

## 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).

#### Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi 5 mg/2,5 mg depottabletti sisältää 0,02 mg natriumia.

#### 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).

#### Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi 10 mg/5 mg depottabletti sisältää 0,04 mg natriumia.

#### 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).

#### Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi 20 mg/10 mg depottabletti sisältää 0,05 mg natriumia.

#### 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).

#### Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi 40 mg/20 mg depottabletti sisältää 0,06 mg natriumia.

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.

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, Oxycodone/Naloxone Stada -valmistetta tulee käyttää seuraavasti:

#### Aikuiset

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

Jos potilas käyttää jo entuudestaan opioideja, hoito voidaan aloittaa suuremmilla Oxycodone/Naloxone Stada -annoksilla potilaan aiemmasta opioidien käytöstä riippuen.

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

Oxycodone/Naloxone Stada -valmisteen maksimivuorokausiannos on 80 mg oksikodonihydrokloridia ja 40 mg naloksonihydrokloridia. 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 Oxycodone/Naloxone Stada -hoito lopetetaan kokonaan ja potilas siirtyy käyttämään toista opioidia, on oletettavissa, että suolen toiminta huononee.

Jotkut potilaat, jotka käyttävät Oxycodone/Naloxone Stada -hoitoa säännöllisesti, tarvitsevat lyhytvaikutteisia kipulääkkeitä varalääkkeeksi läpilyöntikivun hoitoon. Oxycodone/Naloxone Stada on depottabletti, joten se ei sovi läpilyöntikivun hoitoon. Läpilyöntikivun hoitoon käytettävän lisälääkkeen kerta-annoksen tulee olla kuudesosa vastaavasta oksikodonihydrokloridin vuorokausiannoksesta. Jos lisälääkettä tarvitaan yli kaksi kertaa vuorokaudessa, on

Oxycodone/Naloxone Stada -annosta yleensä lisättävä. Annosmuutos tulee toteuttaa 1–2 päivän välein kahdesti vuorokaudessa otettavalla 5 mg/2,5 mg tai 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 määrätyn annostuksen mukaisesti kahdesti vuorokaudessa vakioaikataulun mukaan. Valtaosalle potilaista sopii symmetrisen annostelu (sama annos aamuisin ja iltaisin) säännöllisesti (12 tunnin välein) otettuna. Jotkut potilaat saattavat kuitenkin hyötyä epäsymmetrisestä annostelusta, joka sovitetaan kyseisen potilaan kipuprofiilin mukaisesti potilaskohtaisen kiputilanteen mukaan. Yleisesti ottaen tulee käyttää pienintä analgeettisesti tehokasta annosta.

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

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

#### Iäkkäät potilaat

Kuten nuoremmillakin aikuisilla, annostus tulee sovittaa kivun 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 Oxycodone/Naloxone Stada -valmistetta 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 Oxycodone/Naloxone Stada -valmistetta 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.

Oxycodone/Naloxone Stada otetaan määrätyn annostuksen mukaan säännöllisesti, kahdesti vuorokaudessa.

Depottabletit voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

#### *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.

### 4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- mikä tahansa tilanne, jossa opioidien käyttö on vasta-aiheista
- vaikea hengityslama, johon liittyy hypoksia ja/tai hyperkapnia
- vaikea keuhkohtaumatauti
- Cor pulmonale
- vaikea astma
- muu kuin opioidien aiheuttama paralyttinen ileus
- keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

#### Hengityslama

Huomattavin opioidien liialliseen käyttöön liittyvä riski on hengityslama.

Varovaisuutta tulee noudattaa, jos Oxycodone/Naloxone Stada -valmistetta annetaan iäkkäille tai heikkokuntoisille potilaille tai potilaille, joilla on opioidien aiheuttama paralyttinen ileus, vaikea hengitystoiminnan heikkeneminen, myksedeema, hypotyreoosi, Addisonin tauti (lisämunuasikuoren 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, sekä potilailla, jotka käyttävät MAO:n estäjiä.

#### Maksan tai munuaisten vajaatoiminta

Varovaisuutta on noudatettava myös siinä tapauksessa, että Oxycodone/Naloxone Stada -valmistetta annetaan potilaille, joilla on lievä maksan tai munuaisten vajaatoiminta. Huolellinen kliininen seuranta on erityisen aiheellista, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta.

#### Ripuli

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

#### Pitkäaikaishoito

Jos potilas käyttää pitkäaikaista opioidihoitoa suuremmilla opioidiannoksilla, siirtyminen Oxycodone/Naloxone Stada -hoitoon voi aiheuttaa 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. Oxycodone/Naloxone Stada -valmisteen pitkäaikaiskäyttö voi aiheuttaa fyysistä riippuvuutta. Hoidon äkillisen lopettamisen jälkeen voi esiintyä vieroitusoireita. Jos Oxycodone/Naloxone Stada ei enää ole tarpeen, on vuorokausiannosta aiheellista pienentää vähitellen vieroitusoireiden välttämiseksi (ks. kohta 4.2).

#### Psyykkinen riippuvuus

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

#### *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).

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

Oxycodone/Naloxone Stada -valmistetta ei suositella käytettäväksi preoperatiivisesti eikä ensimmäisten 12–24 tunnin aikana leikkauksen jälkeen. Leikkauksen jälkeisen Oxycodone/Naloxone Stada -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 Oxycodone/Naloxone Stada -valmistetta, tulee ehdottomasti välttää.

Jos opioididiagonisteista (kuten heroiinista, morfiinista tai metadonista) riippuvainen henkilö väärinkäyttää Oxycodone/Naloxone Stada -valmistetta parenteraalisesti, nenään tai suun kautta, Oxycodone/Naloxone Stada aiheuttaa todennäköisesti voimakkaita vieroitusoireita – naloksonin opioidireseptoreihin kohdistuvien antagonististen vaikutusten vuoksi – tai pahentaa henkilöllä entuudestaan olevia vieroitusoireita (ks. kohta 4.9).

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

#### Sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien tai niiden kaltaisten lääkkeiden samanaikaiseen käyttöön liittyvä riski

Oxycodone/Naloxone Stada -valmisteen samanaikainen käyttö sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien tai niiden kaltaisten lääkkeiden kanssa saattaa aiheuttaa sedaatiota, hengityslamaa, kooman tai kuoleman. Näiden riskien vuoksi tällaisia sedatiivisiä lääkkeitä ei pidä määrätä samanaikaisesti muille kuin sellaisille potilaille, joille muut hoitovaihtoehdot eivät ole mahdollisia. Jos

Oxycodone/Naloxone Stada -valmistetta päätetään määrätä samanaikaisesti sedatiivisten lääkkeiden kanssa, on käytettävä pienintä tehokasta annosta ja hoidon on oltava kestoaltaan mahdollisimman lyhyt. Potilaita on seurattava tarkoin hengityslaman ja sedaation merkkien ja oireiden varalta. Tämän vuoksi on erittäin suotavaa, että potilaille ja heidän huoltajilleen kerrotaan tällaisista oireista (ks. kohta 4.5).

#### Endokriiniset vaikutukset

Opioidit kuten oksikodoni saattavat vaikuttaa hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisakseliin tai hypotalamus-aivolisäke-sukurauhasakseliin. Havaittuja muutoksia ovat mm. seerumin prolaktiinipitoisuuksien suureneminen ja plasman kortisoli- ja testosteronipitoisuuksien pieneneminen. Nämä hormonaaliset muutokset saattavat aiheuttaa kliinisiä oireita (ks. kohta 5.1).

#### Doping

Oxycodone/Naloxone Stada -valmisteen käyttö voi aiheuttaa positiivisen tuloksen dopingtestissä. Oxycodone/Naloxone Stada -valmisteen käyttö doping-tarkoituksessa voi vaarantaa käyttäjän terveyden.

#### 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**

Keskushermoston toimintaa lamaavat lääkkeet (esim. muut opioidit, rauhoittavat lääkkeet, unilääkkeet, masennuslääkkeet, fentiatsiinit, neuroleptit, antihistamiinit ja pahoinvointilääkkeet) saattavat voimistaa Oxycodone/Naloxone Stada -valmisteen keskushermostoa lamaavaa vaikutusta (esim. hengityslama).

Sedatiiviset lääkkeet kuten bentsodiatsepiinit tai niiden kaltaiset lääkkeet

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).

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), proteaasinestäjät (esim. ritonaviiri, indinaviiri, nelfinaviiri, sakinaviiri), simetidiini ja greippimehu saattavat pienentää oksikodonin puhdistumaa, mikä voi suurentaa oksikodonipitoisuuksia plasmassa. Oxycodone/Naloxone Stada -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 merkitsevää vaikutusta oksikodonin eliminaatioon, eikä se vaikuttanut myöskään oksikodonin farmakodynamiikkaan.

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

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, jäykkyys) ja/tai maha-suolikanavan oireet (esim. pahoinvointi, oksentelu, ripuli). Oksikodonin käytössä on noudatettava varovaisuutta, ja annostusta voi olla tarpeen pienentää näitä lääkkeitä käyttäville potilaille.

#### **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 synnyttäisten epämuodostumien riski olisi suurentunut. Naloksonin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole riittävästi kliinistä tietoa. Oxycodone/Naloxone Stada -valmisteen 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.

Oxycodone/Naloxone Stada -valmistetta 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, erittyykö naloksoni raintamaitoon. Oxycodone/Naloxone Stada -valmisteen käytön 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 Oxycodone/Naloxone Stada -annoksia.

Imetys on lopetettava Oxycodone/Naloxone Stada -hoidon ajaksi.

##### Hedelmällisyys

Hedelmällisyyttä koskevia tietoja ei ole.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Oxycodone/Naloxone Stada -valmisteella on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Tämä on erityisen todennäköistä Oxycodone/Naloxone Stada -hoidon alussa, annoksen suurentaminen tai lääkerotaation yhteydessä ja siinä tapauksessa, että Oxycodone/Naloxone Stada -valmistetta käytetään yhdessä muiden keskushermoston toimintaa lamaavien aineiden kanssa.

Kun potilas käyttää tiettyä vakaata annostusta, hoito ei välttämättä aiheuta rajoituksia. Tästä syystä potilaiden tulee neuvotella lääkärinsä kanssa siitä, onko ajaminen tai koneiden käyttö sallittua.

Jos Oxycodone/Naloxone Stada -hoitoa saavalla potilaalla esiintyy uneliaisuutta ja/tai äkillistä nukahtelua, häntä on kehoitettava 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 kahteen kappaleeseen: kivun hoito ja vaikuttavan aineen, oksikodonihydrokloridin, käyttö.

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

Elinjärjestelmä MedDRA	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Tuntematon
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys			
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	Ruokahalun heikkeneminen tai ruokahaluttomuus				
Psyykkiset häiriöt	Unettomuus	Levottomuus, ajattelun poikkeavuudet, ahdistuneisuus, sekavuus, masentuneisuus, hermostuneisuus			Euforia, aistiharhat, painajaiset
Hermosto	Huimaus, päänsärky, uneliaisuus	Kouristukset <sup>1</sup> tarkkaavuushäiriöt, puhehäiriöt, pyörtyminen, vapina			Parestesiat, sedaatio
Silmät		Näön			



<b>Elinjärjestelmä MedDRA</b>	<b>Yleiset</b>	<b>Melko harvinaiset</b>	<b>Harvinaiset</b>	<b>Hyvin harvinaiset</b>	<b>Tunte maton</b>
		heikkenemi- nen			
Kuulo ja tasapainoelin	Kiertohui- maus				
Sydän		Angina pectoris <sup>2</sup> , sydämenty- kytys	Takykardia		
Verisuonisto	Kuumat aallot	Verenpaineen aleneminen, verenpaineen suureneminen			
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Hengenah- distus, voimakas nuha, yskä	Haukottelu		Hengityslama
Ruoansulatuselimis- tö	Vatsakipu, ummetus, ripuli, suun kuivuminen, dyspepsia, oksentelu, pahoinvointi, ilmavaivat	Vatsan pullotus	Hampaiden häiriöt		Röyhtäily
Maksa ja sappi		Suurentuneet maksaent- syymiarvot, sappikivikoh- taus			
Iho ja ihonalainen kudos	Kutina, ihoreaktiot, voimakas hikoilu				
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihasspasmit, lihasten nykiminen, lihaskipu			
Munuaiset ja virtsatiet		Virtsaamis- pakko			Virtsaretentio
Sukupuolielimet ja rinnat					Erektiohäiriöt
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Asteniatilat, uupumus	Vieroitusoi- reet, rintakipu,			

Elinjärjestelmä MedDRA	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Tunte maton
		vilunväreet, huonovointisuus, kipu, ääreisosien turvotus			
Tutkimukset		Painon lasku	Painon nousu		
Vammat ja myrkytykset		Tapaturmavammat			

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

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

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

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

Elinjärjestelmä MedDRA	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Tunte maton
Infektiot			Herpes simplex		
Immuunijärjestelmä					Anafylaktiset reaktiot
Aineenvaihdunta		Nestehukka	Ruokahalun voimistuminen		
Psykkiset häiriöt	Mielialan ja persoonallisuuden muutokset, aktiivisuuden väheneminen, psykomotorinen yliaktiivisuus	Agitaatio, havaintokyvyn häiriöt (esim. derealisaatio), sukupuoli-vietin heikkeneminen, lääkeriippuvuus			
Hermosto		Keskittymiskyvyn heikkeneminen, migreeni, makuaistin häiriöt, hypertonia, tahattomat lihassupistuk-			

		set, hypotesia, koordinaatio- häiriöt			
Kuulo ja tasapainoelin		Kuulon heikkenemi- nen			
Verisuonisto		Vasodilataa- tio			
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Dysfonia			
Ruoansulatuselimi- stö	Nikotus	Nielemisvai- keudet, ileus, suun haavaumat, stomatiitti	Meleena, verenvuoto ikenistä		
Maksa ja sappi					Kolestaasi
Iho ja ihonalainen kudos		Ihon kuivuminen	Nokkosihot- tuma		
Munuaiset ja virtsatiet	Dysuria				
Sukupuolielimet ja rinnat		<u>Hypogona-</u> <u>dismi</u>			Amenorrea
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Turvotus, jano, toleranssi			<u>Vastasynty-</u> <u>neen</u> <u>vieroitusoire-</u> <u>yhtymä</u>

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Lääkalan 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 (opioidiantagonisti) johtuvia oireita.

Oksikodoniyliannostuksen oireita ovat mustuaisten pieneneminen, hengityslama, uneliaisuus, joka etenee stuporiksi, luustolihasjen velttous, bradykardia ja hypotensio. Vaikeammassa tapauksissa

saattaa esiintyä koomaa, ei-sydänperäistä keuhkopöhöä ja verenkiertovajasta, ja tilanne saattaa johtaa kuolemaan.

Pelkän naloksonyliannostuksen aiheuttamat oireet ovat epätodennäköisiä.

#### *Myrkytyksen hoito*

Naloksonyliannostuksen aiheuttamat oireet on hoidettava oireenmukaisesti tarkoin valvotuissa olosuhteissa.

Oksikodoniyliannostukseen viittaavat kliiniset oireet voidaan hoitaa antamalla potilaalle opioidiantagonisteja (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.

Mahahuuhtelua 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*

Oksikodonilla ja naloksonilla on affiniteettia aivojen, selkäytimen ja muiden elinten (esim. suoliston) kappa-, myy- ja deltaopioidireseptoreihin. Oksikodoni toimii näissä reseptoreissa opioidiagonistina ja sitoutuu keskushermoston endogeenisiin opioidireseptoreihin. Naloksoni taas on puhdas antagonistit, joka vaikuttaa kaikentyypisiin 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 oksikodonin opioidireseptori-välitteisiä vaikutuksia suolistossa, joten se vähentää opioidihoidoille tyypillisiä suolen toimintahäiriöitä.

#### *Kliininen teho ja turvallisuus*

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

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

#### **Analgesia**

12 viikon pituiseen 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 % oksikodoniryhmässä,  $p < 0,0001$ ). Samankaltaisia tuloksia saatiin tutkimuksista, jossa 265 ei-syöpäpotilasta sai päivittäin koko oksikodonia/naloksonihoitoa annoksella 60 mg/30 mg–80 mg/40 mg tai pelkkää oksikodonihydrokloridia samanlaisina annoksina.

## 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 farmakodynamiikkaan. Metaboliittien vaikutus farmakodynaamiseen kokonaisvaikutukseen on merkityksetön.

#### *Eliminaatio*

Oksikodoni ja sen metaboliitit erittyvät sekä virtsaan että ulosteen.

### Naloksonihydrokloridi

#### *Imeytyminen*

Suun kautta otetun naloksonin systeemisen 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- $\beta$ -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 merkitsevänä, 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 merkitseviä yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa.

### Iäkkäät potilaat

#### *Oksikodoni*

Oksikodonin  $AUC_T$ -arvot suurenevät iäkkäillä potilailla keskimäärin 118-prosenttiseksi (90 % CI:103, 135) verrattuna nuorempiin vapaaehtoisiin. 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 vapaaehtoisiin. 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 vapaaehtoisiin. 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  $AUG_{NF}$ -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 vapaaehtoisiin. 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 vapaaehtoisiin. Oksikodonin  $t_{1/2}$ -ajat pitenevät 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 vapaaehtoisiin.

#### *Naloksoni*

Naloksonin  $AUG_1$ -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 vapaaehtoisiin. 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 vapaaehtoisiin. 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-prosenttisiksi (90 % CI: 71, 222) vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin. Naloksoni-3-glukuronidin  $C_{max}$ -arvot suurenevät keskimäärin 141-prosenttisiksi (90 % CI: 100, 197) lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla ja 118-prosenttisiksi (90 % CI: 84, 166) keskivaikkeen maksan vajaatoiminnan yhteydessä ja pienenevät 98-prosenttisiksi (90 % CI: 70, 137) vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin. Naloksoni-3-glukuronidin  $t_{1/2}$ -ajat pitenevät keskimäärin 117-prosenttisiksi (90 % CI: 72, 161) lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla ja lyhenevät 77-prosenttisiksi (90 % CI: 32, 121) keskivaikkeen maksan vajaatoiminnan yhteydessä ja 94-prosenttisiksi (90 % CI: 49, 138) vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin.

#### Munuaisten vajaatoimintapotilaat

##### Oksikodoni

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

##### *Naloksoni*

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

##### *Naloksoni-3-glukuronidi*

Naloksoni-3-glukuronidin  $AUG_{inr}$ -arvot suurenevät keskimäärin 220-prosenttisiksi (90 % CI: 148, 327), lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla, 370-prosenttisiksi (90 % CI: 249, 550) keskivaikkeen munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä ja 525-prosenttisiksi (90 % CI: 354, 781) vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin. Naloksoni-3-glukuronidin  $C_{max}$ -arvot suurenevät keskimäärin 148-prosenttisiksi (90 % CI: 110, 197) lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla ja 202-prosenttisiksi (90 % CI: 151, 271) keskivaikkeen munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä ja 239-prosenttisiksi (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 -deppotabletteja 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 -valmisteen väärinkäytöllä ei saavuteta haluttua vaikutusta. Oksikodoniriippuvaisilla rotilla oksikodonihydrokloridi/naloksonihydrokloridi -valmisteen 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 sikiöitä 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

Polyvinyylisetaatti

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 pakkaus koot**

Lapsiturvallinen alumiini/PVC/PE/PVDC-läpipainopakkaus

### Pakkaus koot

28, 56, 60, 98 depottablettia

Kaikkia pakkaus kokoja 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**

23.06.2020

## 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).

#### Hjälpämne med känd effekt:

Varje 5 mg/2,5 mg depottablett innehåller 0,02 mg natrium.

#### 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).

#### Hjälpämne med känd effekt:

Varje 10 mg/5 mg depottablett innehåller 0,04 mg natrium.

#### 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).

#### Hjälpämne med känd effekt:

Varje 20 mg/10 mg depottablett innehåller 0,05 mg natrium.

#### 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).

#### Hjälpämne med känd effekt:

Varje 40 mg/20 mg depottablett innehåller 0,06 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

#### 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.

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 Oxycodone/Naloxone Stada administreras enligt följande:

#### Vuxna

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

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

Oxycodone/Naloxone Stada 5 mg/2,5 mg är ämnad för dositering vid behandlingsstart och vid individuell dosjustering.

Den högsta dagliga dosen för Oxycodone/Naloxone Stada är 80 mg oxikodonhydroklorid och 40 mg naloxonhydroklorid. Patienter som behöver högre doser av Oxycodone/Naloxone Stada 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 Oxycodone/Naloxone Stada-behandling på grund av byte till annan opioid kan man förvänta sig en försämring i tarmfunktionen.

Vissa patienter som tar Oxycodone/Naloxone Stada enligt ett regelbundet tidsschema kan behöva analgetika med omedelbar frisättning som akutmedicin vid smärtgenombrott.

Oxycodone/Naloxone Stada är en depottablett och därför inte avsedd för behandling av

smärtgenombrott. Vid behandling av smärtgenombrott ska en enskild dos akutmedicin ges, motsvarande ungefär en sjättedel av den dagliga dosen av oxikodonhydroklorid. Om det behövs mer än två ”akutinsatser” per dag är detta normalt en indikation på att dosen av Oxycodone/Naloxone Stada 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.

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

#### Äldre patienter

Precis som för yngre vuxna ska doseringen anpassas till smärtintensiteten 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 Oxycodone/Naloxone Stada till patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4).

Oxycodone/Naloxone Stada är kontraindicerat för patienter med måttligt eller allvarligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

#### 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 Oxycodone/Naloxone Stada 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.

#### Administreringsätt

##### Oral användning

Oxycodone/Naloxone Stada ges i bestämd dos två gånger dagligen vid regelbundna tider. Depottabletterna kan tas med eller utan mat.

##### *Oxycodone/Naloxone Stada 5 mg/2,5 mg*

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

#### 4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- varje situation för vilken opioider är kontraindicerade
- allvarlig andningsdepression med hypoxi och/eller hyperkapni
- allvarlig kronisk obstruktiv lungsjukdom
- Cor pulmonale
- allvarlig bronkialastma
- icke-opioidinducerad paralytisk ileus
- måttligt till allvarligt nedsatt leverfunktion

#### 4.4 Varningar och försiktighet

##### Andningsdepression

Den största risken med opioider i för stora mängder är andningsdepression. Försiktighet måste iaktas vid administrering av Oxycodone/Naloxone Stada till äldre eller svaga patienter, patienter med opioidinducerad paralytisk ileus, patienter som uppvisar allvarligt nedsatt lungfunktion, myxödem, hypotyroidism, Addisons sjukdom (binjurebarkinsufficiens), toxisk psykos, kolelitiasis, prostatahypertrofi, alkoholism, delirium tremens, pankreatit, hypotension, hypertension, redan existerande kardiovaskulära sjukdomar, skallskada (på grund av risken för ökat intrakraniellt tryck), epilepsisjukdom eller predisposition för krampanfall eller patienter som tar MAO-hämmare.

##### Nedsatt lever- eller njurfunktion

Försiktighet måste också iaktas när Oxycodone/Naloxone Stada 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 med höga doser opioider 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 Oxycodone/Naloxone Stada kan leda till fysiskt beroende. Abstinenssymtom kan uppträda vid ett abrupt avbrott av behandlingen. Om behandling med Oxycodone/Naloxone Stada inte längre behövs rekommenderas att den dagliga dosen minskas successivt för att undvika abstinenssymtom.

##### Psykologiskt beroende

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

*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).

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.

#### Pediatrisk 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 karcinomas eller med sub-occlusivt syndrom vid avancerad cancer i mag-tarmkanalen eller pelvis. På grund av detta rekommenderas ej Oxycodone/Naloxone Stada till denna patientgrupp.

#### Kirurgi

Oxycodone/Naloxone Stada 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 Oxycodone/Naloxone Stada kan påbörjas på en noggrann risk/nytta-bedömning för varje enskild patient.

#### Missbruk

Drogmissbrukare avråds bestämt från att missbruka Oxycodone/Naloxone Stada.

Om det missbrukas parenteralt, intranasalt eller oralt av individer som är beroende av opioidagonister, såsom heroin, morfin eller metadon, förväntas Oxycodone/Naloxone Stada 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.

#### Risker med samtidig användning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel

Samtidig användning av Oxycodone/Naloxone Stada och sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel kan leda till sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker förbehålls samtidig förskrivning av dessa sedativa läkemedel till patienter för vilka andra behandlingsalternativ inte är möjliga. Om det beslutas att förskriva Oxycodone/Naloxone Stada samtidigt med sedativa läkemedel, ska lägsta effektiva dos användas och behandlingstiden ska vara så kort som möjligt.

Patienterna ska följas noga avseende tecken och symtom på andningsdepression och sedering. I detta avseende är det starkt rekommenderat att informera patienten och dess vårdgivare om att vara uppmärksamma på dessa symtom (se avsnitt 4.5).

#### 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 (se avsnitt 5.1)

#### Dopning

Användningen av Oxycodone/Naloxone Stada kan leda till positiva resultat vid dopningskontroller. Användning av Oxycodone/Naloxone Stada som dopningsmedel kan utgöra en hälsorisk.

#### Hjälpämnen

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

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

Substanser som har en CNS-depressiv effekt (t.ex. andra opioider, sedativa, hypnotika, antidepressiva medel, fentiaziner, neuroleptika, antihistaminer och antiemetika) kan öka den CNS-depressiva effekten (t.ex. andningsdepression) av Oxycodone/Naloxone Stada.

Sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel  
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).

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-antisvampmedel (t.ex. ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, 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 Oxycodone/Naloxone Stada dosen vara lämplig och retitrering nödvändigt.

CYP3A4 inducerare, såsom rifampicin, karbamazepin, fenytoin och johannesört kan inducera metabolismen av oxikodon och orsaka ett ökat clearance av läkemedlet vilket leder till en minskning av oxikodons plasmakoncentration. Därför bör försiktighet iaktas och ytterligare titrering kan behövas för att uppnå symtomkontroll.

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

*In vitro*-metabolismstudier tyder på att inga kliniskt relevanta interaktioner kan förväntas



mellan oxikodon och naloxon. Sannolikheten för kliniskt relevanta interaktioner mellan paracetamol, acetylsalicylsyra eller naltrexon och kombinationen av oxikodon och naloxon i terapeutiska koncentrationer är minimal.

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.

#### **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 Oxycodone/Naloxone Stada 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). Djurstudier 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.

Oxycodone/Naloxone Stada 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 oxikodon/naloxon är emellertid mycket låga (se avsnitt 5.2).

Risk för det ammande barnet kan inte uteslutas framför allt efter intag av upprepade doser Oxycodone/Naloxone Stada 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 med Oxycodone/Naloxone Stada, efter en dosökning eller vid byte från annan opioid behandling och om Oxycodone/Naloxone Stada 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 4.5 och 4.7).

#### 4.8 Biverkningar

Biverkningarna presenteras nedan i två avsnitt: behandling av smärta och den aktiva substansen oxikodonhydroklorid.

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

System organ class MedDRA	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Inge känd frekvens
<i>Immunsystemet</i>		Överkänslighet			
<i>Metabolism och nutrition</i>	Minskad aptit till aptitförlust				
<i>Psykiska störningar</i>	Sömlöshet	Rastlöshet Onormalt tänkande, Oro Förvirring Depression Nervositet			Eufori Hallucination Mardrömmar
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Yrsel Huvudvärk Somnolens	Krampanfall <sup>1</sup> Uppmärksamhets- störning Talstörningar Synkope Tremor			Parestesier Slöhet
<i>Ögon</i>		Synskada			
<i>Öron och balansorgan</i>	Vertigo				
<i>Hjärtat</i>		Angina pectoris <sup>2</sup> Palpitationer	Takykardi		
<i>Blodkärl</i>	Blodvallning	Blodtrycksfall Blodtrycks- ökning			
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>		Dyspné Rinorré Hosta	Gäsp- ningar		Andnings- depression
<i>Magtarmkanalen</i>	Buksmärtor Förstoppning Diarré Muntorrhet Dyspepsi	Abdominell distension	Tand- problem		Eruktion
System organ class MedDRA	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Inge känd frekvens

	Kräkning Illamående Flatulens				
<b>Lever och gallvägar</b>		Förhöjda leverenzymmer Gallkolik			
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	Pruritus Hud-reaktioner Hyperhidros				
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>		Muskelspasmer Muskel- ryckningar Myalgi			
<b>Njur- och urinvägsstörningar</b>		Urinträngningar			Urinretention
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>					Erektions- störningar
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	Asteniska besvär Trötthet	Abstinens- syndrom Bröstmärta Frossa Olustkänsla Smärta Perifert ödem,			
<b>Undersökningar</b>		Viktminskning	Vikt- ökning		
<b>Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer</b>		Olycks-relaterade skador			

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

<sup>2</sup> särskilt hos patienter som tidigare har lidit av kranskärlssjukdom

### 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.

System organ class MedDRA	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Inge känd frekvens
<b>Infektioner och infestationer</b>			Herpes simplex		
<b>Immunsystemet</b>					Anafylaktisk reaktion
<b>Metabolism och nutrition</b>		Dehydrering	Ökad aptit		
<b>Psykiska störningar</b>	Humör- och personlighets- förändringar Minskad aktivitet Psyko-motorisk hyperaktivitet	Upprördhet Perceptions- störningar (t.ex. overklighetskänsla) Minskad libido Läkemedels-beroende			
System organ class MedDRA	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Inge känd frekvens

<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>		Nedsatt koncentrationsförmåga Migrän Dysgeusi Hypertoni Ofrivilliga muskelsammandragningar Hypestesi Onormal koordination			
<b>Öron och balansorgan</b>		Hörselnedsättning			
<b>Blodkärl</b>		Vasodilatation			
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>		Dysfoni			
<b>Magtarmkanalen</b>	Hicka	Dysfagi Ileus Munsår Stomatit	Melena, blödande tandkött		
<b>Lever och gallvägar</b>					Kolestas
<b>Hud och subkutan vävnad</b>		Torr hud	Urtikaria		
<b>Njur- och urinvägsstörningar</b>	Dysuri				
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>		hypogonadism			Amenorré
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>		Ödem Törst Läkemedelstolerans			Neonatalt abstinenssyndrom

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
Biverkningsregistret  
PB 55  
00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

### *Symtom vid intoxikation*

Beroende på patientens historik kan en överdos 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, slapphet i skelettmuskulaturen, bradykardi samt hypotension. Koma, icke-kardiogent lungödem och cirkulationssvikt kan inträffa i allvarligare fall och kan ha dödlig utgång.

Symtom på enbart en överdosering med naloxon är osannolik.

### *Behandling av intoxikation*

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

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

Ventrikelsköljning kan övervägas.

Understödjande åtgärder (konstgjord andning, syretillförsel, vasopressorer och vätskeinfusioner) bör vid behov vidtas för att behandla den cirkulationschock som hör samman med en överdosering.

Hjärtstillestånd eller arytmier kan kräva hjärtmassage eller defibrillering. Konstgjord andning ska ges om det behövs. Vätske- och elektrolytmetabolismen ska upprätthållas.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Nervsystem, Analgetika; Opioider; Naturliga opiumalkaloider ATC-kod; N02AA55

#### Verkningsmekanism

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

#### Farmakodynamisk effekt

Till följd av den uttalade första-passage-metabolismen, är naloxons biotillgänglighet vid oral administrering <3 %. Av detta skäl är en kliniskt relevant systemisk effekt osannolik. På grund av naloxons lokalt konkurrerande antagonism mot den opioidreceptormedierade oxikodoneffekten i tarmen, minskar naloxon de störningar på tarmfunktionen som är typiska för opioidbehandling.

#### Klinisk effekt och säkerhet

Opioider kan påverka hypotalamus-hypofys-binjure- eller hypotalamus-hypofys-gonad-axeln. Exempel på förändringar som har observerats är en ökning av prolaktin i serum och en minskad halt kortisol och testosteron i plasma. Kliniska symtom kan uppträda på grund av dessa hormonförändringar.

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/naloxonhydroklorid på 60 mg/30 mg upp till 80 mg/40 mg jämfördes med motsvarande doser oxikodonhydroklorid i monoterapi.

## 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 råttmödrar (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 Mikrokrystallin  
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

ol 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  
ol 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

Barnskyddande Aluminium/PVC/PE/PVDC  
blisterförpackningar.

### Förpackningsstorlekar

28, 56, 60, 98 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**

23.06.2020