

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Oxycodone/Naloxone Stada 5 mg/2,5 mg depottabletti

Yksi depottabletti sisältää 5 mg oksikodonihydrokloridia (joka vastaa 4,5 mg oksikodonia) ja 2,5 mg naloksonihydrokloridia (2,74 mg naloksonihydroklorididihydraattia, joka vastaa 2,25 mg naloksonia).

Oxycodone/Naloxone Stada 10 mg/5 mg depottabletti

Yksi depottabletti sisältää 10 mg oksikodonihydrokloridia (joka vastaa 9 mg oksikodonia) ja 5 mg naloksonihydrokloridia (5,45 mg naloksonihydroklorididihydraattia, joka vastaa 4,5 mg naloksonia).

Oxycodone/Naloxone Stada 20 mg/10 mg depottabletti

Yksi depottabletti sisältää 20 mg oksikodonihydrokloridia (joka vastaa 18 mg oksikodonia) ja 10 mg naloksonihydrokloridia (10,9 mg naloksonihydroklorididihydraattia, joka vastaa 9 mg naloksonia).

Oxycodone/Naloxone Stada 40 mg/20 mg depottabletti

Yksi depottabletti sisältää 40 mg oksikodonihydrokloridia (joka vastaa 36 mg oksikodonia) ja 20 mg naloksonihydrokloridia (21,8 mg naloksonihydroklorididihydraattia, joka vastaa 18 mg naloksonia).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti

Oxycodone/Naloxone Stada 5 mg/2,5 mg

Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera, depottabletti, jonka halkaisija on 4,7 mm ja korkeus 2,9–3,9 mm.

Oxycodone/Naloxone Stada 10 mg/5 mg

Vaaleanpunainen, pitkänomainen, kaksoiskupera depottabletti, jossa on jakouurre molemmilla puolilla ja jonka pituus on 10,2 mm, leveys 4,7 mm ja korkeus 3,0–4,0 mm.
Tabletin voi jakaa kahteen yhtä suureen annokseen.

Oxycodone/Naloxone Stada 20 mg/10 mg

Valkoinen, pitkänomainen, kaksoiskupera depottabletti, jossa on jakouurre molemmilla puolilla ja jonka pituus on 11,2 mm, leveys 5,2 mm ja korkeus 3,3–4,3 mm.
Tabletin voi jakaa kahteen yhtä suureen annokseen.

Oxycodone/Naloxone Stada 40 mg/20 mg

Vaaleanpunainen, pitkänomainen, kaksoiskupera depottabletti, jossa on jakouurre molemmilla puolilla ja jonka pituus on 14,2 mm, leveys 6,7 mm ja korkeus 3,6–4,6 mm.
Tabletin voi jakaa kahteen yhtä suureen annokseen.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Opioidikipulääkkeiden käyttöä vaativan vaikean kivun hoitoon.

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

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

Oxycodone/Naloxone Stada on tarkoitettu aikuisille.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Analgesia

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

Annostus tulee sovittaa kivun vaikeusasteen ja kunkin potilaan yksilöllisen herkkyyden mukaan. Ellei toisin määrätä, näitä tabletteja tulee käyttää seuraavasti:

Aikuiset

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

Oxycodone/Naloxone Stada 5 mg/2,5 mg on tarkoitettu annoksen titraamiseen opioidihoidon alussa ja annoksen yksilölliseen sovitamiseen.

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

Näiden tablettien maksimivuorokausiannos on 160 mg oksikodonihydrokloridia ja 80 mg naloksonihydrokloridia. Maksimivuorokausiannos on tarkoitettu vain potilaille, jotka ovat aiemmin saaneet valmistetta ylläpitohoitoon vakaana vuorokausiannoksena ja jotka nyt tarvitsevat suurempaa annosta. Annoksen suurentamista harkittaessa erityishuomiota vaativat potilaat, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta, ja potilaat, joilla on lievä maksan vajaatoiminta. Jos potilas tarvitsee suurempia annoksia, hänelle tulee antaa lisäannoksia depotmuotoista oksikodonia samoin väliajoin. Tällöin on otettava huomioon, että depotmuotoisen oksikodonin maksimivuorokausiannos on 400 mg. Jos potilas käyttää oksikodonilisää, naloksonin suotuisa vaikutus suolen toimintaan voi heikentyä.

Jos näiden tablettien käyttö lopetetaan kokonaan ja potilas siirtyy käyttämään toista opioidia, on oletettavissa, että suolen toiminta huononee.

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

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

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

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

Levottomat jalat -oireyhtymä

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

Annostus on sovitettava kunkin potilaan yksilöllisen herkkyyden mukaan.

Levottomat jalat -oireyhtymän Oxycodone/Naloxone Stada -hoitoa valvoo klinikko, jolla on kokemusta levottomien jalkojen hoidosta.

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

Aikuiset

Tavanomainen aloitusannos on 5 mg/2,5 mg oksikodoni- ja naloksonihydrokloridia 12 tunnin välein.

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

Oxycodone/Naloxone Stada -valmistetta otetaan määritetyn annostuksen mukaisesti kahdesti vuorokaudessa vakioaikataulun mukaan. Valtaosalle potilaista sopii symmetrinen annostelu (sama annos aamuisin ja iltaisin) vakioaikataulun mukaan (12 tunnin välein). Jotkut potilaat saattavat kuitenkin hyötyä epäsymmetrisestä annostelusta, joka sovitetaan kyseisen potilaan mukaiseksi potilaskohtaisen tilanteen mukaan. Yleisesti ottaen on käytettävä pienintä tehokasta annosta.

Tästä lääkevalmisteesta on saatavana muitakin vahvuuksia, mikäli annosta ei voida toteuttaa tällä vahvuudella tai sen toteuttaminen on hankalaa.

Analgesia / levottomat jalat

Ikäkkäät potilaat

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

Maksan vajaatoimintapotilaat

Kliininen tutkimus on osoittanut, että sekä oksikodonin että naloksonin pitoisuudet plasmassa ovat maksan vajaatoimintapotilailla tavallista suurempia. Naloksonipitoisuudet muuttuivat suuremmassa määrin kuin oksikodonipitoisuudet (ks. kohta 5.2). Suhteellisen suuren naloksonialtistuksen kliinistä merkitystä maksan vajaatoimintapotilailla ei toistaiseksi tunneta. Varovaisuutta on noudatettava, jos näitä tabletteja annetaan potilaille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4). Oxycodone/Naloxone Stada on vasta-aiheinen, jos potilaalla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

Munuaisten vajaatoimintapotilaat

Kliininen tutkimus on osoittanut, että sekä oksikodonin että naloksonin pitoisuudet plasmassa ovat munuaisten vajaatoimintapotilailla tavallista suurempia (ks. kohta 5.2). Naloksonipitoisuudet muuttuivat suuremmassa määrin kuin oksikodonipitoisuudet. Suhteellisen suuren naloksonialtistuksen kliinistä merkitystä munuaisten vajaatoimintapotilailla ei toistaiseksi tunneta. Varovaisuutta on noudatettava, jos näitä tabletteja annetaan potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Oxycodone/Naloxone Stada -valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta.

Näitä depottabletteja otetaan määrätyn annostuksen mukaan säännöllisesti, kahdesti vuorokaudessa.

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

Oxycodone/Naloxone Stada 5 mg/2,5 mg

Oxycodone/Naloxone Stada -tabletit täytyy niellä kokonaisena riittävän nestemäärän kera eikä niitä saa jakaa, murtaa, pureskella tai murskata.

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

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin. Oxycodone/Naloxone Stada -tabletti täytyy niellä riittävän nestemäärän kera eikä sitä saa murtaa, pureskella tai murskata.

Käytön kesto

Näiden tablettien käyttöä ei tule jatkaa pidempään kuin on ehdottoman välttämätöntä. Jos pitkäaikainen hoito on tarpeen sairauden luonteen ja vaikeusasteen vuoksi, potilasta tulee seurata huolellisesti ja säännöllisesti jatkohoidon tarpeen selvittämiseksi.

Analgesia

Kun opioidihoitoa ei enää tarvita, on hyvä pienentää annosta vähitellen (ks. kohta 4.4).

Levottomat jalat

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

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

4.3 Vasta-aiheet

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

- Cor pulmonale
- vaikea astma
- muu kuin opioidien aiheuttama paralyyttinen ileus
- keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta

Levottomien jalkojen hoidossa myös:

- anamneesissa opioidien väärinkäyttöä.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hengityslama

Huomattavin opioidien liialliseen käyttöön liittyvä riski on hengityslama.

Varovaisuutta tulee noudattaa, jos näitä tabletteja annetaan iäkkäille tai heikkokuntoisille potilaille tai potilaille, joilla on opioidien aiheuttama paralyyttinen ileus, vaikea hengitystoiminnan heikkeneminen, uniapnea, myksedeema, hypotyreoosi, Addisonin tauti (lisämunuaiskuoren vajaatoiminta), toksinen psykoosi, sappikivitauti, eturauhasen liikakasvu, alkoholismia, delirium tremens, haimatulehdus, hypotensio, hypertensio, anamneesissa sydän- tai verisuonisairaus, pään vamma (aivopaineen suurenemisriskin vuoksi), jokin epileptinen häiriö tai taipumusta kouristuksiin.

Varovaisuutta on noudatettava potilailla, jotka käyttävät MAO:n estäjiä tai keskushermostoa lamaavia lääkkeitä.

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

Opioidien, mukaan lukien oksikodonihydrokloridin, samanaikainen käyttö sedatiivisten lääkkeiden kuten bentsodiatsepiinien tai bentsodiatsepiinien kaltaisten lääkkeiden kanssa, saattaa johtaa sedaatioon, hengityslamaan, koomaan ja kuolemaan. Näiden riskien vuoksi opioidien ja sedatiivisten lääkkeiden samanaikainen käyttö tulisi tapahtua ainoastaan potilaille, joille vaihtoehtoinen hoito ei ole mahdollinen. Jos Oxycodone/Naloxone Stada -valmistetta käytetään samanaikaisesti sedatiivisten lääkkeiden kanssa, tulee käyttää mahdollisimman alhaista annosta ja mahdollisimman lyhyttä ajanjaksoa.

Potilaita tulee seurata tarkkaan mahdollisten hengityslaman ja sedaation oireiden varalta. Tämän vuoksi on erittäin suositeltavaa kertoa näistä oireista potilaille ja heidän hoitajille, jotta he voivat olla tietoisia näistä oireista (ks. kohta 4.5).

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

Maksan tai munuaisten vajaatoiminta

Varovaisuutta on noudatettava myös siinä tapauksessa, että näitä tabletteja annetaan potilaille, joilla on lievä maksan tai munuaisten vajaatoiminta. Huolellinen kliininen seuranta on erityisen aiheellista, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta.

Ripuli

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

Pitkäaikaishoito

Jos potilas käyttää pitkäaikaista opioidihoitoa, siirtyminen Oxycodone/Naloxone Stada -hoitoon voi aiheuttaa aluksi vieroitusoireita. Näillä potilailla erityinen seuranta voi olla tarpeen.

Oxycodone/Naloxone Stada ei sovi vieroitusoireiden hoitoon.

Pitkäaikaishoidossa potilaalle voi kehittyä toleranssi, ja toivotun vaikutuksen ylläpitoon voidaan tarvita suurempia annoksia. Näiden tablettien pitkäaikaiskäyttö voi aiheuttaa fyysistä riippuvuutta.

Hoidon äkillisen lopettamisen jälkeen voi esiintyä vieroitusoireita. Jos hoito ei enää ole tarpeen, on vuorokausiannosta aiheellista pienentää vähitellen vieroitusoireiden välttämiseksi (ks. kohta 4.2).

Yli vuoden kestävästä levottomien jalkojen Oxycodone/Naloxone Stada -pitkäaikaishoidosta ei ole kliinistä kokemusta (ks. kohta 4.2).

Psyykkinen riippuvuus

Opioidikipulääkkeet, kuten Oxycodone/Naloxone Stada voivat aiheuttaa psyykkistä riippuvuutta. Näitä tabletteja tulee käyttää erityisen varovasti potilailla, joilla on anamneesissa alkoholin tai huumeiden väärinkäyttöä. Jos oksikodonia käytetään yksinään, sen väärinkäyttöprofiili on samanlainen kuin muidenkin voimakkaiden opioididiagnostien.

Oxycodone/Naloxone Stada -valmisteen väärä käyttö

Oxycodone/Naloxone Stada 5 mg/2,5 mg

Jotta depottabletin depotominaisuudet eivät heikkenisi, se täytyy ottaa kokonaisuutena eikä sitä saa jakaa, murtaa, pureskella tai murskata. Depottabletin nieleminen jaettuna, murrettuna, pureskeltuna tai murskattuna aiheuttaa vaikuttavien aineiden nopeamman vapautumisen ja mahdollisesti kuolemaan johtavan oksikodoniannoksen imeytymisen (ks. kohta 4.9).

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

Jotta depottabletin depotominaisuudet eivät heikkenisi, sitä ei saa murtaa, pureskella tai murskata. Depottabletin nieleminen murrettuna, pureskeltuna tai murskattuna aiheuttaa vaikuttavien aineiden nopeamman vapautumisen ja mahdollisesti kuolemaan johtavan oksikodoniannoksen imeytymisen (ks. kohta 4.9).

Uneliaisuus

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

Alkoholi

Samanaikainen alkoholin ja Oxycodone/Naloxone Stada -valmisteen käyttö saattaa lisätä Oxycodone/Naloxone Stada -valmisteen haittavaikutuksia; samanaikaista käyttöä tulee välttää.

Pediatriset potilaat

Oxycodone/Naloxone Stada -valmisteen turvallisuudesta ja tehokkuudesta alle 18-vuotiailla lapsilla ja nuorilla ei ole tehty tutkimuksia, joten valmisteen käyttöä alle 18-vuotiailla lapsilla ja nuorilla ei suositella.

Syöpä

Kliinistä kokemusta ei ole potilailla, joilla on peritoneaalinen karsinomatoosi tai pitkälle edennyt ruoansulatuselimistön tai lantion alueen syöpä, johon liittyy suoliston ahtautumista ja subbokklusiota. Siksi valmistetta ei suositella käytettäväksi tälle potilasryhmälle.

Leikkaus

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

Väärinkäyttö

Tilanteita, joissa huumausaineriippuvainen väärinkäyttää näitä tabletteja, tulee ehdottomasti välttää.

Jos opioididiagonisteista (kuten heroiinista, morfiinista tai metadonista) riippuvainen henkilö väärinkäyttää näitä tabletteja parenteraalisesti, nenään tai suun kautta, tabletit aiheuttavat todennäköisesti voimakkaita vieroitusoireita – naloksonin opioidireseptoreihin kohdistuvien antagonististen vaikutusten vuoksi – tai pahentavat henkilöllä entuudestaan olevia vieroitusoireita (ks. kohta 4.9).

Tabletin aineosien (etenkin talkin) parenteraalinen väärinkäyttö injektio muodossa aiheuttaa todennäköisesti paikallista kudosekroosia ja keuhkojen granuloomaa tai muita, mahdollisesti kuolemaan johtavia haittavaikutuksia.

Endokriiniset vaikutukset

Opioidit kuten oksikodoni saattavat vaikuttaa hypotalamus-aivolisäke-lisämunua isakseliin tai hypotalamus-aivolisäke-sukurauhasakseliin. Havaittuja muutoksia ovat mm. seerumin prolaktiinipitoisuuksien suureneminen ja plasman kortisoli- ja testosteronipitoisuuksien pieneneminen. Nämä hormonaaliset muutokset saattavat aiheuttaa kliinisiä oireita.

Maksa ja sappi

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

Apuaine

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Opioidien samanaikainen käyttö sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien tai niiden kaltaisten lääkkeiden kanssa suurentaa sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman riskiä, koska näillä lääkkeillä on additiivinen keskushermostoa lamaava vaikutus. Samanaikaisen käytön yhteydessä annoksen on oltava pieni ja hoidon lyhytaikainen (ks. kohta 4.4).

Keskushermoston toimintaa lamaavia lääkkeitä ovat esimerkiksi muut opioidit, gabapentinoitit kuten pregabaliini, rauhoittavat aineet, hypnootit ja sedatiiviset lääkkeet (mukaan lukien bentsodiatsepiinit), masennuslääkkeet, psykoosilääkkeet, antihistamiinit ja pahoinvointilääkkeet.

Oksikodonin samanaikainen anto serotoniinivalmisteiden, kuten selektiivisen serotoniinin takaisinoton estäjän (SSRI) tai serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjän (SNRI), kanssa voi aiheuttaa serotoniinioireyhtymän, jonka oireita voivat olla psyykkisen tilan muutokset (esim. levottomuus, hallusinaatiot, kooma), autonomisen hermoston toimintahäiriö (esim. takykardia, labiili verenpaine, hypertermia), neuromuskulaariset poikkeavuudet (esim. hyperrefleksia, koordinaatiohäiriö, jäykkyyden) ja/tai maha-suolikanavan oireet (esim. pahoinvointi, oksentelu, ripuli). Oksikodonin käytössä on noudatettava varovaisuutta, ja annostusta voi olla tarpeen pienentää näitä lääkkeitä käyttäville potilaille.

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

Alkoholi voi tehostaa Oxycodone/Naloxone Stada -valmisteen farmakodynaamisia vaikutuksia; samanaikaista käyttöä tulee välttää.

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

Oksikodoni metaboloituu pääasiassa CYP3A4-välitteisesti ja osittain CYP2D6-välitteisesti (ks. kohta 5.2). Useat samanaikaisesti annettavat lääkkeet tai ruoka-aineet saattavat estää tai indusoida

näiden metaboliareittien toimintaa. Oxycodone/Naloxone Stada -annoksia saatetaan joutua muuttamaan asianmukaisesti.

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

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

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

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

Oksikodonin pitkäaikaiskäyttö raskauden aikana saattaa aiheuttaa vastasyntyneelle vieroitusoireita. Oksikodonin käyttö synnytyksen aikana voi aiheuttaa vastasyntyneelle hengityslaman.

Näitä tabletteja tulee käyttää raskauden aikana ainoastaan, jos sen edut ylittävät sikiöön tai vastasyntyneeseen kohdistuvat mahdolliset riskit.

Imetys

Oksikodoni erittyy rintamaitoon. Maidon ja plasman oksikodonipitoisuuksien suhteeksi on mitattu 3,4:1, joten on mahdollista, että oksikodoni vaikuttaa imettävään lapseen. Ei ole tiedossa, erittykö naloksoni raintamaitoon. Näiden tablettien oton yhteydessä systeemiset naloksonipitoisuudet ovat kuitenkin hyvin pieniä (ks. kohta 5.2).

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

Imetys on lopetettava Oxycodone/Naloxone Stada -hoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Hedelmällisyyttä koskevia tietoja ei ole.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Oxycodone/Naloxone Stada -valmisteella on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Tämä on erityisen todennäköistä hoidon alussa, annoksen suurentamisen tai lääkerotaation yhteydessä ja siinä tapauksessa, että näitä tabletteja käytetään yhdessä muiden keskushermoston toimintaa lamaavien aineiden kanssa. Kun potilas käyttää tiettyä vakaata annostusta, hoito ei välttämättä aiheuta rajoituksia. Tästä syystä potilaiden tulee neuvotella lääkärinsä kanssa siitä, onko ajaminen tai koneiden käyttö sallittua.

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

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on jaettu kolmeen kappaleeseen: kivun hoito, vaikuttavan aineen, oksikodonihydrokloridin, käyttö, ja levottomien jalkojen hoito.

Haittavaikutusten arviointi perustuu seuraaviin esiintymistiheyksiin:

Hyvin yleiset	≥ 1/10
Yleiset	≥ 1/100, < 1/10
Melko harvinaiset	≥ 1/1 000, < 1/100
Harvinaiset	≥ 1/10 000, < 1/1 000
Hyvin harvinaiset	< 1/10 000

Yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Haittavaikutukset kivun hoidossa

Immuunijärjestelmä

Melko harvinaiset: Yliherkkyys

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Yleiset: Ruokahalun heikkeneminen tai ruokahaluttomuus

Psyykkiset häiriöt

Yleiset: Unettomuus
Melko harvinaiset: Ajattelun poikkeavuudet, ahdistuneisuus, sekavuustila, masentuneisuus, sukupuolivietin heikkeneminen, hermostuneisuus, levottomuus
Harvinaiset: Lääkeriippuvuus
Yleisyys tuntematon: Euforia, aistiharhat, painajaiset, aggressiivisuus

Hermosto

Yleiset: Huimaus, päänsärky, uneliaisuus
Melko harvinaiset: Kouristukset (etenkin potilailla, joilla on epilepsia tai taipumusta kouristuksiin), tarkkaavuushäiriöt, makuaistin häiriöt, puhehäiriöt, pyörtyminen, vapina, letargia
Yleisyys tuntematon: Parestesiat, sedaatio

Silmät

Melko harvinaiset: Näön heikkeneminen

Kuulo ja tasapainoelin

Yleiset: Kiertohuimaus

Sydän

Melko harvinaiset: Angina pectoris (etenkin potilailla, joilla on anamneesissa sepelvaltimotauti), sydämentykytys
Harvinaiset: Takykardia

Verisuonisto

Yleiset: Kuumat aallot
Melko harvinaiset: Verenpaineen aleneminen, verenpaineen suureneminen

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Melko harvinaiset: Hengenahdistus, voimakas nuha, yskä
Harvinaiset: Haukottelu
Yleisyys tuntematon: Hengityslama

Ruoansulatuselimistö

Yleiset: Vatsakipu, ummetus, ripuli, suun kuivuminen, dyspepsia, oksentelu, pahoinvointi, ilmavaivat
Melko harvinaiset: Vatsan pullotus
Harvinaiset: Hampaiden häiriöt
Yleisyys tuntematon: Röyhtäily

Maksa ja sappi

Melko harvinaiset: Suurentuneet maksaentsyymiarvot, sappikivikohtaus

Iho ja ihonalainen kudος

Yleiset: Kutina, ihoreaktiot, voimakas hikoilu

Luusto, lihakset ja sidekudos

Melko harvinaiset: Lihasspasmit, lihasten nykiminen, lihaskipu

Munuaiset ja virtsatiet

Melko harvinaiset: Virtsaamispakko
Yleisyys tuntematon: Virtsa-retentio

Sukupuolielimet ja rinnat

Yleisyys tuntematon: Erektiohäiriöt

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleiset: Astenia, uupumus
Melko harvinaiset: Rintakipu, vilunväreet, vieroitusoireet, huonovointisuus, kipu, ääreisosien turvotus, jano

Tutkimukset

Melko harvinaiset: Painon lasku
Harvinaiset: Painon nousu

Vammat ja myrkytykset

Melko harvinaiset: Tapaturmavammat

Lääkkeen toisen vaikuttavan aineen, oksikodonihydrokloridin, käyttöön tiedetään liittyvän lisäksi myös seuraavia haittavaikutuksia:

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

Infektiot

Harvinaiset: Herpes simplex

Immuunijärjestelmä

Yleisyys tuntematon: Anafylaktiset reaktiot

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Melko harvinaiset: Nestehukka

Harvinaiset: Ruokahalun voimistuminen

Psyykkiset häiriöt

Yleiset: Mielialan ja persoonallisuuden muutokset, aktiivisuuden väheneminen, psykomotorinen yliaktiivisuus

Melko harvinaiset: Agitaatio, havaintokyvyn häiriöt (esim. derealisaatio)

Hermosto

Melko harvinaiset: Keskittymiskyvyn heikkeneminen, migreeni, hypertonia, tahattomat lihassupistukset, hypestesia, koordinaatiohäiriöt

Yleisyys tuntematon: Hyperalgesia

Kuulo ja tasapainoelin

Melko harvinaiset: Kuulon heikkeneminen

Verisuonisto

Melko harvinaiset: Vasodilataatio

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Melko harvinaiset: Dysfonia

Ruoansulatuselimistö

Yleiset: Nikotus

Melko harvinaiset: Nielemisvaikeudet, ileus, suun haavaumat, stomatiitti

Harvinaiset: Meleena, verenvuoto ikenistä

Yleisyys tuntematon: Hammaskaries

Maksa ja sappi

Yleisyys tuntematon: Kolestaasi

Iho ja ihonalainen kudος

Melko harvinaiset: Ihon kuivuminen

Harvinaiset: Nokkosihottuma

Munuaiset ja virtsatiet

Yleiset: Dysuria

Sukupuolielimet ja rinnat

Melko harvinaiset: Hypogonadismi

Yleisyys tuntematon: Amenorrea

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Melko harvinaiset: Turvotus, toleranssi

Yleisyys tuntematon: Vieroitusoireet vastasyntyneellä

Haittavaikutukset levottomien jalkojen hoidossa

Alla olevassa luettelossa ovat haittavaikutukset, joita on havaittu oksikodonihydrokloridin ja naloksonihydrokloridin yhdistelmähoidon yhteydessä 12 viikon pituisessa, satunnaistetussa, lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui yhteensä 150 oksikodonihydrokloridin ja naloksonihydrokloridin yhdistelmähoidon saavaa potilasta ja 154 lumetta saavaa potilasta. Oksikodonihydrokloridin ja naloksonihydrokloridin yhdistelmän vuorokausiannokset olivat 10 mg/5 mg – 80 mg/40 mg. Yleisyys tuntematon -kategoriaan on lisätty kivun hoidossa havaitut

näihin tabletteihin liittyvät haittavaikutukset, joita ei ole havaittu levottomia jalkoja koskevassa tutkimuspopulaatiossa.

Immuunijärjestelmä

Yleisyys tuntematon: Yliherkkyys

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Yleiset: Ruokahalun heikkeneminen tai ruokahaluttomuus

Psyykkiset häiriöt

Yleiset: Unettomuus, masentuneisuus

Melko harvinaiset: Libidon heikkeneminen, nukahtelu

Yleisyys tuntematon: Ajattelun poikkeavuudet, ahdistuneisuus, sekavuustila, hermostuneisuus, levottomuus, euforia, aistiharhat, painajaiset, lääkeriippuvuus, aggressiivisuus

Hermosto

Hyvin yleiset: Päänsärky, uneliaisuus

Yleiset: Huimaus, tarkkaavuushäiriöt, vapina, parestesiat

Melko harvinaiset: Makuaisin muutokset

Yleisyys tuntematon: Kouristukset (etenkin potilailla, joilla on epilepsia tai taipumusta kouristuksiin), sedaatio, puhehäiriöt, pyörtyminen, letargia

Silmät

Yleiset: Näön heikkeneminen

Kuulo ja tasapainoelin

Yleiset: Kiertohuimaus

Sydän

Yleisyys tuntematon: Angina pectoris (etenkin potilailla, joilla on anamneesissa sepelvaltimotauti), sydämentykytyks, takykardia

Verisuonisto

Yleiset: Kuumat aallot, verenpaineen aleneminen, verenpaineen kohoaminen

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Melko harvinaiset: Hengenahdistus

Yleisyys tuntematon: Yskä, voimakas nuha, hengityslama, haukottelu

Ruoansulatuselimistö

Hyvin yleiset: Ummetus, pahoinvointi

Yleiset: Vatsakipu, suun kuivuus, oksentelu

Melko harvinaiset: Ilmavaivat

Yleisyys tuntematon: Vatsan pullotus, ripuli, dyspepsia, röyhtäily, hampaiden häiriöt

Maksa ja sappi

Yleiset: Suurentuneet maksaentsyymiarvot (ALAT- arvon suureneminen, GGT-arvon suureneminen)

Yleisyys tuntematon: Sappikivikohtaus

Iho ja ihonalainen kudokset

Hyvin yleiset: Voimakas hikoilu

Yleiset: Kutina, ihoreaktiot

Luusto, lihakset ja sidekudos

Yleisyys tuntematon: Lihasspasmit, lihasten nykiminen, lihaskipu

Munuaiset ja virtsatiet

Yleisyys tuntematon: Virtsaamispakko, virtsaretentio

Sukupuolielimet ja rinnat

Melko harvinaiset: Erektiohäiriöt

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Hyvin yleiset: Uupumus
Yleiset: Rintakipu, vilunväristykset, jano, kipu
Melko harvinaiset: Vieroitusoireet, ääreisosien turvotus,
Yleisyys tuntematon: Huonovointisuus, astenia

Tutkimukset

Yleisyys tuntematon: Painon lasku, painon nousu

Vammat ja myrkytykset

Melko harvinaiset: Tapaturmavammat

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkelan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet ja myrkytystilanteet

Potilaan taustasta riippuen Oxycodone/Naloxone Stada -valmisteen yliannostus voi aiheuttaa joko oksikodonista (opioidiagonisti) tai naloksonista (opioidiagonisti) johtuvia oireita.

Oksikodoniyliannostuksen oireita ovat mustuaisten piieneneminen, hengityslama, uneliaisuus, joka etenee stuporiksi, vähentynyt lihasjänteys, bradykardia ja hypotensio. Vaikeammissa tapauksissa saattaa esiintyä koomaa, ei-sydänperäistä keuhkopöhöä ja verenkiertovajausta, ja tilanne saattaa johtaa kuolemaan.

Pelkän naloksoniyliannostuksen aiheuttamat oireet ovat epätodennäköisiä.

Myrkytyksen hoito

Naloksoniyliannostuksen aiheuttamat oireet on hoidettava oireenmukaisesti tarkoin valvotuissa olosuhteissa.

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

Mahahuhtelua voidaan harkita.

Tukitoimia (mekaaninen ventilaatio, happi, vasopressorit ja infuusiot) tulee käyttää tarpeen mukaan yliannostukseen liittyvän verenkiertosokin hoitamiseksi. Sydänpysähdys tai rytmihäiriöt saattavat

vaatia sydänhierontaa tai defibrillaatiota. Mekaanista ventilaatiota tulee käyttää tarpeen mukaan. Neste- ja elektrolyyttitasapainosta tulee huolehtia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: analgeetit, opioidit, luonnolliset opiumalkaloidit
ATC-koodi: N02AA55

Vaikutusmekanismi

Oksikodoni ja naloksoni on affiniteettia aivojen, selkäytimen ja muiden elinten (esim. suoliston) kappa-, myy- ja deltaopioidireseptoreihin. Oksikodoni toimii näissä reseptoreissa opioidiagonistina ja sitoutuu keskushermoston endogeenisiin opioidireseptoreihin. Naloksoni taas on puhdas antagonistit, joka vaikuttaa kaikäntyyppiin opioidireseptoreihin.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Voimakkaan ensikierron metabolian vuoksi suun kautta otettavan naloksonin biologinen hyötyosuus on < 3 %, joten sillä ei todennäköisesti ole kliinisesti merkittävää systeemistä vaikutusta. Naloksonin paikallinen, kilpaileva antagonistinen vaikutus opioidireseptoreihin estää oksikodoniin opioidireseptori-välitteisiä vaikutuksia suolistossa, joten se vähentää opioidihoidoille tyypillisiä suolen toimintahäiriöitä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Opioidien vaikutus endokriiniseen järjestelmään, katso kohta 4.4.

Prekliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että luonnolliset opioidit vaikuttavat eri tavoin immuunijärjestelmän eri komponentteihin. Näiden havaintojen kliinistä merkitystä ei tunneta. Ei tiedetä, vaikuttaako oksikodoni (semisynteettinen opioidi) immuunijärjestelmään samaan tapaan kuin luonnolliset opioidit.

Analgesia

12 viikon pituiseen kontrolloituun, sokkoutettuun, rinnakkaisryhmillä toteutettuun tutkimukseen osallistui 322 potilasta, joilla oli opioidien aiheuttamaa ummetusta. Viimeisen hoitoviikon aikana oksikodoni-naloksonihoitoa saaneiden potilaiden todettiin ulostaneen spontaanisti keskimäärin yhden kerran useammin kuin potilaiden, jotka käyttivät edelleen samankaltaisia annoksia oksikodoni-depottabletteja ($p < 0,0001$). Ensimmäisten neljän viikon aikana oksikodoni-naloksoniryhmä käytti merkittävästi vähemmän laksatiiveja kuin pelkkää oksikodonia käyttänyt ryhmä (käyttötiheys 31 % oksikodoni-naloksoniryhmässä ja 55 % oksikodoni-ryhmässä, $p < 0,0001$). Samankaltaisia tuloksia saatiin tutkimuksista, jossa 265 ei-syöpäpotilasta sai päivittäin koko oksikodoni/naloksonihoitoa annoksella 60 mg/30 mg–80 mg/40 mg tai pelkkää oksikodonihydrokloridia samanlaisina annoksina.

Levottomat jalat

12 viikon pituisessa, kaksoissokkoutetussa tehotutkimuksessa oksikodonihydrokloridi-naloksonihydrokloridihoitoa sai 150 potilasta, joilla oli satunnaistamishetkellä vaikea tai hyvin vaikea idiopaattinen levottomat jalat -oireyhtymä. Vaikean oireyhtymän määritelmä on IRLS-pistemäärä 21–30 ja hyvin vaikean 31–40. Potilaiden IRLS-pistekeskisarvo kohentui koko hoitajakson ajan kliinisesti merkittävästi ja tilastollisesti merkittävästi verrattuna lumeeseen. IRLS-pistekeskisarvo oli pienentynyt 5,9 pistettä verrattuna lumeeseen viikolla 12 (olettaen varovaisesti arvioituna, että vaikutus tutkimuksen keskeyttäneillä potilailla on sama kuin tutkimuksen loppuun suorittaneilla lumepotilailla). Teho havaittiin jo hoitoviikolla 1. Myös levottomien jalkojen oireiden vaikeusasteen (RLS-6-asteikolla mitattuna), elämänlaadun (QoL-RLS-kyselylomakkeella mitattuna) ja unen laadun (MOS-uniasteikolla mitattuna) kohentuminen olivat samaa luokkaa. Tämä koskee myös potilaiden osuutta, joilla IRLS-pistemäärä korjaantui. Kellään tutkittavista oireiden ei vahvistettu lisääntyneen

tutkimuksen aikana.

5.2 Farmakokineetiikka

Oksikodonihydrokloridi

Imeytyminen

Suun kautta otettuna oksikodonin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on suuri, jopa 87 %.

Jakautuminen

Imeytymisen jälkeen oksikodoni jakautuu kaikkialle elimistöön. Sitoutuminen plasman proteiineihin on noin 45-prosenttista. Oksikodoni läpäisee myös istukan ja erittyy rintamaitoon.

Biotransformaatio

Oksikodoni metaboloituu suolessa ja maksassa CYP450-entsyymijärjestelmän kautta noroksikodoniksi, oksimorfoniksi ja eri glukuronideiksi. Kinidiini vähentää oksimorfonin tuotantoa ihmisellä, mutta se ei vaikuta merkittävästi oksikodonin farmakodynaamiikkaan. Metaboliittien vaikutus farmakodynaamiseen kokonaisvaikutukseen on merkityksetön.

Eliminaatio

Oksikodoni ja sen metaboliitit erittyvät sekä virtsaan että ulosteen.

Naloksonihydrokloridi

Imeytyminen

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

Jakautuminen

Naloksoni läpäisee istukan. Ei ole tiedossa, erittykö naloksoni myös rintamaitoon.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Parenteraalisen annostelun jälkeen lääkkeen puoliintumisaika plasmasta on noin yksi tunti. Vaikutuksen kesto riippuu annoksesta ja antoreitistä. Lihakseen annettavalla injeksiolla saavutetaan pitkäkestoisempi vaikutus kuin laskimoon annettaessa. Lääke metaboloituu maksassa ja erittyy virtsaan. Tärkeimmät metaboliitit ovat naloksoniglukuronidi, 6-β-naloksoli ja sen glukuronidi.

Oksikodonihydrokloridin ja naloksonihydrokloridin yhdistelmävalmiste (Oxycodone/Naloxone Stada)

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

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

Kaikki Oxycodone/Naloxone Stada -valmisteen vahvuudet ovat keskenään vaihdettavia.

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

Runsasrasvaisen aamiaisen jälkeen oksikodonin hyötyosuus suureni keskimäärin 16 % ja sen huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) keskimäärin 30 % verrattuna tilanteeseen, jossa valmiste otettiin tyhjään mahaan. Eroa ei pidätä kliinisesti merkittävänä, joten oksikodonihydrokloridi/naloksonihydrokloridi -depottabletit voidaan ottaa joko ruoan kanssa tai ilman ruokaa (ks. kohta 4.2)

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

Iäkkäät potilaat

Oksikodoni

Oksikodonin AUC_T -arvot suurenevät iäkkäillä potilailla keskimäärin 118-prosenttiseksi (90 % CI: 103, 135) verrattuna nuorempiin vapaaehtoiisiin. Oksikodonin C_{max} n arvot suurenevät keskimäärin 114-prosenttiseksi (90 % CI: 102, 127). Oksikodonin C_{min} -arvot suurenevät keskimäärin 128-prosenttiseksi (90 % CI: 107, 152).

Naloksoni

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

Naloksoni-3-glukuronidi

Naloksoni-3-glukuronidin AUG_1 -arvot suurenevät iäkkäillä potilailla keskimäärin 128-prosenttiseksi (90 % CI: 113, 147) verrattuna nuorempiin vapaaehtoiisiin. Naloksoni-3-glukuronidin C_{max} -arvot suurenevät keskimäärin 127-prosenttiseksi (90 % CI: 112, 144). Naloksoni-3-glukuronidin C_{min} -arvot suurenevät keskimäärin 125-prosenttiseksi (90 % CI: 105, 148).

Maksan vajaatoimintapotilaat

Oksikodoni

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

Naloksoni

Naloksonin AUG_t arvot suurenevät keskimäärin 411-prosenttiseksi (90 % CI: 152, 1 112), lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla, 11 518-prosenttiseksi (90 % CI: 4 259, 31 149) keskivaikkeen maksan vajaatoiminnan yhteydessä ja 10 666-prosenttiseksi (90 % CI: 3 944, 28 847) vaikean maksan vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin. Naloksonin C_{max} -arvot suurenevät keskimäärin 193-prosenttiseksi (90 % CI: 115, 324) lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla 5 292-prosenttiseksi (90 % CI: 3 148, 8 896) keskivaikkeen maksan vajaatoiminnan yhteydessä ja 5 252-prosenttiseksi (90 % CI: 3 124, 8 830) vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin. Naloksonin $t_{1/2}$ -aikaa ja vastaavaa AUG_{inf} -arvoa ei laskettu, sillä riittäviä tietoja ei ollut saatavilla. Tästä syystä naloksonin biologisen hyötyosuuden vertailut perustuvat AUG_t -arvoihin. Suhdelukuihin on saattanut vaikuttaa se, että plasman naloksonipitoisuuksia ei pystytty täysin selvittämään terveillä henkilöillä.

Naloksoni-3-glukuronidi

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

keskivaikean maksan vajaatoiminnan yhteydessä ja 94-prosenttiseksi (90 % CI: 49, 138) vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin.

Munuaisten vajaatoimintapotilaat

Oksikodoni

Oksikodonin AUG_{inf} -arvot suurenevät keskimäärin 153-prosenttiseksi (90 % CI: 130, 182) lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla, 166-prosenttiseksi (90 % CI: 140, 196) keskivaikean munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä ja 224-prosenttiseksi (90 % CI: 190, 226) vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin. Oksikodonin C_{max} -arvot suurenevät keskimäärin 110-prosenttiseksi (90 % CI: 94, 129) lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla, 135-prosenttiseksi (90 % CI: 115, 159) keskivaikean munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä ja 167-prosenttiseksi (90 % CI: 142, 196) vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin. Oksikodonin $t_{1/2}$ -ajat pitenevät keskimäärin 149-prosenttiseksi lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla, 123-prosenttiseksi keskivaikean munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä ja 142-prosenttiseksi vaikean munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin.

Naloksoni

Naloksonin AUG_t -arvot suurenevät keskimäärin 2850-prosenttiseksi (90 % CI: 369, 22042), lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla, 3910-prosenttiseksi (90 % CI: 506, 30243) keskivaikean munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä ja 7612-prosenttiseksi (90 % CI: 984, 58871) vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin. Naloksonin C_{max} -arvot suurenevät keskimäärin 1076-prosenttiseksi (90 %: 154, 7502) lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla, 858-prosenttiseksi (90 % CI: 123, 5981) keskivaikean munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä ja 1675-prosenttiseksi (90 % CI: 240, 11676) vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin. Naloksonin $t_{1/2}$ -aikaa ja vastaavaa AUG_{inf} -arvoa ei laskettu, sillä riittäviä tietoja ei ollut saatavilla. Tästä syystä naloksonin biologisen hyötyosuuden vertailut perustuvat AUG_t -arvoihin. Suhdelukuihin on saattanut vaikuttaa se, että plasman naloksonipitoisuuksia ei pystytty täysin selvittämään terveillä henkilöillä.

Naloksoni-3-glukuronidi

Naloksoni-3-glukuronidin AUG_{inf} -arvot suurenevät keskimäärin 220-prosenttiseksi (90 % CI: 148, 327), lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla, 370-prosenttiseksi (90 % CI: 249, 550) keskivaikean munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä ja 525-prosenttiseksi (90 % CI: 354, 781) vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin. Naloksoni-3-glukuronidin C_{max} -arvot suurenevät keskimäärin 148-prosenttiseksi (90 %: 110, 197) lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla ja 202-prosenttiseksi (90 % CI: 151, 271) keskivaikean munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä ja 239-prosenttiseksi (90 % CI: 179, 320) vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin. Naloksoni-3-glukuronidin $t_{1/2}$ -ajoissa ei ollut keskimäärin mitään merkitseviä eroja munuaisten vajaatoimintapotilaiden ja terveiden henkilöiden välillä.

Väärinkäyttö

Jotta tablettien depotominaisuudet eivät heikkenisi, Oxycodone/Naloxone Stada -depottabletteja ei saa murtaa, pureskella tai murskata, sillä tämä johtaa vaikuttavien aineiden vapautumiseen nopeammin. Nenään annostellun naloksonin systeeminen biologinen hyötyosuus taas on merkitsevä, ja sen eliminaatio on hidasta. Näiden ominaisuuksien vuoksi Oxycodone/Naloxone Stada -valmisteeseen väärinkäytöllä ei saavuteta haluttua vaikutusta. Oksikodoniriippuvaisilla rotilla oksikodonihydrokloridi/naloksonihydrokloridi -valmisteeseen anto laskimoon suhteessa 2:1 johti vieroitusoireisiin.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Oksikodonin ja naloksonin yhdistelmän lisääntymistoksisuudesta ei ole tutkimustietoa. Kun vaikuttavia aineita tutkittiin erikseen, todettiin, että oksikodoni ei vaikuttanut hedelmällisyyteen eikä alkioiden varhaiskehitykseen, kun sitä annettiin uros- ja naarasrotille enintään 8 mg/kg annoksina. Se ei myöskään aiheuttanut epämuodostumia, kun sitä annettiin rotille enintään 8 mg/kg annoksina tai

kaneille 125 mg/kg annoksina. Kun kanin sikiötä tutkittiin tilastollisesti, havaittiin kuitenkin kehitysvariaatioiden määrän annosriippuvaista suurenemista (tavallista useammilla sikiöillä oli 27 presakraalista nikamaa tai ylimääräistä kylkiluupareja). Kun näitä parametrejä arvioitiin tilastollisesti poikueiden perusteella, vain 27 presakraalisen nikaman esiintyvyys oli suurentunut ja vain 125 mg/kg ryhmässä. Tämä annostaso aiheutti tiineillä eläimillä vaikeaa toksisuutta. Rotan pre- ja postnataalista kehitystä koskeneessa tutkimuksessa todettiin, että F1-sukupolven paino oli 6 mg/kg/vrk annoksilla pienempi kuin verrokkirottien paino. Nämä annokset alensivat emon painoa ja vähensivät sen syömää ravintomäärää (NOAEL-annos eli annos, jolla ei havaittu haittavaikutuksia, oli 2 mg/kg). Fyysisen kehityksen, heijaste- ja aistikehityksen parametreissa ja käyttäytymisen ja lisääntymisen indekseissä ei tapahtunut muutoksia. Naloksonilla tehdyt tavanomaiset oraaliset lisääntymistoksisuustutkimukset osoittivat, että suuret oraaliset naloksoniannokset eivät olleet teratogeenisiä ja/tai alkio- tai sikiötoksisia. Ne eivät myöskään vaikuttaneet peri- tai postnataaliseen kehitykseen. Hyvin suurilla annoksilla (800 mg/kg/vrk) naloksoni johti poikaskuolemien lisääntymiseen välittömästi synnytyksen jälkeen. Käytetyt annostukset aiheuttivat emoille huomattavaa toksisuutta (esim. painon laskua, kouristuksia). Eloon jääneiden poikasten kehityksessä tai käyttäytymisessä ei kuitenkaan havaittu muutoksia.

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Oxycodone/Naloxone Stada 5 mg/2,5 mg depottabletti
Oxycodone/Naloxone Stada 10 mg/5 mg depottabletti
Oxycodone/Naloxone Stada 20 mg/10 mg depottabletti
Oxycodone/Naloxone Stada 40 mg/20 mg depottabletti

Polyvinyyliasetaatti
Povidoni (K30)
Natriumlauryylisulfaatti
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön
Mikrokiteinen selluloosa
Magnesiumsteraatti

Tabletin päällyste

Oxycodone/Naloxone Stada 5 mg/2,5 mg depottabletti
Polyvinyylialkoholi
Titaanioksidi (E171)
Makrogli 3350
Talkki

Oxycodone/Naloxone Stada 10 mg/5 mg depottabletti
Polyvinyylialkoholi
Titaanioksidi (E171)

Punainen rautaoksidi (E172)
Makrogli 3350
Talkki

Oxycodone/Naloxone Stada 20 mg/10 mg depottabletti

Polyvinyylialkoholi
Titaanioksidi (E171)
Makrogli 3350
Talkki

Oxycodone/Naloxone Stada 40 mg/20 mg depottabletti

Polyvinyylialkoholi
Titaanioksidi (E171)
Punainen rautaoksidi (E172)
Makrogli 3350
Talkki

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Perforoitu yksittäispakattu lapsiturvallinen alumiini/PVC/PE/PVDC-läpipainopakkaus

Pakkauskoot

28x1, 56x1, 60x1, 98x1 depottablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

5 mg/2,5 mg: 32861
10 mg/5 mg: 32862
20 mg/10 mg: 32863
40 mg/20 mg: 32864

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17.03.2016
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 05.05.2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

11.6.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS 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. LÄKEMEDELSFORM

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 skraddarsydd efter deras smärtmönster. I allmänhet ska den lägsta effektiva smärtlindrande dosen väljas.

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

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

Restless legs-syndrom

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

Doseringen ska anpassas till känsligheten hos varje enskild patient.

Behandling av patienter med RLS bör ske under uppsikt av en läkare med erfarenhet av behandling av RLS.

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-syndrom

Äldre patienter

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

Patienter med nedsatt leverfunktion

En klinisk studie har visat att plasmakoncentrationerna av både oxikodon och naloxon är förhöjda hos patienter med nedsatt leverfunktion. Naloxonkoncentrationerna påverkades i högre grad än oxikodon (se avsnitt 5.2). Den kliniska relevansen för en relativt hög exponering för naloxon hos patienter med nedsatt leverfunktion är ännu inte känd. Försiktighet måste iaktas vid administrering av 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 iaktas 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 iaktas 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, hypotyroidism, Addisons sjukdom (binjurebarkinsufficiens), toxisk psykos, kolelithiasis, 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 sömnapnésyndrom 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 försämra 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 dosenhet, 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 nödvändig.

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 bröstmjolk. Ett förhållande för mjölk-/plasmakoncentrationen på 3,4:1 har uppmätts, och det är därför möjligt att oxikodon påverkar barnet som ammas. Det är inte känt om även naloxon passerar över i bröstmjolk. De systemiska nivåerna av naloxon efter användning av 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 sömnnattacker måste informeras om att avstå från bilkörning eller aktiviteter vid vilka sänkt medvetandegrad kan utsätta dem själva eller andra för risk för allvarlig skada eller död (t.ex. användning av maskiner) tills sådana upprepade episoder och somnolens har upphört (se även avsnitt 4.4 och 4.5).

4.8 Biverkningar

Biverkningarna presenteras 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: Sömlöshet
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

Blodkärll

Vanliga: Blodvallning
Mindre vanliga: Blodtrycksfall, blodtrycksökning

Andningsvägar, bröstorg 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: Eruktion

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 bröstörtel

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

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: Sömlöshet, depression

Mindre vanliga: Minskad libido, 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), slöhet, talstörningar, synkope, letargi

Ögon

Vanliga: Synskada

Öron och balansorgan

Vanliga: Vertigo

Hjärtat

Ingen känd frekvens: Angina pectoris (särskilt hos patienter som tidigare har lidit av kranskärslsjukdom), 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: Muskelspasm, 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. Hälsa- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom vid intoxication

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 intoxication

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

Kliniska symtom som tyder på en överdosering med oxikodon kan behandlas genom administrering av opioidantagonister (t.ex. 0,4–2 mg naloxonhydroklorid intravenöst).

Administreringen ska upprepas med 2–3 minuter intervall, i den mån det finns ett kliniskt behov för detta. Det är också möjligt att ge en infusion med 2 mg naloxonhydroklorid i 500 ml 0,9 % natriumklorid eller 5 % dextros (0,004 mg/ml naloxon). Infusionen ska ske 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/na loxonhydroklorid i genomsnitt en extra fullständigt spontan (utan laxermedel) avföring under den sista veckan av behandlingen jämfört med de patienter som fortsatte ta liknande doser av depottabletter med oxikodonhydroklorid ($p < 0,0001$). Användningen av laxermedel under de första fyra veckorna var signifikant lägre i gruppen med oxikodon och naloxon jämfört med gruppen som behandlades med enbart oxikodon (31 % jämfört med 55 %, $p < 0,0001$). Liknande resultat visades i en studie med 265 icke-cancer patienter där dagliga doser oxikodonhydroklorid/na loxonhydroklorid på 60 mg/30 mg upp till 80 mg/40 mg jämfördes med motsvarande doser oxikodonhydroklorid i monoterapi.

Restless legs-syndrom (RLS)

I en 12 veckors dubbelblind effektstudie behandlades 150 patienter med svårt till mycket svårt idiopatiskt restless legs-syndrom vid randomisering med oxikodonhydroklorid/na loxonhydroklorid. Svårt restless legs-syndrom definieras som IRLS-poäng mellan 21 och 30, och mycket svårt tillstånd som IRLS-poäng mellan 31 och 40. Patienterna visade en kliniskt relevant och statistiskt signifikant förbättring av medelvärdet för IRLS-poäng jämfört med placebo under hela behandlingsperioden, med en minskning av medelvärdet för IRLS på 5,9 poäng, jämfört med placebo vid vecka 12 (om man antar att de patienter som avbröt studien hade en liknande effekt som de patienter i placebogrupper 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 symptomförstärkning (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 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. 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/postnatale utvecklingen. Vid mycket höga doser (800 mg/kg/dag) gav naloxon ett ökat antal dödsfall bland hundvalpar under tiden omedelbart efter födseln vid doser som vållade signifikant toxicitet hos rättmödrar (t.ex. viktminskning och kramper), Hos överlevande hundvalpar observerades emellertid inga effekter på utvecklingen eller beteendet.

Långtidsstudier av karcinogeniciteten hos en kombination av oxikodon/naloxon 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

Tablettdragering:

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

Perforerat, 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

5 mg/2,5 mg: 32861
10 mg/5 mg: 32862
20 mg/10 mg: 32863
40 mg/20 mg: 32864

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 17.03.2016
Datum för den senaste förnyelsen: 05.05.2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

11.6.2024