

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Oxycodone/Naloxone STADA 5 mg/2,5 mg depottabletter
Oxycodone/Naloxone STADA 10 mg/5 mg depottabletter
Oxycodone/Naloxone STADA 20 mg/10 mg depottabletter
Oxycodone/Naloxone STADA 40 mg/20 mg depottabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Oxycodone/Naloxone Stada 5 mg/2,5 mg

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

Oxycodone/Naloxone Stada 10 mg/5 mg

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

Oxycodone/Naloxone Stada 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).

Oxycodone/Naloxone Stada 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. LÄKEMEDELIFORM

Depottablett

Oxycodone/Naloxone Stada 5 mg/2,5 mg

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

Oxycodone/Naloxone Stada 10 mg/5 mg

Rosa, avlång, bikonvex depottablett med brytskåra på båda sidor, med en längd på 10,2 mm, en bredd av 4,7 mm och en höjd av 3,0 till 4,0 mm.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Oxycodone/Naloxone Stada 20 mg/10 mg

Vit, avlång, bikonvex depottablett med brytskåra på båda sidor, med en längd på 11,2 mm, en bredd av 5,2 mm och en höjd av 3,3 till 4,3 mm.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Oxycodone/Naloxone Stada 40 mg/20 mg

Rosa, avlång, bikonvex depottablett med brytskåra på båda sidor, med en längd av 14,2 mm, en bredd av 6,7 mm och en höjd av 3,6 - 4,6 mm

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Svår smärta där endast opioider erbjuder tillräcklig analgetisk effekt.

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

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

Oxycodone/Naloxone Stada är avsett för vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Smärtlindring

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

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

Oxycodone/Naloxone Stada 5 mg/2,5 mg är avsett för dositering när man initierar opioidbehandling och vid individuell dosjustering.

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

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

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

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

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

smärtmönster. I allmänhet ska den lägsta effektiva smärtlindrande dosen väljas.

Vid behandling av icke-malign smärta är dagliga doser på upp till 40 mg/20 mg oxikodonhydroklorid/naloxonhydroklorid normalt tillräckliga, men högre doser kan behövas.

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

Restless legs-syndrom (RLS)

Oxycodone/Naloxone Stada är indicerat till patienter som lider av restless legs syndrom (RLS) sedan minst 6 månader. RLS symptomen bör föreligga dagligen och under dagtid (≥ 4 dagar/vecka). Oxycodone/Naloxone Stada ska användas efter misslyckande av tidigare dopaminbehandling, vilket definieras som otillräcklig initial effekt, en effekt som har blivit otillräcklig med tiden, förekomst av symtomförstärkning (augmentation) eller oacceptabel tolerabilitet trots adekvata doser. Tidigare behandling med minst ett dopaminergt läkemedel ska ha pågått under i allmänhet 4 veckor. En kortare period kan vara acceptabel i händelse av oacceptabel tolerabilitet under dopaminerg behandling.

Doseringen ska anpassas till känsligheten hos varje enskild patient.

Behandling av patienter med restless legs syndrom bör ske under uppsikt av en läkare med erfarenhet av behandling av restless legs syndrom.

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

Vuxna

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

Titring en gång i veckan rekommenderas om högre doser krävs. Den genomsnittliga dagliga dosen i den pivotala studien var 20 mg/10 mg oxikodonhydroklorid/naloxonhydroklorid. Vissa patienter kan ha nytta av högre dagliga doser upp till maximalt 60 mg/30 mg oxikodonhydroklorid/naloxonhydroklorid.

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

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

Smärtlindring/restless legs syndrome

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 iakttas vid administrering av dessa tabletter till patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4). Oxycodone/Naloxone Stada 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 iakttas vid administrering av dessa tabletter till patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

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

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.

Oxycodone/Naloxone Stada 5 mg/2,5 mg

Oxycodone/Naloxone Stada måste sväljas hela med tillräcklig mängd vätska och får inte delas, brytas, tuggas eller krossas.

Oxycodone/Naloxone Stada 10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg och 40 mg/20 mg

Tabletten kan delas i två lika stora doser. Oxycodone/Naloxone Stada måste sväljas med tillräcklig mängd vätska och får inte delas, tuggas eller krossas.

Behandlingslängd

Dessa tabletter bör inte administreras längre än vad som är absolut nödvändigt. Om långvarig behandling behövs med hänsyn till sjukdomens natur och allvarlighetsgrad krävs noggrann och regelbunden övervakning för att fastställa om och i vilken utsträckning ytterligare behandling behövs.

Smärtlindring

När patienten inte längre behöver opioidbehandling är det lämpligt att trappa ned dosen successivt (se avsnitt 4.4).

Restless legs-syndrom

Minst var tredje månad under behandling med Oxycodone/Naloxone Stada bör patienten utvärderas kliniskt. Behandlingen bör endast fortsätta om Oxycodone/Naloxone Stada anses effektivt och nyttan anses uppväga negativa effekter och potentiella skador hos enskilda patienter. Före fortsatt RLS-behandling utöver 1 år bör man överväga en utsättning genom en gradvis dosminskning av Oxycodone/Naloxone Stada under en period av cirka en vecka för att fastställa om fortsatt behandling med Oxycodone/Naloxone Stada är indicerat. När patienten inte längre behöver opioidbehandling, är nedtrappning under en period på ungefär en vecka rekommenderat för att minska risken för en utsättningsreaktion (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Allvarlig andningsdepression med hypoxi och/eller hyperkapni
- Allvarlig kronisk obstruktiv lungsjukdom
- Cor pulmonale
- Allvarlig bronkialastma
- Icke-opioidinducerad paralytisk ileus
- Måttligt till allvarligt nedsatt leverfunktion

Dessutom för restless legs-syndrom:

- tidigare opioidmissbruk

4.4 Varningar och försiktighet

Andningsdepression

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

Försiktighet måste iakttas vid administrering av dessa tabletter till äldre eller svaga patienter, patienter med opioidinducerad paralytisk ileus, patienter som uppvisar allvarligt nedsatt lungfunktion, patienter med sömnapné, myxödem, hypotyreoidism, Addisons sjukdom (binjurebarkinsufficiens), toxisk

psykos, kolelitiasis, prostatahypertrofi, alkoholism, delirium tremens, pankreatit, hypotension, hypertension, redan existerande kardiovaskulära sjukdomar, skallskada (på grund av risken för ökat intrakraniellt tryck), epilepsisjukdom eller predisposition för krampanfall.

Försiktighet rekommenderas hos patienter som tar MAO-hämmare eller CNS-depressiva medel.

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

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

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

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

Nedsatt lever- eller njurfunktion

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

Diarré

Diarré kan betraktas som en möjlig effekt av naloxon.

Långtidsbehandling

Hos patienter som står på långtidsbehandling kan bytet till Oxycodone/Naloxone Stada utlösa abstinenssymtom i början av behandlingen. Sådana patienter kan kräva särskild uppmärksamhet.

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

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

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

Psykologiskt beroende

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

Felaktig användning av Oxycodone/Naloxone Stada

Oxycodone/Naloxone Stada 5 mg/2,5 mg

För att inte försämra depottabletternas depotegenskaper, måste depottabletter inte delas, tuggas eller krossas. Dela, bryta, tugga eller krossa depottabletter för förtäring leder till en snabbare frisättning av de aktiva substanserna och absorption av en eventuellt dödlig dos oxikodon (se avsnitt 4.9).

Oxycodone/Naloxone Stada 10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg och 40 mg/20 mg

För att inte försämma depottabletternas depotegenskaper, måste depottabletter inte delas, tuggas eller krossas. Dela, tugga eller krossa depottabletter för förtäring leder till en snabbare frisättning av de aktiva substanserna och absorption av en eventuellt dödlig dos oxikodon (se avsnitt 4.9).

Somnolens

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

Alkohol

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

Pediatrik population

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

Cancer

Klinisk erfarenhet saknas hos cancerpatienter med peritoneal karcinomatosis eller med sub-occlusivt syndrom vid avancerad cancer i mag-tarmkanalen eller pelvis. På grund av detta rekommenderas ej dessa tabletter till denna patientgrupp.

Kirurgi

Dessa tabletter 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 dessa tabletter kan påbörjas på en noggrann risk/nytta-bedömning för varje enskild patient.

Missbruk

Drogmissbrukare avråds bestämt från att missbruka dessa tabletter.

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

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

Endokrina effekter

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

Lever och gallvägar

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

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dosenheter, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

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

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

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

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

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

CYP3A4 hämmare, såsom makrolidantibiotika (t.ex. klaritromycin, erytromycin, och telitromycin), azol-antivampmedel (t.ex. ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, och posakonazol) proteashämmare (t.ex. ritonavir, indinavir, nelfinavir och saquinavir), cimetidin och grapefruktjuice kan orsaka ett minskat clearance av oxikodon vilket skulle kunna leda till en ökning av plasmakoncentrationen av oxikodon. Därför kan en minskning av dosen av dessa tabletter vara lämplig och retitrering 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 symptomkontroll.

Teoretiskt kan läkemedel som hämmar CYP2D6 aktivitet, såsom paroxetin, fluoxetin och kinidin, orsaka minskat clearance av oxikodon vilket kan leda till en ökad plasmakoncentration av oxikodon. Samtidig administrering med hämmare av CYP2D6 har emellertid resulterat i endast obetydlig inverkan på oxikodons elimination och inget inflytande på de farmakodynamiska effekterna av oxikodon.

In vitro-metabolismstudier tyder på att inga kliniskt relevanta interaktioner kan förväntas mellan oxikodon och naloxon. Sannolikheten för kliniskt relevanta interaktioner mellan paracetamol, acetylsalicylsyra eller naltrexon och kombinationen av oxikodon och naloxon i terapeutiska koncentrationer är minimal.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga adekvata data från behandling med Oxycodone/Naloxone Stada av gravida kvinnor och under förlossning. Begränsade data om användning av oxikodon under graviditet hos människor visar ingen ökad risk för medfödda missbildningar. För naloxon finns otillräckliga kliniska data om exponerade graviditeter. Kvinnors systemiska exponering för naloxon efter användning av dessa

tabletter 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.

Dessa tabletter bör endast användas under graviditet om nyttan uppväger de eventuella riskerna för det ofödda eller nyfödda barnet.

Amning

Oxikodon passerar över i bröstmjölks. Ett förhållande för mjölk-/plasmakoncentrationen på 3,4:1 har uppmätts, och det är därför möjligt att oxikodon påverkar barnet som ammas. Det är inte känt om även naloxon passerar över i bröstmjölks. De systemiska nivåerna av naloxon efter användning av dessa tabletter är emellertid mycket låga (se avsnitt 5.2).

Risk för det ammande barnet kan inte uteslutas framför allt efter intag av upprepade doser dessa tabletter hos den ammande modern.

Amningen bör avbrytas under behandling med Oxycodone/Naloxone Stada.

Fertilitet

Det finns inga data vad gäller fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

Patienter som behandlas med Oxycodone/Naloxone Stada och uppvisar somnolens och/eller plötsliga sömnattacker måste informeras om att avstå från bilkörning eller aktiviteter vid vilka sänkt medvetandegrad kan utsätta dem själva eller andra för risk för allvarlig skada eller död (t.ex. användning av maskiner) tills sådana upprepade episoder och somnolens har upphört (se även avsnitt 4.4 och 4.5).

4.8 Biverkningar

Biverkningarna 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 biverkningar:

Mycket vanliga	$\geq 1/10$
Vanliga	$\geq 1/100$ till $< 1/10$
Mindre vanliga	$\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$
Sällsynta	$\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$
Mycket sällsynta	$< 1/10\,000$
Ingen känd frekvens	kan inte beräknas från tillgängliga data

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Biverkningar vid behandling av smärta

Immunsystemet

Mindre vanliga: Överkänslighet

Metabolism och nutrition

Vanliga: Minskad aptit till aptitförlust

Psykiska störningar

Vanliga: Sömnlöshet

Mindre vanliga: Onormalt tänkande, oro, förvirring, depression, minskad libido, nervositet, rastlöshet,

Sällsynta: Läkemedelsberoende

Ingen känd frekvens: Eufori, hallucination, mardrömmar, aggressivitet

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: Yrsel, huvudvärk, somnolens

Mindre vanliga: Krampanfall (särskilt hos personer med epilepsisjukdom eller predisposition för krampanfall), uppmärksamhetsstörning, dysgeusi, talstörningar, synkope, tremor, letargi

Ingen känd frekvens: Parestesier, slöhet

Ögon

Mindre vanliga: Synskada

Öron och balansorgan

Vanliga: Vertigo

Hjärtat

Mindre vanliga: Angina pectoris (särskilt hos patienter som tidigare har lidit av kranskärlssjukdom), palpitationer

Sällsynta: Takykardi

Blodkärl

Vanliga: Blodvallning

Mindre vanliga: Blodtrycksfall, blodtrycksökning

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

Mindre vanliga: Dyspné, rinorré, hosta

Sällsynta: Gäspningar

Ingen känd frekvens: Andningsdepression

Magtarmkanalen

Vanliga: Buksmärtor, förstoppning, diarré, muntorrhet, dyspepsi, kräkning, illamående, flatulens

Mindre vanliga: Abdominell distension

Sällsynta: Tandproblem

Ingen känd frekvens: Eruktation

Lever och gallvägar

Mindre vanliga: Förhöjda leverenzymmer, gallkolik

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: Pruritus, hudreaktioner, hyperhidros

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mindre vanliga: Muskelspasmer, muskelryckningar, myalgi

Njur- och urinvägsstörningar

Mindre vanliga: Urinträngningar

Ingen känd frekvens: Urinretention

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Ingen känd frekvens: Erektionsstörningar

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga: Asteni, trötthet
Mindre vanliga: Bröstmärta, frossa, abstinenssyndrom, olustkänsla, smärta, perifert ödem, törst

Undersökningar

Mindre vanliga: Viktminskning
Sällsynta: Viktökning

Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer

Mindre vanliga: Olycksrelaterade skador

För den aktiva substansen oxikodonhydroklorid är följande tillkommande biverkningar kända:

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

Infektioner och infestationer

Sällsynta: Herpes simplex

Immunsystemet

Ingen känd frekvens: Anafylaktisk reaktion

Metabolism och nutrition

Mindre vanliga: Dehydrering
Sällsynta: Ökad aptit

Psykiska störningar

Vanliga: Humör- och personlighetsförändringar, minskad aktivitet, psykomotorisk hyperaktivitet
Mindre vanliga: Upprördhet, perceptionsstörningar (t.ex. överklighetskänsla)

Centrala och perifera nervsystemet

Mindre vanliga: Nedsatt koncentrationsförmåga, migrän, hypertoni, ofrivilliga muskelsammandragningar, hypestesi, onormal koordination
Ingen känd frekvens: Hyperalgesi

Öron och balansorgan

Mindre vanliga: Hörselnedsättning

Blodkärl

Mindre vanliga: Vasodilatation

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

Mindre vanliga: Dysfoni

Magtarmkanalen

Vanliga: Hicka
Mindre vanliga: Dysfagi, ileus, munsår, stomatit
Sällsynta: Melena, blödande tandkött
Ingen känd frekvens: Karies

Lever och gallvägar

Ingen känd frekvens: Kolestas

Hud och subkutan vävnad

Mindre vanliga: Torr hud
Sällsynta: Urtikaria

Njur- och urinvägsstörningar

Vanliga: Dysuri

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Mindre vanliga: Hypogonadism

Ingen känd frekvens: Amenorré

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mindre vanliga: Ödem, läkemedelstolerans

Ingen känd frekvens: Neonatalt abstinenssyndrom

Biverkningar vid behandling av restless legs-syndrom

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

Immunsystemet

Ingen känd frekvens: Överkänslighet

Metabolism och nutrition

Vanliga: Minskad aptit till aptitförlust

Psykiska störningar

Vanliga: Sömnlöshet, depression,

Mindre vanliga: Minskad sexualdrift, sömnattacker

Ingen känd frekvens: Onormalt tänkande, oro, förvirring, nervositet, rastlöshet, eufori, hallucination, mardrömmar, läkemedelsberoende, aggressivitet

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: Huvudvärk, somnolens

Vanliga: Yrsel, uppmärksamhetsstörning, tremor, parestesier

Mindre vanliga: Dysgeusi

Ingen känd frekvens: Krampanfall (särskilt hos personer med epilepsisjukdom eller predisposition för krampanfall), talstörningar, synkope, slöhet, letargi

Ögon

Vanliga: Synskada

Öron och balansorgan

Vanliga: Vertigo

Hjärtat

Ingen känd frekvens: Angina pectoris (särskilt hos patienter som tidigare har lidit av kranskärlssjukdom), palpitationer, takykardi

Blodkärl

Vanliga: Blodvallning, blodtrycksfall, blodtrycksökning

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mindre vanliga: Dyspné

Ingen känd frekvens: Hosta, rinorré, andningsdepression, gäspningar

Magtarmkanalen

Mycket vanliga: Förstoppning, illamående,

Vanliga: Buksmärtor, muntorrhet, kräkning

Mindre vanliga: Flatulens

Ingen känd frekvens: Abdominell distension, diarré, dyspepsi, eruktation, tandproblem

Lever och gallvägar

Vanliga: Förhöjda leverenzymmer (ökat alaninaminotransferas, ökat gammaglutamyltransferas)

Ingen känd frekvens: Gallkolik

Hud och subkutan vävnad

Mycket vanliga: Hyperhidros

Vanliga: Pruritus, hudreaktioner

Muskuloskeletal systemet och bindväv

Ingen känd frekvens: Muskelspasmer, muskelryckningar, myalgi

Njurar- och urinvägar

Ingen känd frekvens: Urinträngningar, urinretention

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Mindre vanliga: Erektionsstörningar

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket vanliga: Trötthet

Vanliga: Bröstmärta, frossa, törst, smärta

Mindre vanliga: Abstinenssyndrom, perifert ödem

Ingen känd frekvens: Olustkänsla, asteni

Undersökningar

Ingen känd frekvens: Viktminskning, viktökning

Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer

Mindre vanliga: 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:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom vid intoxikation

Beroende på patientens historik kan en överdos av Oxycodone/Naloxone Stada yttra sig genom symtom som antingen utlöses av oxikodon (opioidreceptoragonist) eller naloxon (opioidreceptorantagonist).

Symtom vid överdosering med oxikodon omfattar mios, andningsdepression, nedsatt vakenhet som fördjupas till medvetslöshet, muskelhypotoni, bradykardi samt hypotension. Koma, icke-kardiogent lungödem och cirkulationssvikt kan inträffa i allvarigare fall och kan ha dödlig utgång.

Symtom på enbart en överdosering med naloxon är osannolik.

Behandling av intoxikation

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

Kliniska symtom som tyder på en överdosering med oxikodon kan behandlas genom administrering av opioidantagonister (t.ex. 0,4–2 mg naloxonhydroklorid intravenöst). Administreringen ska upprepas med 2–3 minuter intervall, i den mån det finns ett kliniskt behov för detta. Det är också möjligt att ge en infusion med 2 mg naloxonhydroklorid i 500 ml 0,9 % natriumklorid eller 5 % dextros (0,004 mg/ml naloxon). Infusionen ska ske vid en hastighet som är anpassad till de tidigare administrerade bolusdoserna och patientens respons.

Ventrikelsköljning kan övervägas.

Understödjande åtgärder (konstgjord andning, syretillförsel, vasopressorer och vätskeinfusioner) bör vid behov vidtas för att behandla den cirkulationschock som hör samman med en överdosering. 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: Nervsystem, 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 konkurrerande antagonism mot den opioidreceptormedierade oxikodoneffekten i tarmen, minskar naloxon de störningar på tarmfunktionen som är typiska för opioidbehandling.

Klinisk effekt och säkerhet

För opioideffekter på det endokrina systemet, se avsnitt 4.4

Prekliniska studier visar olika effekter av naturliga opioider på immunsystemets beståndsdelar. Den kliniska signifikansen för dessa resultat är inte känd. Det är inte känt om oxikodon, en halvsyntetisk opioid, har liknande effekter på immunsystemet som naturliga opiater.

Analgesi

I en 12 veckors dubbelblind parallellgruppsstudie med 322 patienter med opioidinducerad förstoppning hade patienterna som behandlades med oxikodonhydroklorid-naloxonhydroklorid i genomsnitt en extra fullständigt spontan (utan laxermedel) avföring under den sista veckan av behandlingen jämfört med de patienter som fortsatte ta liknande doser av depottabletter med oxikodonhydroklorid ($p < 0,0001$). Användningen av laxermedel under de första fyra veckorna var signifikant lägre i gruppen med oxikodon och naloxon jämfört med gruppen som behandlades med enbart oxikodon (31 % jämfört med 55 %, $p < 0,0001$). Liknande resultat visades i en studie med 265 icke-cancer patienter där dagliga doser oxikodonhydroklorid/naloxonhydroklorid 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. Patienterna visade en kliniskt relevant och statistiskt signifikant förbättring av medelvärdet för IRLS

poäng jämfört med placebo under hela behandlingsperioden, med en minskning av medelvärdet för IRLS på 5,9 poäng, jämfört med placebo vid vecka 12 (om man antar att de patienter som avbröt studien hade en liknande effekt som de patienter i placebogrupperna som fullbordade studien, vilket representerar en mycket konservativ hållning). Effekt kunde visas från så tidigt som vecka 1 av behandlingen. Liknande resultat visades för förbättring av RLS-symtomens svårighetsgrad (mätt med RLS-6-Rating Scale), livskvalitet mätt med en QoL-RLS enkät, sömnkvalitet (mätt med MOS sömnskala), och för andelen som förbättrades i IRLS poäng. Inget fall av konfirmerad symtomförstärkning (augmentation) observerades under studien.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Oxikodonhydroklorid

Absorption

Oxikodon har hög absolut biologisk tillgänglighet på upp till 87 % efter oral administrering.

Distribution

Oxikodon sprids efter absorption i hela kroppen. Cirka 45 % binds till plasmaprotein. Oxikodon passerar placenta och kan upptäckas i bröstmjölks.

Metabolism

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

Eliminering

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

Naloxonhydroklorid

Absorption

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

Distribution

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

Metabolism och eliminering

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

Kombinationen oxikodonhydroklorid/naloxonhydroklorid

Farmakokinetiska/farmakodynamiska förhållanden

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

Alla styrkorna har dosproportionalitet.

Efter oral administrering av oxikodonhydroklorid/ naloxonhydrokloriddihydrat 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/ naloxonhydrokloriddihydrat 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/ naloxonhydrokloriddihydrat är osannolika.

Äldre patienter

Oxikodon:

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

Naloxon:

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

Naloxon-3-glukuronid:

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

Patienter med nedsatt leverfunktion

Oxikodon:

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

Naloxon:

För naloxon ökade AUC_t i genomsnitt till 411 % (90 % KI: 152, 1 112), 11 518 % (90 % KI: 4 259, 31 149) och 10 666 % (90 % KI: 3 944, 28 847) för patienter med lindrigt, måttligt respektive allvarligt nedsatt leverfunktion jämfört med friska försökspersoner. För naloxon ökade C_{max} i genomsnitt till 193 % (90 % KI: 115, 324), 5 292 % (90 % KI: 3 148, 8 896) och 5 252 % (90 % KI: 3 124, 8 830) för patienter med lindrigt, måttligt respektive allvarligt nedsatt leverfunktion jämfört med friska försökspersoner. På grund av att det inte fanns tillräckligt med data tillgängliga har t_{1/2Z} och motsvarande AUC_{INF} inte beräknats för naloxon. Jämförelserna av biotillgängligheten för naloxon är därför baserade på AUC_t-värdena.

Naloxon-3-glukuronid:

För naloxon-3-glukuronid ökade AUC_{INF} i genomsnitt till 157 % (90 % KI: 89, 279), 128 % (90 % KI: 72, 227) och 125 % (90 % KI: 71, 222) för patienter med lindrigt, måttligt respektive allvarligt nedsatt leverfunktion jämfört med friska försökspersoner. För naloxon-3-glukuronid ökade C_{max} i genomsnitt till 141 % (90 % KI: 100, 197), 118 % (90 % KI: 84, 166) och minskade till 98 % (90 % KI: 70, 137) för patienter med lindrigt, måttligt respektive allvarligt nedsatt leverfunktion jämfört med friska försökspersoner. För naloxon-3-glukuronid ökade t_{1/2Z} i genomsnitt till 117 % (90 % KI: 72, 161), minskade till 77 % (90 % KI: 32, 121) och minskade till 94 % (90 % KI: 49, 139) för patienter med lindrigt, måttligt respektive allvarligt nedsatt leverfunktion jämfört med friska försökspersoner.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Oxikodon:

För oxikodon ökade AUC_{INF} i genomsnitt till 153 % (90 % KI: 130, 182), 166 % (90 % KI: 140, 196) och 224 % (90 % KI: 190, 266) för patienter med lindrigt, måttligt respektive allvarligt nedsatt njurfunktion jämfört med friska försökspersoner. För oxikodon ökade C_{max} i genomsnitt till 110 % (90 % KI: 94, 129), 135 % (90 % KI: 115, 159) och 167 % (90 % KI: 142, 196) för patienter med

lindrigt, måttligt respektive allvarligt nedsatt njurfunktion jämfört med friska försökspersoner. För oxikodon ökade $t_{1/2Z}$ i genomsnitt till 149 %, 123 % och 142 % för patienter med lindrigt, måttligt respektive allvarligt nedsatt njurfunktion jämfört med friska försökspersoner.

Naloxon:

För naloxon ökade AUC_t i genomsnitt till 2 850 % (90 % KI: 369, 22 042), 3 910 % (90 % KI: 506, 30 243) och 7 612 % (90 % KI: 984, 58 871) för patienter med lindrigt, måttligt respektive allvarligt nedsatt njurfunktion jämfört med friska försökspersoner. För naloxon ökade C_{max} i genomsnitt till 1 076 % (90 % KI: 154, 7 502), 858 % (90 % KI: 123, 5 981) och 1 675 % (90 % KI: 240, 11 676) för patienter med lindrigt, måttligt respektive allvarligt nedsatt njurfunktion jämfört med friska försökspersoner. På grund av att det inte fanns tillräckligt med data tillgängliga har $t_{1/2Z}$ och motsvarande AUC_{INF} inte beräknats för naloxon. Jämförelserna av biotillgängligheten för naloxon är därför baserade på AUC_t -värdena. Kvoterna kan ha påverkats av att det inte gick att fullständigt karakterisera naloxonplasmaprofilerna för de friska försökspersonerna.

Naloxon-3-glukuronid:

För naloxon-3-glukuronid ökade AUC_{INF} i genomsnitt till 220 % (90 % KI: 148, 327), 370 % (90 % KI: 249, 550) och 525 % (90 % KI: 354, 781) för patienter med lindrigt, måttligt respektive allvarligt nedsatt njurfunktion jämfört med friska försökspersoner. För naloxon-3-glukuronid ökade C_{max} i genomsnitt till 148 % (90 % KI: 110, 197), 202 % (90 % KI: 151, 271) och 239 % (90 % KI: 179, 320) för patienter med lindrigt, måttligt respektive allvarligt nedsatt njurfunktion jämfört med friska försökspersoner. För naloxon-3-glukuronid fanns det i genomsnitt inte någon signifikant skillnad för $t_{1/2Z}$ mellan patienter med nedsatt njurfunktion och friska försökspersoner.

Missbruk

För att inte skada tablettens förmåga till förlängd frisättning får Oxycodone/Naloxone Stada inte delas, krossas eller tuggas, eftersom detta kan leda till en snabbare frisättning av de aktiva substanserna. Naloxon har därutöver en långsammare elimineringshastighet då det administreras intranasalt. Bägge egenskaper innebär att missbruk av Oxycodone/Naloxone Stada 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/postnatala 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 råttmodrar (t.ex. viktnedgång och kramper). Hos överlevande hundvalpar observerades emellertid inga effekter på utvecklingen eller beteendet.

Långtidsstudier av karcinogeniciteten hos en kombination av oxikodon/naloxon eller hos oxikodon som en enskild enhet har inte utförts. För naloxon har en 24-månaders oral karcinogenicitetsstudie utförts på råttor med naloxondoser upp till 100 mg/kg/dag. Resultaten visar att naloxon inte är karcinogent under dessa betingelser.

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Oxycodone/Naloxone Stada 5 mg/2,5 mg depottabletter *Oxycodone/Naloxone Stada 10 mg/5 mg depottabletter*
Oxycodone/Naloxone Stada 20 mg/10 mg depottabletter *Oxycodone/Naloxone Stada 40 mg/20 mg depottabletter*
Polyvinylacetat
Povidon (K30) Natriumlaurylsulfat Kiseldioxid, kolloidal vattenfri Mikrokristallin cellulosa
Magnesiumstearat

Tablettdragring:

Oxycodone/Naloxone Stada 5 mg/2,5 mg depottabletter
Polyvinylalkohol Titandioxid (E171) Makrogol 3350 Talk

Oxycodone/Naloxone Stada 10 mg/5 mg depottabletter
Polyvinylalkohol Titandioxid (E171) Järnoxid, röd (E172) Makrogol 3350
Talk

Oxycodone/Naloxone Stada 20 mg/10 mg depottabletter
Polyvinylalkohol Titandioxid (E171) Makrogol 3350 Talk

Oxycodone/Naloxone Stada 40 mg/20 mg depottabletter
Polyvinylalkohol Titandioxid (E171), Järnoxid, röd (E172) Makrogol 3350
Talk

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Perforerade, barnskyddande Aluminium/PVC/PE/PVDC endosblisterförpackningar.

Förpackningsstorlekar

28x1, 56x1, 60x1, 98x1 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

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Oxycodone/Naloxone Stada 5 mg/2,5 mg: 52081
Oxycodone/Naloxone Stada 10 mg/5 mg: 52082
Oxycodone/Naloxone Stada 20 mg/10 mg: 52083
Oxycodone/Naloxone Stada 40 mg/20 mg: 52084

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2015-12-04
Datum för den senaste förnyelsen: 2020-10-08

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-07-15