon Krka bij zwangere vrouwen en tijdens de bevalling. Uit beperkte gegevens over het gebruik van oxycodon gedurende de zwangerschap bij mensen blijkt geen verhoogd risico op aangeboren afwijkingen. Er zijn onvoldoende klinische gegevens beschikbaar over blootstelling aan naloxon tijdens de zwangerschap. Systemische blootstelling van de vrouw aan naloxon is na het gebruik van deze tabletten echter relatief laag (zie rubriek 5.2). Zowel oxycodon als naloxon gaan over in de placenta. Er is geen dieronderzoek uitgevoerd met de combinatie oxycodon en naloxon (zie rubriek 5.3). Uit dieronderzoek met oxycodon en naloxon als enkelvoudige stof bleken geen teratogene of embryotoxische effecten.

Bij langdurige toediening tijdens de zwangerschap kan oxycodon tot ontweningsverschijnselen leiden bij de pasgeborene. Bij toediening tijdens de bevalling kan oxycodon een ademhalingsdepressie uitlokken bij de pasgeborene. Deze tabletten dienen alleen te worden gebruikt tijdens de zwangerschap als de voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's voor het ongeboren of pasgeboren kind.

Borstvoeding

Oxycodon wordt uitgescheiden in de moedermelk. Er is een melk-plasmaconcentratieratio van 3:4:1 gemeten. Het is daarom mogelijk dat de zuigeling effecten ondervindt van oxycodon. Het is niet bekend of naloxon in de moedermelk wordt uitgescheiden. Na gebruik van deze tabletten zijn de systemische spiegels van naloxon echter erg laag (zie rubriek 5.2).

Risico voor de zuigeling kan niet worden uitgesloten, vooral wanneer meervoudige doses van deze tabletten door de borstvoeding gevende moeder wordt ingenomen. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met Oxycodon/Naloxon Krka.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van oxycodon en naloxon op de vruchtbaarheid bij de mens beschikbaar. Bij ratten was er geen effect op paring of vruchtbaarheid bij behandeling met oxycodone/naloxone (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Oxycodon/Naloxon Krka heeft matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Dit is vooral het geval aan het begin van de behandeling, na een dosisverhoging of omschakeling van een ander product en als deze tabletten gelijktijdig met andere czs-dempende middelen worden gebruikt. Patiënten die zijn ingesteld op een bepaalde dosering zijn niet

1.3.1	Oxycodone/Naloxone
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

noodzakelijkerwijs beperkt. Patiënten dienen daarom met hun arts te overleggen of autorijden of het bedienen van machines is toegestaan.

Patiënten die worden behandeld met Oxycodon/Naloxon Krka en die somnolentie vertonen en/of episodes van narcolepsie moeten worden geïnformeerd dat ze geen voertuig mogen besturen of activiteiten mogen ondernemen (bijvoorbeeld machines bedienen) waarbij zij of anderen het risico kunnen lopen op ernstig letsel of overlijden door een verminderde alertheid, totdat dergelijke terugkerende episodes en somnolentie verdwenen zijn (zie ook rubriek 4.4 en 4.5).

4.8 Bijwerkingen

De volgende frequentiegroepen vormen de basis voor de indeling van bijwerkingen:

- Zeer vaak ($\geq 1/10$)
- Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
- Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Zeer zelden ($< 1/10.000$)
- Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Bijwerkingen bij de behandeling van pijn

<u>MedDRA</u> <u>Systeem/orgaanklasse</u>	<u>Vaak</u>	<u>Soms</u>	<u>Zelden</u>	<u>Niet bekend</u>
<u>Immuunsysteem- aandoeningen</u>		Overgevoeligheid		
<u>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</u>	Verminderde eetlust tot verlies van eetlust			
<u>Psychische stoornissen</u>	Insomnia	Abnormale gedachten Angst Verwardheid Depressie Verhoogd libido Nervositeit Rusteloosheid	Geneesmiddelfafhankelijkheid (zie rubriek 4.4)	Euforie Hallucinaties Nachtmerries Agressie
<u>Zenuwstelselaandoeningen</u>	Duizeligheid Hoofdpijn Slaperigheid	Convulsies ¹ Concentratiestoornis Dysgeusie Spraakstoornis Syncope Tremor Lethargie		Paresthesie Sedatie
<u>Oogaandoeningen</u>		Visusstoornissen		
<u>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</u>	Vertigo			

1.3.1	Oxycodone/Naloxone
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

<u>Hartaandoeningen</u>		Angina pectoris ² Palpataties	Tachycardie	
<u>Bloedvataandoeningen</u>	Opvliegers	Bloeddruk verlaagd Bloeddruk verhoogd		
<u>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen</u>		Dyspneu Rinorroe Hoesten	Geeuwen	Ademhalingsdepressie Centraal slaap-apneusyndroom
<u>Maagdarmsstelsel-aandoeningen</u>	Abdominale pijn Obstipatie Diarree Droge mond Dyspepsie Braken Misselijkheid Flatulentie	Abdominale distensie	Gebitsafwijking	Eructatie
<u>Lever- en galaandoeningen</u>		Verhoging leverenzymen Galkoliek		
<u>Huid- en onderhuid-aandoeningen</u>	Pruritus Huidreacties Hyperhidrose			
<u>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</u>		Spierspasmen Spiertrekkingen Myalgie		
<u>Nier- en urinewegaandoeningen</u>		Mictiedrang		Urineretentie
<u>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</u>				Erectiele disfunctie
<u>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</u>	Asthenie, vermoeidheid	Pijn op de borst Koude rillingen Abstinentiesyndroom Malaise Pijn Perifeer oedeem Dorst		
<u>Onderzoeken</u>		Gewicht gedaald	Gewicht toegenomen	
<u>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</u>		Verwonding door ongelukken		

¹ Vooral bij personen met een epileptische aandoening of een predispositie voor convulsies

² Vooral bij patiënten met een voorgeschiedenis van coronaire vaatziekte

PI_Text076158 1	- Updated:	Page 13 of 24
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Oxycodone/Naloxone
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Aanvullend zijn voor de werkzame stof oxycodonhydrochloride de volgende bijwerkingen bekend:

Voortkomend uit de farmacologische eigenschappen kan oxycodonhydrochloride ademhalingsdepressie, miose, bronchiale spasmen en spasmen van glad spierweefsel, alsook onderdrukking van de hoestreflex veroorzaken.

<u>MedDRA</u> <u>Systeem/orgaanklasse</u>	<u>Vaak</u>	<u>Soms</u>	<u>Zelden</u>	<u>Niet bekend</u>
<u>Infecties en parasitaire aandoeningen</u>			Herpes simplex	
<u>Immuunsysteem-aandoeningen</u>				Anafylactische reactie
<u>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</u>		Dehydratie	Toegenomen eetlust	
<u>Psychische stoornissen</u>	Stemmingswisseling en persoonlijkheidsverandering Verminderde activiteit Psychomotorische hyperactiviteit	Agitatie Waarnemingsstoornissen (bijv. derealisatie)		
<u>Zenuwstelselaandoeningen</u>		Verminderde concentratie Migraine Hypertonie Onwillekeurige spiercontracties Hypo-esthesie Coördinatiestoornissen		Hyperalgesie
<u>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</u>		Verminderd gehoor		
<u>Bloedvataandoeningen</u>		Vaatverwijding		
<u>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en medistinum-aandoeningen</u>		Dysfonie		
<u>Maagdarmstelselaandoeningen</u>	Hik	Dysfagie Ileus Ulceratie in de mond Stomatitis	Melena Bloeding aan het tandvlees	Tandcariës
<u>Lever- en galaandoeningen</u>				Cholestase sfincter van Oddi-dysfunctie
<u>Huid- en onderhuidaandoeningen</u>		Droge huid	Urticaria	
<u>Nier- en urinewegaandoeningen</u>	Dysurie			

1.3.1	Oxycodone/Naloxone
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

<u>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</u>		Hypogonadisme		Amenorroe
<u>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</u>		Oedeem Tolerantie aan het geneesmiddel		Ontwenningverschijnselen Neonataal syndroom

Bijwerkingen bij de behandeling van rustelozebenenensyndroom

De lijst hieronder geeft de bijwerkingen die zijn waargenomen met oxycodon/naloxon in een 12 weken durende, gerandomiseerde, placebogecontroleerde klinische studie, waarbij in totaal 150 patiënten oxycodon/naloxon kregen en 154 patiënten placebo en waarbij dagelijkse doseringen tussen 10 mg/5 mg en 80 mg/40 mg oxycodonhydrochloride/naloxonhydrochloride lagen. Bijwerkingen die verband hielden met oxycodon/naloxon bij pijn en die niet werden waargenomen in de studiepopulatie met RBS werden toegevoegd met de frequentie 'niet bekend'.

<u>Meddra Systeem/orgaanklasse</u>	<u>Zeer vaak</u>	<u>Vaak</u>	<u>Soms</u>	<u>Niet bekend</u>
<u>Immuunsysteem-aandoeningen</u>				Overgevoeligheid
<u>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</u>		Verminderde eetlust tot verlies van eetlust		
<u>Psychische stoornissen</u>		Slapeloosheid, depressie	Verminderd libido, slaapaanvallen	Abnormaal denken Angst Verwardheid Nervositeit Rusteloosheid Euforische stemming Hallucinatie Nachtmerries Geneesmiddelfafhankelijkheid Agressie
<u>Zenuwstelsel-aandoeningen</u>	Hoofdpijn, somnolentie	Duizeligheid, aandachtsstoornis, tremor, paresthesie	Dysgeusie	Convulsies ¹ , sedatie, spraakstoornis, syncope, lethargie
<u>Oogaandoeningen</u>		Visus stoornissen		
<u>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</u>		Vertigo		
<u>Hartaandoeningen</u>				Angina pectoris ² , palpitaties, tachycardie
<u>Bloedvataandoeningen</u>	Opvlieging, bloeddruk verlaagd, bloeddruk			

1.3.1	Oxycodone/Naloxone
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

	verhoogd			
<u>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen</u>			Dyspneu	Hoesten, rinorroe, ademhalings-depressie, geeuwen
<u>Maagdarmstelsel-aandoeningen</u>	Obstipatie, misselijkheid	Abdominale pijn, droge mond, braken	Flatulentie	Opgezwollen buik, diarree, dyspepsie, eructatie, gebitsafwijking
<u>Lever- en galaandoeningen</u>		Verhoging leverenzymen ³		Galkoliek
<u>Huid- en onderhuid-aandoeningen</u>	Hyperhidrose	Pruritus Huidreacties		
<u>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</u>				Spierspasmen, spiertrekkingen, myalgie
<u>Nier- en urinewegaandoeningen</u>				Mictiedrang, urineretentie,
<u>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</u>			Erectiele disfunctie	
<u>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</u>	Vermoeidheid	Pijn op de borst, rillingen, dorst, pijn	Abstinentiesyndroom, perifeer oedeem	Malaise, asthenie
<u>Onderzoeken</u>				Gewicht gedaald, Gewicht toegenomen
<u>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</u>			Verwonding door ongelukken	

¹ met name bij personen met epileptische stoornis of predispositie op convulsies,

² met name bij patiënten met hart- en vaatziekten in de voorgeschiedenis,

³ alanineaminotransferase verhoogd, gamma-glutamyltransferase verhoogd

Drugsafhankelijkheid

Herhaald gebruik van Oxycodon/Naloxon Krka kan leiden tot drugsafhankelijkheid, zelfs bij therapeutische doses. Het risico op drugsafhankelijkheid kan variëren afhankelijk van de individuele risicofactoren van de patiënt, dosering en duur van de behandeling met opioïden (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

E-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Symptomen van intoxicatie

PI_Text076158 1	- Updated:	Page 16 of 24
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Oxycodone/Naloxone
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Afhankelijk van de voorgeschiedenis van de patiënt kan een overdosis Oxycodon/Naloxon Krka zich manifesteren in de vorm van symptomen die veroorzaakt worden door oxycodon (opioïdreceptoragonist) of door naloxon (opioïdreceptorantagonist). Symptomen van oxycodon-overdosering zijn mirose, ademhalingsdepressie, slaperigheid verergerend tot stupor, hypotonie, bradycardie en hypotensie. Coma, non-cardiogeen longoedeem en circulatoir falen kunnen voorkomen in ernstigere gevallen en een dodelijke afloop hebben.

Toxische leuko-encefalopathie is waargenomen bij een overdosis oxycodon.

Symptomen van een naloxon-overdosering alleen zijn onwaarschijnlijk.

Behandeling van intoxicatie

Ontwenningssverschijnselen veroorzaakt door een overdosering naloxon dienen symptomatisch te worden behandeld onder strikte supervisie.

Klinische symptomen die wijzen op een oxycodon-overdosering kunnen worden behandeld met opioïdantagonisten (bijv. naloxonhydrochloride 0,4-2 mg intraveneus). Toediening dient elke 2-3 minuten te worden herhaald, indien klinisch vereist. Het is ook mogelijk een infuus van 2 mg naloxonhydrochloride in 500 ml 0,9% natriumchloride of 5% glucose (0,004 mg/ml naloxon) toe te dienen. De infusiesnelheid dient te worden aangepast aan de eerder toegediende bolusdoseringen en de reactie van de patiënt.

Het leegpompen van de maag dient te worden overwogen.

Bij de behandeling van circulatoire shock die met overdosering gepaard kan gaan, dienen ondersteunende maatregelen (kunstmatige ventilatie, toediening van zuurstof, vasopressoren en vochtinfusie) te worden genomen. Hartstilstand of aritmie kan hartmassage of defibrillatie vereisen. Beademing kan nodig zijn, evenals het onderhouden van de vocht- en elektrolytenhuishouding.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Analgetica; Opioïden; Natuurlijke opiumalkaloïden,
ATC code: N02AA55

Werkingsmechanisme

Oxycodon en naloxon hebben affiniteit voor de kappa-, mu- en delta-opiaatreceptoren in de hersenen, het ruggenmerg en de perifere organen (bijv. de darmen). Oxycodon gedraagt zich als een opioïdreceptoragonist op deze receptoren en bindt aan de endogene opioïdreceptoren in het centraal zenuwstelsel. Daarentegen is naloxon een volledige antagonist voor alle typen opioïdreceptoren.

Farmacodynamische effecten

De biologische beschikbaarheid van naloxon na orale toediening is vanwege het uitgebreide 'first-pass'-metabolisme kleiner dan 3%. Een klinisch relevant systemisch effect is daarom onwaarschijnlijk. Het door de opioïdreceptor gemedieerde effect van oxycodon op het darmkanaal

PI_Text076158 1	- Updated:	Page 17 of 24
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Oxycodone/Naloxone
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

wordt lokaal competitief geantagoneerd door naloxon. Zo vermindert naloxon de darmfunctiestoornissen die typerend zijn voor behandeling met opioïden.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Zie rubriek 4.4 voor effecten van opioïden op het endocriene systeem.

Preklinische studies tonen verschillende effecten aan van natuurlijke opioïden op onderdelen van het immuunsysteem. De klinische significantie van deze bevindingen is niet bekend. Het is niet bekend of oxycodon, een semisyntetisch opioïd, met natuurlijke opioïden vergelijkbare effecten heeft op het immuunsysteem.

Analgesie

In een 12 weken durende dubbelblinde studie met parallelle groepen bij 322 patiënten met opioïdgeïnduceerde obstipatie hadden patiënten die met oxycodonhydrochloride – naloxonhydrochloride werden behandeld gemiddeld één extra complete spontane stoelgang (zonder laxantia) in de laatste week van de behandeling, vergeleken met patiënten die een behandeling met vergelijkbare doseringen oxycodonhydrochloride-tabletten met verlengde afgifte kregen ($p < 0,0001$). Het gebruik van laxantia in de eerste vier weken was significant lager in de oxycodon-naloxongroep vergeleken met oxycodon-monotherapie (respectievelijk 31% versus 55%, $p < 0,0001$). Vergelijkbare resultaten werden waargenomen in een studie met 265 niet-kankerpatiënten waarbij dagelijkse doseringen van oxycodonhydrochloride – naloxonhydrochloride van 60 mg/30 mg tot 80 mg/40 mg vergeleken werden met oxycodonhydrochloride-monotherapie in hetzelfde dosisbereik.

Rustelozebenensyndroom

In een 12 weken durende, dubbelblinde studie naar de werkzaamheid werden 150 patiënten met ernstig tot zeer ernstig idiopathisch rustelozebenensyndroom willekeurig behandeld met oxycodonhydrochloride/naloxonhydrochloride. Ernstig syndroom wordt gedefinieerd met een IRLS-score tussen 21 en 30, en zeer ernstig met een score tussen 31 en 40. Patiënten vertoonden tijdens de gehele behandelingsperiode een klinisch relevante en een statistisch significante verbetering voor de gemiddelde IRLS-score in vergelijking met placebo, met een daling van de gemiddelde IRLS-score van 5,9 punten in vergelijking met placebo in week 12 (in de veronderstelling van een effect dat vergelijkbaar is met patiënten met placebo voor patiënten die de studie stopzetten met een zeer conservatieve benadering). De eerste werkzaamheid werd al vanaf week 1 van behandeling waargenomen. Vergelijkbare resultaten werden aangetoond voor de verbetering van ernst van RBS-symptomen (zoals gemeten met de beoordelingsschaal RLS-6), van levenskwaliteit (zoals gemeten aan de hand van een vragenlijst QoL-RLS), van slaapkwaliteit (gemeten aan de hand van de MOS-slaapschaal) en de proportie patiënten met een klinische remissie volgens de IRLS-score. Voor geen enkele proefpersoon werd een geval van augmentatie bevestigd tijdens de studie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Oxycodonhydrochloride

Absorptie

Oxycodon heeft een hoge absolute biologische beschikbaarheid tot 87% na orale toediening.

Distributie

Na absorptie wordt oxycodon verdeeld over het gehele lichaam. Ongeveer 45% is gebonden aan plasma-eiwitten.

PI_Text076158 1	- Updated:	Page 18 of 24
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Oxycodone/Naloxone
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Oxycodon gaat over in de placenta en kan worden aangetoond in moedermelk.

Biotransformatie

Oxycodon wordt gemetaboliseerd in de darmen en lever tot noroxycodon en oxymorfon en verschillende glucuronideconjugaten. Noroxycodon, oxymorfon en noroxymorfon worden gevormd door het cytochroom P450-systeem. Kinidine vermindert de vorming van oxymorfon bij de mens zonder de farmacodynamiek van oxycodon substantieel te beïnvloeden. De bijdrage van metabolieten aan het algehele farmacodynamische effect is niet significant.

Eliminatie

Oxycodon en de metabolieten worden uitgescheiden in zowel urine als feces.

Naloxonhydrochloride

Absorptie

Na orale toediening heeft naloxon een zeer lage systemische beschikbaarheid van <3%.

Distributie

Naloxon gaat over in de placenta. Het is niet bekend of naloxon ook in de moedermelk overgaat.

Biotransformatie en eliminatie

Na parenterale toediening is de plasmahalfwaardetijd ongeveer één uur. De werkingsduur hangt af van de dosis en de toedieningsweg, waarbij intramusculaire injectie een langer effect geeft dan intraveneuze toediening. Naloxon wordt gemetaboliseerd in de lever en uitgescheiden in de urine. De belangrijkste metabolieten zijn naloxonglucuronide, 6β-naloxol en het bijbehorende glucuronide.

Combinatie van oxycodonhydrochloride/naloxonhydrochloride (Oxycodon/Naloxon Krka)

Farmacokinetische/farmacodynamische relaties

De farmacokinetische eigenschappen van oxycodon in Oxycodon/Naloxon Krka zijn gelijk aan die van oxycodonhydrochloride-tabletten met verlengde afgifte die gelijktijdig worden toegediend met naloxonhydrochloride-tabletten met verlengde afgifte.

Alle doseringssterkten van Oxycodon/Naloxon Krka zijn uitwisselbaar.

Na de orale toediening van de maximale dosis Oxycodon/Naloxon Krka aan gezonde proefpersonen zijn de plasmaconcentraties van naloxon zo laag dat het niet mogelijk is om een farmacokinetische analyse uit te voeren. Het is echter wel mogelijk om een farmacokinetische analyse uit te voeren op naloxon-3-glucuronide als een surrogaatmarker, omdat deze plasmaconcentratie hoog genoeg is om te meten.

Over het algemeen nam de biologische beschikbaarheid en de piekplasmaconcentratie (C_{max}) van oxycodon respectievelijk met gemiddeld 16% en 30% toe na inname van een vetrijk ontbijt, vergeleken met toediening in nuchtere toestand. Dit wordt niet klinisch relevant geacht. Daarom kunnen Oxycodon/Naloxon Krka tabletten met verlengde afgifte met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 4.2).

In-vitro-onderzoek naar geneesmiddelmetabolisme heeft uitgewezen dat klinisch relevante interacties met Oxycodon/Naloxon Krka onwaarschijnlijk zijn.

Oudere patiënten

PI_Text076158 1	- Updated:	Page 19 of 24
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Oxycodone/Naloxone
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Oxycodon

De AUC τ van oxycodon nam bij ouderen gemiddeld tot 118% (90% BI: 103, 135) toe, vergeleken met jongere vrijwilligers. De C $_{max}$ van oxycodon nam gemiddeld tot 114% (90% BI: 102, 127) toe. De C $_{min}$ van oxycodon steeg gemiddeld tot 128% (90% BI: 107, 152).

Naloxon

De AUC τ van naloxon nam bij ouderen gemiddeld tot 182% (90% BI: 123, 270) toe, vergeleken met jongere vrijwilligers. De C $_{max}$ van naloxon nam gemiddeld tot 173% (90% BI: 107, 280) toe. De C $_{min}$ van naloxon nam gemiddeld tot 317% (90% BI: 142, 708) toe.

Naloxon-3-glucuronide

De AUC τ van naloxon-3-glucuronide nam bij ouderen gemiddeld tot 128% (90% BI: 113, 147) toe, vergeleken met jongere vrijwilligers. De C $_{max}$ van naloxon-3-glucuronide nam gemiddeld tot 127% (90% BI: 112, 144) toe. De C $_{min}$ van naloxon-3-glucuronide name gemiddeld tot 125% (90% BI: 105, 148) toe.

Patiënten met een verminderde leverfunctie

Oxycodon

De AUC $_{INF}$ van oxycodon nam, vergeleken met gezonde vrijwilligers, gemiddeld met respectievelijk 143% (90% BI: 111, 184), 319% (90% BI: 248, 411) en 310% (90% BI: 241, 398) toe bij lichte, matige en ernstige leverfunctiestoornissen. De C $_{max}$ van oxycodon nam, vergeleken met gezonde vrijwilligers, gemiddeld met 120% (90% BI: 99, 144), 201% (90% BI: 166, 242) en 191% (90% BI: 158, 231) toe bij lichte, matige en ernstige leverfunctiestoornissen. De T $_{1/2Z}$ van oxycodon nam, vergeleken met gezonde vrijwilligers, gemiddeld met respectievelijk 108% (90% BI: 70, 146), 176% (90% BI: 138, 215) en 183% (90% BI: 145, 221) toe bij lichte, matige en ernstige leverfunctiestoornissen.

Naloxon

De AUC $_t$ van naloxon nam, vergeleken met gezonde vrijwilligers, gemiddeld met respectievelijk 411% (90% BI: 152, 1112), 11518% (90% BI: 4259, 31149) en 10666% (90% BI: 3944, 28847) toe bij lichte, matige en ernstige leverfunctiestoornissen. De C $_{max}$ van naloxon nam, vergeleken met gezonde vrijwilligers, gemiddeld met respectievelijk 193% (90% BI: 115, 324), 5292% (90% BI: 3148, 8896) en 5252% (90% BI: 3124, 8830) toe bij lichte, matige en ernstige leverfunctiestoornissen. De T $_{1/2Z}$ en daarmee samenhangende AUC $_{INF}$ van naloxon kon niet berekend worden vanwege onvoldoende gegevens. De biologische beschikbaarheid van naloxon is daarom gebaseerd op AUC $_t$ -waarden.

Naloxon-3-glucuronide

De AUC $_{INF}$ van naloxon-3-glucuronide nam, vergeleken met gezonde vrijwilligers, gemiddeld met respectievelijk 157% (90% BI: 89, 279), 128% (90% BI: 72, 227) en 125% (90% BI: 71, 222) toe bij lichte, matige en ernstige leverfunctiestoornissen. De C $_{max}$ van naloxon-3-glucuronide nam, vergeleken met gezonde vrijwilligers, gemiddeld met respectievelijk 141% (90% BI: 100, 197), 118% (90% BI: 84, 166) toe bij lichte en matige leverfunctiestoornissen en nam af met 98% (90% BI: 70, 137) bij ernstige leverfunctiestoornissen. De T $_{1/2Z}$ van naloxon-3-glucuronide nam, vergeleken met gezonde vrijwilligers, gemiddeld met 117% (90% BI: 72, 161) toe bij lichte

PI_Text076158 1	- Updated:	Page 20 of 24
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Oxycodone/Naloxone
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

leverfunctiestoornissen en nam respectievelijk met 77% (90% BI: 32, 121) en 94% (90% BI: 49, 139) af bij matige en ernstige leverfunctiestoornissen.

Patiënten met een verminderde nierfunctie

Oxycodon

De AUC_{INF} van oxycodon nam, vergeleken met gezonde vrijwilligers, gemiddeld met respectievelijk 153% (90% BI: 130, 182), 166% (90% BI: 140, 196) en 224% (90% BI: 190, 266) toe bij lichte, matige en ernstige nierfunctiestoornissen. De C_{max} van oxycodon nam, vergeleken met gezonde vrijwilligers, gemiddeld met respectievelijk 110% (90% BI: 94, 129), 135% (90% BI: 115, 159) en 167% (90% BI: 142, 196) toe bij lichte, matige en ernstige nierfunctiestoornissen. De $T_{1/2Z}$ van oxycodon nam, vergeleken met gezonde vrijwilligers, gemiddeld met respectievelijk 149%, 123% en 142% toe bij lichte, matige en ernstige nierfunctiestoornissen.

Naloxon

De AUC_t van naloxon nam, vergeleken met gezonde vrijwilligers, gemiddeld met respectievelijk 2850% (90% BI: 369, 22042), 3910% (90% BI: 506, 30243) en 7612% (90% BI: 984, 58871) toe bij lichte, matige en ernstige nierfunctiestoornissen. De C_{max} van naloxon nam, vergeleken met gezonde vrijwilligers, gemiddeld met respectievelijk 1076% (90% BI: 154, 7502), 858% (90% BI: 123, 5981) en 1675% (90% BI: 240, 11676) toe bij lichte, matige en ernstige nierfunctiestoornissen. De $T_{1/2Z}$ en daarmee samenhangende AUC_{INF} van naloxon kon niet berekend worden vanwege onvoldoende gegevens. De biologische beschikbaarheid van naloxon is daarom gebaseerd op AUC_t -waarden. De ratio's zijn mogelijk beïnvloed door het feit dat het niet mogelijk is om de naloxon-plasmaprofielen volledig in kaart te brengen bij gezonde vrijwilligers.

Naloxon-3-glucuronide

De AUC_{INF} van naloxon-3-glucuronide nam, vergeleken met gezonde vrijwilligers, gemiddeld met respectievelijk 220% (90% BI: 148, 327), 370% (90% BI: 249, 550) en 525% (90% BI: 354, 781) toe bij lichte, matige en ernstige nierfunctiestoornissen. De C_{max} van naloxon-3-glucuronide nam, vergeleken met gezonde vrijwilligers, gemiddeld met respectievelijk 148% (90% BI: 110, 197), 202% (90% BI: 151, 271) en 239% (90% BI: 179, 320) toe bij lichte, matige en ernstige nierfunctiestoornissen. Voor de $T_{1/2Z}$ van naloxon-3-glucuronide was er gemiddeld geen significant verschil tussen proefpersonen met een nierfunctiestoornis en gezonde proefpersonen.

Misbruik

Om het mechanisme van verlengde afgifte van de tabletten niet te belemmeren, mag Oxycodon/Naloxon Krka niet gebroken of vermalen worden en mag er niet op worden gekauwd. Dit leidt tot snelle afgifte van de werkzame stoffen. Verder heeft naloxon een langzamere eliminatiesnelheid wanneer het intrasaaal wordt toegediend. Deze beide eigenschappen betekenen dat misbruik van Oxycodon/Naloxon Krka niet het beoogde effect zal hebben. Bij van oxycodon afhankelijke ratten leidde intraveneuze toediening van oxycodonhydrochloride/naloxonhydrochloride in een verhouding van 2:1 tot ontwenningverschijnselen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen gegevens afkomstig van onderzoek naar reproductietoxiciteit met de combinatie van oxycodon en naloxon.

PI_Text076158 1	- Updated:	Page 21 of 24
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Oxycodone/Naloxone
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Studies met de afzonderlijke stoffen toonden aan dat oxycodon geen effect had op de vruchtbaarheid en de vroege embryonale ontwikkeling bij mannelijke en vrouwelijke ratten bij doses tot 8 mg/kg lichaamsgewicht en geen misvormingen induceerde bij ratten bij doses tot 8 mg/kg en bij konijnen bij doses tot 125 mg/kg lichaamsgewicht. Bij konijnen werd echter bij de statistische evaluatie van individuele foetussen een dosisgerelateerde toename van ontwikkelingsvariaties waargenomen (toegenomen incidenties van 27 presacrale wervels, extra ribbenparen). Wanneer deze parameters statistisch werden geëvalueerd per nest was alleen de incidentie van 27 presacrale wervels toegenomen en dan alleen in de 125 mg/kg-groep, een dosisniveau dat ernstige farmacotoxische effecten bij de drachtige dieren veroorzaakte. Bij een studie naar pre- en postnatale ontwikkeling van ratten, waren F1-lichaams gewichten lager bij 6 mg/kg/dag dan lichaamsgewichten van de controlegroep bij doseringen die het maternale gewicht en voedselinname verminderden (NOAEL 2 mg/kg lichaamsgewicht). Er waren geen effecten op lichamelijke, reflexologische en sensorische ontwikkelingsparameters, noch op het gebied van gedrag en reproductie. De standaardonderzoeken naar reproductietoxiciteit met orale naloxon tonen aan dat naloxon bij hoge orale doseringen niet teratogeen en/of embryo- of foetotoxisch is en dat de peri- en postnatale ontwikkeling niet beïnvloed wordt. Bij zeer hoge doseringen (800 mg/kg/dag) veroorzaakte naloxon een hoog sterftcijfer bij pups in de vroege post-partumfase bij doseringen die significante toxiciteit bij maternale ratten veroorzaakte (bijv. gewichtsverlies, convulsies). Bij overlevende pups werd echter geen effect op de ontwikkeling of het gedrag waargenomen.

Onderzoek naar carcinogeniteit op lange termijn met de combinatie oxycodon/naloxon is niet uitgevoerd. De carcinogeniciteit is geëvalueerd in een 2-jarige studie naar orale sondevoeding bij Sprague-Dawley-ratten. Oxycodon verhoogde de incidentie van tumoren bij mannelijke en vrouwelijke ratten niet bij doseringen tot 6 mg/kg/dag. De doses werden beperkt door opioïdegerelateerde farmacologische effecten van oxycodon. Voor naloxon is een 24 maanden durende orale carcinogeniteitsstudie uitgevoerd bij ratten met doseringen tot 100 mg/kg/dag en een 6 maanden durende carcinogeniteitsstudie is uitgevoerd bij Tg-rasH2 muizen met doseringen tot 200 mg/kg/dag. De resultaten van deze twee studies geven aan dat naloxon niet carcinogeen was onder deze omstandigheden.

Oxycodon en naloxon vertonen als enkelvoudige stoffen een clastogene potentie in in vitro assays. Onder omstandigheden *in vivo* zijn echter geen vergelijkbare effecten waargenomen, zelfs niet bij toxische doseringen. De resultaten geven aan dat het mutagene risico van Oxycodon/Naloxon Krka bij de mens bij therapeutische concentraties met voldoende zekerheid kan worden uitgesloten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Hydroxypropylcellulose

Ethylcellulose

Glyceroldistearaat

Lactosemonohydraat

Talk (E553b)

Magnesiumstearaat (E470b)

Omhuiling

Polyvinylalcohol

Titaandioxide (E171)

Macrogol 3350

Talk (E553b)

PI_Text076158 1	- Updated:	Page 22 of 24
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Oxycodone/Naloxone
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Rood ijzeroxide (E172) - alleen in 20 mg/10 mg tabletten
 Geel ijzeroxide (E172) - alleen in 40 mg/20 mg tabletten

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.
 Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

10 mg/5 mg tabletten met verlengde afgifte:

Kindveilige blisterverpakking (PVC/witte PVDC - papier/Al folie): 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 of 112 tabletten met verlengde afgifte, in een doos.

Geperforeerde mono-dosis kindveilige peel-off blisterverpakking (PVC/witte PVDC -PET/Al folie): 10 x 1, 14 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1, 98 x 1, 100 x 1 of 112 x 1 tablet met verlengde afgifte, in een doos.

20 mg/10 mg tabletten met verlengde afgifte:

Kindveilige blisterverpakking (PVC/witte PVDC - papier/Al folie): 10, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 of 112 tabletten met verlengde afgifte, in een doos.

Geperforeerde mono-dosis kindveilige peel-off blisterverpakking (PVC/witte PVDC -PET/Al folie): 10 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1, 98 x 1, 100 x 1 of 112 x 1 tablet met verlengde afgifte, in een doos.

40 mg/20 mg tabletten met verlengde afgifte:

Kindveilige blisterverpakking (PVC/witte PVDC - papier/Al folie): 10, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 of 112 tabletten met verlengde afgifte, in een doos.

Geperforeerde mono-dosis kindveilige peel-off blisterverpakking (PVC/witte PVDC -PET/Al folie): 10 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1, 98 x 1, 100 x 1 of 112 x 1 tablet met verlengde afgifte, in een doos.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

PI_Text076158 1	- Updated:	Page 23 of 24
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Oxycodone/Naloxone
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Oxycodon/Naloxon Krka 10 mg/5 mg tabletten met verlengde afgifte BE509182
Oxycodon/Naloxon Krka 20 mg/10 mg tabletten met verlengde afgifte BE509191
Oxycodon/Naloxon Krka 40 mg/20 mg tabletten met verlengde afgifte BE509226

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 09/05/2017
Datum van laatste verlenging: 07/06/2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van herziening: 08/2024
Datum van goedkeuring: 09/2024