

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELST NAMN

Oxycodone/Naloxone STADA 60 mg/30 mg depottabletter

Oxycodone/Naloxone STADA 80 mg/40 mg depottabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Oxycodone/Naloxone Stada 60 mg/30 mg

Varje depottablett innehåller 60 mg oxikodonhydroklorid (motsvarande 54 mg oxikodon) och 30 mg naloxonhydroklorid (som 32,7 mg naloxonhydrokloriddihydrat, motsvarande 27 mg naloxon).

Oxycodone/Naloxone Stada 80 mg/40 mg

Varje depottablett innehåller 80 mg oxikodonhydroklorid (motsvarande 72 mg oxikodon) och 40 mg naloxonhydroklorid (som 43,6 mg naloxonhydrokloriddihydrat, motsvarande 36 mg naloxon).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Oxycodone/Naloxone Stada 60 mg/30 mg

Orange, avlång, bikonvex filmdragerad tablett med brytskåra på båda sidor, med en längd på 15 mm, en bredd av 7 mm och en höjd av 3,8 till 4,8 mm.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Oxycodone/Naloxone Stada 80 mg/40 mg

Röd, avlång, bikonvex filmdragerad tablett med brytskåra på båda sidor, med en längd på 16 mm, en bredd av 7,5 mm och en höjd av 4,6 till 5,6 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.

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

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 Oxycodone/Naloxone Stada administreras enligt följande:

Vuxna

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

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

Patienter som redan får opioider kan starta med högre dos oxikodonhydroklorid/naloxonhydroklorid 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 Oxycodone/Naloxone Stada på grund av byte till annan opioid kan man förvänta sig en försämring i tarmfunktionen.

Vissa patienter som tar Oxycodone/Naloxone Stada 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 skraddarsydd efter deras smärtmönster. I allmänhet ska den lägsta effektiva smärtlindrande dosen väljas.

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

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

Särskilda populationer

Äldre patienter

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

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 Oxycodone/Naloxone Stada till patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion

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

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för oxikodonhydroklorid/naloxonhydroklorid för barn och ungdomar under 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Oral användning

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

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

Oxycodone/Naloxone Stada kan delas i två lika stora doser men får inte brytas, tuggas eller krossas (se avsnitt 4.4).

Behandlingsmål och utsättning av behandlingen

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

Behandlingslängd

Oxikodonhydroklorid/naloxonhydroklorid bör inte administreras längre än vad som är absolut nödvändigt.

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

4.4 Varningar och försiktighet

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

- allvarligt nedsatt andningsfunktion
- sömnapné
- samtidig användning av CNS-dämpande medel (se nedan och avsnitt 4.5)
- MAO-hämmare (se nedan och avsnitt 4.5)
- tolerans, fysiskt beroende och abstinenssymtom (se nedan)
- psykologiskt beroende (missbruk), missbruksprofil och tidigare alkohol- eller drogmissbruk (se nedan)
- äldre eller svaga patienter

- skallskada, intrakraniella lesioner eller ökat intrakraniellt tryck, sänkt medvetandegrad av osäkert ursprung
- epilepsisjukdom eller predisposition för krampanfall
- hypotension
- hypertension
- pankreatit
- lindrigt nedsatt leverfunktion
- nedsatt njurfunktion
- opioidinducerad paralytisk ileus
- myxödem
- hypotyroidism
- Addisons sjukdom (binjurebarkinsufficiens)
- prostatahypertrofi
- toxisk psykos
- alkoholism
- delirium tremens
- kolelitis
- redan existerande kardiovaskulära sjukdomar.

Andningsdepression

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

Sömnrelaterade andningsstörningar

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

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

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

MAO-hämmare

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

Nedsatt lever- eller njurfunktion

Försiktighet måste också iaktas när oxikodon/naloxon 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.

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

Opioidbrukssyndrom (missbruk och beroende)

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

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

Innan behandling med Oxycodone/Naloxone Stada påbörjas och under behandlingen ska behandlingsmål och en utsättningsplan överenskommas med patienten (se avsnitt 4.2).

Före och under behandling ska patienten också informeras om riskerna för och tecknen på opioidbrukssyndrom. Om sådana tecken uppstår ska patienten rådaskontaktas av läkare.

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

Tabletten kan delas i två lika stora doser. Men för att inte försämra depottabletternas depotegenskaper måste depottabletterna tas hela och får inte brytas, tuggas eller krossas. Om depottabletterna brytas, tuggas eller krossas för förtäring leder detta till en snabbare frisättning av de aktiva substanserna och absorption av en eventuellt dödlig dos oxikodon (se avsnitt 4.9).

Pediatrisk population

Inga studier avseende säkerhet och effekt av oxikodon/naloxon hos barn och ungdomar under 18 år har utförts. Därför rekommenderas inte användning till barn och ungdomar under 18 år.

Alkohol

Samtidig användning av alkohol och oxikodon/naloxon kan ge ökad risk för biverkningar av oxikodon/naloxon; samtidig användning skall undvikas.

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 oxikodon/naloxon till denna patientgrupp.

Kirurgi

Oxikodon/naloxon 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 oxikodon/naloxon 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.

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

Hos patienter som står på långtidsbehandling kan bytet till oxikodon/naloxon utlösa abstinenssymtom eller diarré i början av behandlingen.

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

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.

Natrium

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig användning av opioider och sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och död på grund av en additiv CNS-depressiv effekt. Dosen och varaktigheten av samtidig användning bör begränsas (se avsnitt 4.4). Läkemedel som har en CNS-depressiv effekt inkluderar, men begränsas inte till: andra opioider, gabapentinoider såsom pregabalin, anxiolytika, hypnotika och sedativa (inklusive bensodiazepiner), antidepressiva medel, antipsykotika, antihistaminer och antiemetika.

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

Samtidig administrering av oxikodon och serotonerga medel, såsom selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) eller serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI), kan orsaka serotoninintoxicitet.

Symtom på serotoninintoxicitet kan innefatta förändrat mentalt tillstånd (t.ex. agitation, hallucinationer, koma), autonom instabilitet (t.ex. takykardi, labilt blodtryck, hypertermi), neuromuskulära rubbningar (t.ex. hyperreflexi, inkoordination, stelhet) och/eller gastrointestinala symtom (t.ex. illamående, kräkningar, diarré). Oxikodon ska användas med försiktighet och dossänkning kan behövas hos patienter som använder dessa läkemedel.

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 oxikodon/naloxon; 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. Oxikodon/naloxon 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 oxikodon/naloxon 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 iakttas och ytterligare titrering kan behövas för att uppnå symtomkontroll.

Teoretiskt kan läkemedel som hämmar CYP2D6 aktivitet, såsom paroxetin, fluoxetin och kinidin, orsaka minskat clearance av oxikodon vilket kan leda till en ökad plasmakoncentration av oxikodon. Samtidig administrering med hämmare av CYP2D6 har emellertid resulterat i endast obetydlig inverkan på oxikodons elimination och inget inflytande på de farmakodynamiska effekterna av oxikodon. *In vitro*-metabolismstudier tyder på att inga kliniskt relevanta interaktioner kan förväntas mellan oxikodon och naloxon. Sannolikheten för kliniskt relevanta interaktioner mellan paracetamol, acetylsalicylsyra eller naltrexon och kombinationen av oxikodon och naloxon i terapeutiska koncentrationer är minimal.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga adekvata data från behandling med oxikodon/naloxon av gravida kvinnor och under förlossning. Begränsade data om användning av oxikodon under graviditet hos människor visar ingen ökad risk för medfödda missbildningar. För naloxon finns otillräckliga kliniska data om exponerade 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.

Oxikodon/naloxon bör endast användas under graviditet om nyttan uppväger de eventuella riskerna för det ofödda eller nyfödda barnet.

Amning

Oxikodon passerar över i bröstmjölk. Ett förhållande för mjölk-/plasmakoncentrationen på 3,4:1 har uppmätts, och det är därför möjligt att oxikodon påverkar barnet som ammas. Det är inte känt om även naloxon passerar över i bröstmjölk. De systemiska nivåerna av naloxon efter användning av 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 oxikodon/naloxon.

Fertilitet

Det finns inga data vad gäller fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Oxikodon/naloxon har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Detta gäller särskilt i början av behandlingen, 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.

4.8 Biverkningar

Följande frekvenser utgör grunden för bedömningen av biverkningar:

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

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

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 (se avsnitt 4.4 och nedan).

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, sömnapné syndrom (se avsnitt 4.4).

Ögon

Mindre vanliga: Synskada.

Öron och balansorgan

Vanliga: Vertigo.

Hjärtat

Mindre vanliga: Angina pectoris (särskilt hos patienter som tidigare har lidit av kranskärslsjukdom), 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 leverenzym, gallkolik.

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: Pruritus, hudreaktioner, hyperhidros.

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mindre vanliga: Muskelspasmer, muskelryckningar, myalgi.

Njur- och urinvägsstörningar

Mindre vanliga: Urinrängningar.
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, bröstorg och mediastinum

Mindre vanliga: Dysfoni.

Ingen känd frekvens: Centralt sömnapné syndrom

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.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Läkemedelsberoende

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom vid intoxikation

Beroende på patientens historik kan en överdos av oxikodon/naloxon 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-kardiogen lungödem och cirkulationssvikt kan inträffa i allvarigare fall och kan ha dödlig utgång.

Toxisk leukoencefalopati har observerats vid överdosering av oxikodon.

Symtom på enbart en överdosering med naloxon är 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 % (9 mg/ml) natriumklorid eller 5 % (50 mg/ml) glukos (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: Analgetika; Opioider; Naturliga opiumalkaloider ATC-kod; N02AA55

Verkningsmekanism

Oxikodon och naloxon har en affinitet för kappa-, my- och delta-opioidreceptorer i hjärnan, ryggmärgen och perifera organ (t.ex. tarmarna). Oxikodon agerar som en opioidreceptoragonist vid dessa receptorer och påverkar smärtlindring genom att binda 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

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.

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.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Oxikodonhydroklorid

Absorption

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

Distribution

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

Metabolism

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

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 bröstmjolk.

Metabolism och eliminering

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

Kombinationen oxikodonhydroklorid/naloxonhydroklorid

Farmakokinetiska/farmakodynamiska förhållanden

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

Alla styrkorna av Oxycodone/Naloxone Stada har dosproportionalitet.

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

Efter intag av fettrik frukost ökade biotillgängligheten och C_{max} för oxikodon med i genomsnitt 16 % och 30 % jämfört med administrering vid fasta. Detta bedömdes vara kliniskt irrelevant. Därför kan oxikodon/ naloxon depottabletter tas med eller utan mat (se avsnitt 4.2).

In vitro-studier av läkemedelsmetabolismen har visat att förekomsten av kliniskt relevanta

interaktioner som omfattar oxikodon/ naloxon är osannolika.

Äldre patienter

Oxikodon:

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

Naloxon:

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

Naloxon-3-glukuronid:

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

Patienter med nedsatt leverfunktion

Oxikodon:

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

Naloxon:

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

Naloxon-3-glukuronid:

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

Patienter med nedsatt njurfunktion

Oxikodon:

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

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

Naloxon:

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

Naloxon-3-glukuronid:

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

Missbruk

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

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

karcinogen 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 oxikodon/ naloxon för människor vid terapeutiska koncentrationer kan uteslutas med adekvat säkerhet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Polyvinylacetat

Povidon

Natriumlaurylsulfat

Mikrokristallin cellulosa

Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri

Magnesiumstearat

Tablettdragering:

Oxycodone/Naloxone Stada 60 mg/30 mg depottabletter

Polyvinylalkohol

Talk

Titandioxid (E171)

Makrogol

Gul järnoxid (E172)

Röd järnoxid (E172)

Oxycodone/Naloxone Stada 80 mg/40 mg depottabletter

Polyvinylalkohol

Talk

Titandioxid (E171)

Makrogol

Röd järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Barnskyddande Aluminium/PVC/PE/PVDC blisterförpackningar.

Förpackningsstorlekar

Oxycodone/Naloxone Stada 60 mg/30 mg är förpackat i barnskyddande Aluminium/PVC/PE/PVDC blister innehållande 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 depottabletter.

Oxycodone/Naloxone Stada 60 mg/30 mg är förpackad barnskyddande Aluminium/PVC/PE/PVDC

perforerad endosblister innehållande 10x1, 14x1, 20x1, 28x1, 30x1, 50x1, 56x1, 60x1, 90x1, 98x1, 100x1 depottabletter.

Oxycodone/Naloxone Stada 80 mg/40 mg är förpackad i barnskyddande Aluminium/PVC/PE/PVDC blister innehållande 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 depottabletter.

Oxycodone/Naloxone Stada 80 mg/40 mg är förpackad i barnskyddande Aluminium/PVC/PE/PVDC perforerad endosblister innehållande 10x1, 14x1, 20x1, 28x1, 30x1, 50x1, 56x1, 60x1, 90x1, 98x1, 100x1 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

60 mg/30 mg: 62708

80 mg/40 mg: 62709

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2023-11-02

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-08-19