

## Oxycodone/Naloxone G.L.

### Nordic Drugs

Depottablett 10 mg/5 mg

(Tillhandahålls för närvarande ej)



Beroendeframkallande medel.

Iakttag största försiktighet vid förskrivning av detta läkemedel.

### Aktiva substanser:

Naloxon

Oxikodon

### ATC-kod:

N02AA55

Läkemedel från Nordic Drugs omfattas av Läkemedelsförsäkringen

.

Texten nedan gäller för:

**Oxycodone/Naloxone G.L.** depottablett 10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg, 30 mg/15 mg, 40 mg/20 mg och 5 mg/2,5 mg

**FASS-text:** *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

*Texten är baserad på produktresumé: 2019-02-12.*

## Indikationer

Svår smärta som endast kan hanteras tillräckligt med opioidanalgetika.

Opioidantagonisten naloxon har tillsatts för att motverka opioidinducerad förstoppning genom att blockera oxikodons verkan vid opioidreceptorer lokalt i tarmen.

Oxycodone/Naloxone G.L. är avsett för vuxna.

## **Kontraindikationer**

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

## **Dosering**

Dosering

För doser som inte är realiserbara/praktiska med denna styrka finns andra styrkor av läkemedlet.

### *Smärtlindring*

Den analgetiska effekten av Oxycodone/Naloxone G.L. motsvarar depotberedningar av oxikodonhydroklorid.

Dosen bör justeras efter smärtans intensitet och den enskilda patientens känslighet.

## Vuxna

Vanlig startdos för en opioidnaiv patient är 10 mg/5 mg oxikodonhydroklorid/naloxonhydroklorid med 12 timmars intervall.

Hos patienter som redan behandlas med opioider kan högre doser av Oxycodone/Naloxone G.L. sättas in, beroende på patientens tidigare erfarenhet av opioider.

Oxycodone/Naloxone G.L. 5 mg/2,5 mg är avsedd för dositering vid insättande av opioidbehandling samt individuell dosjustering.

Högsta dagliga dos Oxycodone/Naloxone G.L. är 160 mg oxikodonhydroklorid och 80 mg naloxonhydroklorid. Den högsta dagliga dosen är reserverad för patienter som tidigare fått underhållsbehandling med en stabil daglig dos Oxycodone/Naloxone G.L. och som behöver en ökad dos.

För patienter som kräver högre doser av Oxycodone/Naloxone G.L. bör administrering av kompletterande oxikodonhydroklorid i depotform vid samma tidsintervall övervägas, med hänsyn till den högsta dagliga dosen på 400 mg oxikodonhydroklorid i depotform. Vid kompletterande doser med oxikodonhydroklorid kan den fördelaktiga effekten av naloxonhydroklorid på tarmfunktionen försämrats.

Vissa patienter som tar Oxycodone/Naloxone G.L. enligt ett regelbundet tidsschema kräver analgetika med omedelbar frisättning som "akutläkemedel" för genombrottssmärta. Oxycodone/Naloxone G.L. är en depotberedning och är således inte avsett som behandling för genombrottssmärta. För behandling av genombrottssmärta ska en enskild dos "akutläkemedel" motsvara

ungefär en sjättedel av motsvarande daglig dos av oxikodonhydroklorid. Behov av fler än två "akutinsatser" per dag är vanligtvis en indikation på att dosen av Oxycodone/Naloxone G.L. behöver justeras uppåt. Denna justering bör göras varje till varannan dag i steg om 5 mg/2,5 mg två gånger dagligen eller vid behov 10 mg/5 mg oxikodonhydroklorid/naloxonhydroklorid tills en stabil dos uppnåtts. Målet är att fastställa en patientspecifik dos två gånger dagligen som upprätthåller adekvat smärtlindring och att använda så lite "akutläkemedel" som möjligt under den tid smärtbehandling är nödvändig.

Oxycodone/Naloxone G.L. tas med fastställd dos två gånger dagligen enligt ett fast tidsschema. Medan symmetrisk administrering (samma dos morgon och kväll) enligt ett fast tidsschema (var 12:e timme) är lämplig för de flesta patienter kan vissa patienter, beroende på den individuella situationen med smärta, dra nytta av en asymmetrisk dosering anpassad till deras smärtmönster. I allmänhet ska den lägsta effektiva analgetiska dosen väljas.

Vid behandling av icke-malign smärta är dagliga doser på upp till 40 mg/20 mg oxikodonhydroklorid/naloxonhydroklorid i allmänhet tillräckligt, dock kan högre doser vara nödvändiga.

#### Behandlingstid

Oxycodone/Naloxone G.L. ska inte administreras under längre tid än absolut nödvändigt. Om långtidsbehandling är nödvändig med tanke på sjukdomens karaktär och svårighetsgrad, krävs noggrann och regelbunden uppföljning för att fastställa om och i vilken grad vidare behandling är nödvändig.

När patienten inte längre har behov av opioidbehandlingen rekommenderas gradvis minskning av dosen (se avsnitt Varningar och försiktighet).

## Särskilda populationer

### *Äldre patienter*

Liksom hos yngre vuxna bör dosen justeras efter smärtans intensitet och den enskilda patientens känslighet.

### *Nedsatt leverfunktion*

En klinisk studie har visat att plasmakoncentrationerna av både oxikodon och naloxon är förhöjda hos patienter med nedsatt leverfunktion. Koncentrationerna av naloxon påverkades i högre grad än oxikodon (se avsnitt Farmakokinetik). Den kliniska betydelsen av en relativt hög exponering för naloxon hos patienter med nedsatt leverfunktion är ännu inte känd.

Försiktighet måste iakttas vid administrering av Oxycodone/Naloxone G.L. till patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt Varningar och försiktighet). Likaledes krävs särskild uppmärksamhet för patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion vid övervägande av dosökning.

Oxycodone/Naloxone G.L. är kontraindicerat till patienter med måttligt till gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt Kontraindikationer).

### *Nedsatt njurfunktion*

En klinisk studie har visat att plasmakoncentrationerna av både oxikodon och naloxon är förhöjda hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt Farmakokinetik). Koncentrationerna av naloxon påverkades i högre grad än oxikodon. Den kliniska

betydelsen av en relativt hög exponering för naloxon hos patienter med nedsatt njurfunktion är ännu inte känd. Försiktighet bör iakttas vid administrering av Oxycodone/Naloxone G.L. till patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt Varningar och försiktighet) och i synnerhet vid övervägande av dosökning.

### *Pediatrik population*

Säkerhet och effekt för Oxycodone/Naloxone G.L. för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

### Administreringsätt

För oral användning.

Oxycodone/Naloxone G.L. tas med fastställd dos två gånger dagligen enligt ett fast tidsschema.

Depottabletterna kan tas med eller utan föda tillsammans med tillräckligt med vätska. Oxycodone/Naloxone G.L. måste sväljas hela och får inte delas, brytas, tuggas eller krossas.

## **Varningar och försiktighet**

### Andningsdepression

Den största risken med för stora mängder opioider är andningsdepression.

Försiktighet måste iakttas vid administrering av Oxycodone/Naloxone G.L. till äldre eller försvagade patienter, patienter med opioidinducerad paralytisk ileus, patienter med gravt nedsatt lungfunktion, patienter med sömnapné, myxödem, hypotyreos, Addisons sjukdom (binjurebarksvikt), toxisk psykos, kolelitis, prostatahypertrofi, alkoholism, delirium tremens,

pankreatit, hypotoni, hypertoni, preexisterande hjärt-kärlsjukdomar, skallskada (på grund av risken för förhöjt intrakraniellt tryck), epilepsisjukdom eller krampbenägenhet, eller patienter som behandlas med MAO-hämmare.

*Risker med samtidig användning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel:*

Samtidig användning av Oxycodone/Naloxone G.L. 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 G.L. 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 Interaktioner).

Nedsatt lever- eller njurfunktion

Försiktighet måste även iakttas vid administrering av Oxycodone/Naloxone G.L. till patienter med lindrigt nedsatt lever- eller njurfunktion. Noggrann medicinsk uppföljning är särskilt nödvändigt för patienter med gravt nedsatt njurfunktion.

Diarré

Diarré kan anses vara en möjlig effekt av naloxon.

## Långtidsbehandling

Hos patienter som står på långtidsbehandling med höga doser opioider kan byte till Oxycodone/Naloxone G.L. initialt framkalla utsättningsssymtom. Sådana patienter kan kräva särskild uppmärksamhet.

Oxycodone/Naloxone G.L. är inte lämpligt för behandling av utsättningsssymtom.

Under långvarig administrering kan patienten utveckla tolerans mot läkemedlet och kräva högre doser för att bibehålla den önskade effekten. Kronisk administrering av Oxycodone/Naloxone G.L. kan leda till fysiskt beroende. Utsättningsssymtom kan uppstå vid plötsligt utsättande av behandlingen. Om behandling med Oxycodone/Naloxone G.L. inte längre är nödvändig, rekommenderas gradvis minskning av den dagliga dosen för att förhindra framkallande av utsättningsyndrom (se avsnitt Doserings).

## Psykologiskt beroende (missbruk)

Det finns en risk för utveckling av psykologiskt beroende (missbruk) av opioidanalgetika, inklusive Oxycodone/Naloxone G.L.. Oxycodone/Naloxone G.L. ska användas med särskild försiktighet hos patienter med alkohol- och drogmissbruk i anamnesen. Oxikodon enbart har en missbruksprofil som liknar den hos andra starka opioidagonister.

Patienter som drabbats av somnolens och/eller episoder av plötsligt insomnande måste avstå från framförande av fordon eller användning av maskiner. Dessutom kan en dosminskning eller



utsättande av behandling övervägas. På grund av risken för additiva effekter rekommenderas försiktighet då patienter behandlas med andra sederande läkemedel i kombination med Oxycodone/Naloxone G.L. (se avsnitt Interaktioner och Trafik).

### Alkohol

Samtidigt bruk av alkohol och Oxycodone/Naloxone G.L. kan öka oönskade effekter av Oxycodone/Naloxone G.L. och ska därför undvikas.

### Cancer

Inga kliniska data finns tillgängliga för cancerpatienter med peritoneal karcinomatosis eller begynnande tarmobstruktion vid avancerade stadier av cancer i magtarmkanalen eller pelvis. Således rekommenderas inte användning av Oxycodone/Naloxone G.L. till denna population.

### Kirurgi

Oxycodone/Naloxone G.L. rekommenderas inte för preoperativt bruk eller inom de första 12 till 24 timmarna postoperativt. Beroende på typ och omfattning av kirurgi, vald anestesiprocedur, annan samtidig behandling och patientens individuella tillstånd, är exakt tidpunkt för insättande av postoperativ behandling med Oxycodone/Naloxone G.L. beroende av en noggrann bedömning av nytta-risk för varje enskild patient.

### Försiktighetsåtgärder för korrekt användning

För att inte försämra tablettens depotegenskaper måste de tas hela och får inte delas, brytas, tuggas eller krossas. Om depottabletterna delas, bryts, tuggas eller krossas för intag leder detta till en snabbare frisättning av de aktiva substanserna och

absorption av en möjlig livshotande dos av oxikodon (se avsnitt Överdoserings).

### Missbruk

Drogmissbrukare avråds bestämt från att missbruka Oxycodone/Naloxone G.L. Vid parenteralt, intranasalt eller oralt missbruk av personer som är beroende av opioidagonister, såsom heroin, morfin eller metadon, förväntas Oxycodone/Naloxone G.L. ge markanta utsättningssymtom – på grund av naloxons egenskaper som opioidreceptorantagonist – eller förstärka existerande utsättningssymtom (se avsnitt Överdoserings).

Oxycodone/Naloxone G.L. består av en tvåpolymermatris och är endast avsett för oral användning. Missbruk med parenterala injektioner av depottablettens beståndsdelar (särskilt talk) kan förväntas resultera i lokal vävnadsnekros och lunggranulom eller leda till andra allvarliga, potentiellt livshotande oönskade effekter. Depottablettens tomma matris kan synas i avföringen.

*Oxycodone/Naloxone G.L. 5 mg/2,5 mg och 10 mg/5 mg*

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av de sällsynta ärftliga tillstånden galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption ska inte ta Oxycodone/Naloxone G.L.

### Pediatrik population

Inga studier har utförts gällande säkerhet och effekt för oxikodonhydroklorid/naloxonhydroklorid för barn och ungdomar under 18 år. Därför rekommenderas inte användning av Oxycodone/Naloxone G.L. till barn och ungdomar under 18 år.

## Interaktioner

Substanser med CNS-depressiv effekt (t.ex. andra opioider, sedativa, hypnotika, antidepressiva, fentiaziner, neuroleptika, antihistaminer och antiemetika) kan förstärka den CNS-depressiva effekten (t.ex. andningsdepression) hos Oxycodone/Naloxone G.L.

*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 Varningar och försiktighet).

Alkohol kan förstärka de farmakodynamiska effekterna av Oxycodone/Naloxone G.L. och samtidig användning ska undvikas.

Kliniskt relevanta förändringar i International Normalized Ratio (INR eller Quick-värde) i båda riktningar har observerats hos individer vid samtidig användning av oxikodon och kumarinantikoagulantia.

Oxikodon metaboliseras främst via CYP3A4 och delvis via CYP2D6 (se avsnitt Farmakokinetik). Dessa metaboliska banors aktivitet kan hämmas eller induceras av olika samtidigt administrerade läkemedel eller kosttillskott. Doserna av Oxycodone/Naloxone G.L. kan behöva justeras i enlighet därmed.

CYP3A4-hämmare såsom makrolidantibiotika (t.ex. klaritromycin, erytromycin, telitromycin), azoleantimykotika (t.ex. ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, posakonazol), proteashämmare (t.ex. ritonavir, indinavir, nelfinavir, sakvinavir), cimetidin och grapefruktjuice kan orsaka minskad oxikodonclearance som kan

leda till en ökning i plasmakoncentrationerna av oxikodon. Det kan vara nödvändigt med en dosminskning av Oxycodone/Naloxone G.L. och efterföljande återtitrering.

CYP3A4-inducerare såsom rifampicin, karbamazepin, fenytoin och johannesört kan inducera metabolismen av oxikodon och orsaka ökad clearance av läkemedlet, vilket resulterar i en minskning i plasmakoncentrationerna av oxikodon. Försiktighet rekommenderas och ytterligare titrering kan vara nödvändig för att uppnå en adekvat nivå av symtomkontroll.

Teoretiskt sett kan läkemedel som hämmar CYP2D6-aktivitet, såsom paroxetin, fluoxetin och kinidin, orsaka minskad oxikodonclearance som kan leda till en ökning i plasmakoncentrationerna av oxikodon. Samtidig administrering med CYP2D6-hämmare hade en obetydlig effekt på elimineringen av oxikodon och hade ingen effekt på oxikodons farmakodynamiska effekter.

Studier på metabolism *in vitro* tyder på att inga kliniskt relevanta interaktioner mellan oxikodon och naloxon är att förvänta.

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

## **Graviditet**

Inga data finns tillgängliga gällande användning av oxikodonhydroklorid/naloxonhydroklorid hos gravida kvinnor och under förlossning. Begränsade data gällande användning av oxikodon under graviditet hos människa visar inte någon evidens

för en ökad risk för medfödda missbildningar. Det finns inte tillräckliga kliniska data om exponering för naloxon under graviditet. Den systemiska exponeringen av naloxon för kvinnor efter användning av Oxycodone/Naloxone G.L. är dock relativt låg (se avsnitt Farmakokinetik). Både oxikodon och naloxon passerar över till placenta. Inga djurstudier har utförts med oxikodon och naloxon i kombination (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Djurstudier med oxikodon eller naloxon administrerat som enskilt läkemedel har inte visat på några teratogena eller embryotoxiska effekter.

Långvarig administrering av oxikodon under graviditet kan leda till utsättningsymtom hos det nyfödda barnet. Vid administrering under förlossning kan oxikodon framkalla andningsdepression hos det nyfödda barnet.

Oxycodone/Naloxone G.L. ska endast användas under graviditet om nyttan överväger möjliga risker för det ofödda eller nyfödda barnet.

## **Amning**

Oxikodon passerar över till bröstmjolk. Ett förhållande för mjölk-plasmakoncentration på 3,4:1 uppmättes och effekter av oxikodon hos det ammade barnet är därför möjlig. Det är inte känt om även naloxon passerar över till bröstmjolk. Efter användning av Oxycodone/Naloxone G.L. är dock de systemiska nivåerna av naloxon mycket låga (se avsnitt Farmakokinetik).

En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas, särskilt efter att den ammande modern intagit flera doser av Oxycodone/Naloxone G.L..

Amning ska avbrytas under behandling med Oxycodone/Naloxone G.L.

## Fertilitet

Inga data finns tillgängliga gällande fertilitet.

## Trafik

Oxycodone/Naloxone G.L. har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Detta är särskilt sannolikt i början av behandlingen med Oxycodone/Naloxone G.L., efter dosökning eller byte av läkemedel samt om Oxycodone/Naloxone G.L. kombineras med andra CNS-depressiva läkemedel. Patienter som stabiliserats på en specifik dos begränsas nödvändigtvis inte. Därför bör patienten rådfråga läkare om tillstånd att framföra fordon eller använda maskiner.

Patienter som behandlas med Oxycodone/Naloxone G.L. och som uppvisar somnolens och/eller episoder av plötsligt insomnande måste informeras om att avstå från framförande av fordon eller deltagande i aktiviteter där nedsatt uppmärksamhet kan utsätta dem själva eller andra för risken att drabbas av allvarlig skada eller dödsfall (t.ex. använda maskiner) tills dess sådana återkommande episoder samt somnolens har upphört (se även avsnitt Varningar och försiktighet och Interaktioner).

## Biverkningar

Bedömningen av biverkningar baseras på följande frekvenser:

Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ )

Vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )

Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )

Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ )

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningar i ordning efter fallande svårighetsgrad.

### Biverkningar vid behandling av smärta

Klassificering av organsystem (MedDRA)	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
<i>Immunsystemet</i>		Överkänslighet		
<i>Metabolism och nutrition</i>	Minskad aptit, aptitförlust			
<i>Psykiska störningar</i>	Sömnlöshet	Onormala tankar Ångest Förvirring Depression Nervositet Rastlöshet		Eufori Hallucinationer Mardrömmar
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Yrsel Huvudvärk Somnolens	Kramper <sup>1</sup> Uppmärksamhetsstörningar Talstörningar Synkopé Tremor		Parestesi Sedering
<i>Ögon</i>		Synskada		
	Yrsel			

Klassificering av organsystem (MedDRA)	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
<i>Öron och balansorgan</i>				
<i>Hjärtat</i>		Angina pectoris <sup>2</sup> Hjärtklappning	Takykardi	
<i>Blodkärl</i>	Blod-vallningar	Sänkt blodtryck Förhöjt blodtryck		
<i>Andningsvägar, bröstorgar och mediastinum</i>		Dyspné Rinorré Hosta	Gäspningar	Andnings-depression
<i>Magtarmkanalen</i>	Buksmärta Förstoppning Diarré Muntorrhet Dyspepsi Kräkningar Illamående Gasbildning	Utspänd buk	Tand-besvär	Rapning
<i>Lever och gallvägar</i>		Förhöjda leverenzymerna Gallkolik		



Klassificering av organsystem (MedDRA)	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Klåda Hud-reaktioner Hyperhidros			
<i>Muskuloskeletal systemet och bindväv</i>		Muskelkramper Muskelryckningar Myalgi		
<i>Njurar och urinvägar</i>		Urinträngningar		Urinretention
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>				Erektildysfunktion
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	Asteni Fatigue	Bröstsmärta Frossa Abstinensyndrom Olust Känsla Smärta Perifert ödem		
<i>Undersökningar</i>		Viktminskning	Viktökning	
<i>Skador och förgiftningar</i>		Skador från olyckor		

Klassificering av organsystem (MedDRA)	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
<i>och behandlings komplikationer</i>				

<sup>1</sup> särskilt hos patienter med epilepsisjukdom eller krampbenägenhet

<sup>2</sup> särskilt hos patienter som tidigare lidit av kranskärslsjukdom  
För den aktiva substansen oxikodonhydroklorid är följande ytterligare biverkningar kända:

På grund av dess farmakologiska egenskaper kan oxikodonhydroklorid orsaka andningsdepression, mios, bronkospasm och kramper i glatt muskulatur samt försämrad hostreflex.

Klassificering av organsystem MedDRA	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
<i>Infektioner och infestationer</i>			Herpes simplex	
<i>Immunsystemet</i>				Anafylaktiska reaktioner
<i>Metabolism och nutrition</i>		Dehydrering	Ökad aptit	
		Upprördhet		

Klassificering av organsystem MedDRA	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
<i>Psykiska störningar</i>	Humörförändringar och personlighet sförändringar Minskad aktivitet Psykomotorisk hyperaktivitet	Perceptionss törningar (t.ex. derealisering ) Minskad libido Läkemedelsberoende		
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>		Försämrad koncentration Migrän Dysgeusi Hypertoni Ofrivilliga muskelkontraktioner Hypoestesi Onormal koordination		
<i>Öron och balansorgan</i>		Nedsatt hörsel		
<i>Blodkärl</i>		Vasodilatation		

<b>Klassificering av organsystem MedDRA</b>	<b>Vanliga</b>	<b>Mindre vanliga</b>	<b>Sällsynta</b>	<b>Ingen känd frekvens</b>
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>		Dysfoni		
<i>Magtarmkanalen</i>	Hicka	Dysfagi Ileus Munsår Stomatit	Melena Blödande tandkött	
<i>Lever och gallvägar</i>				Kolestas
<i>Hud och subkutan vävnad</i>		Torr hud	Urtikaria	
<i>Njurar och urinvägar</i>	Dysuri			
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>				Amenorrhé
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>		Ödem Törst Läkemedelstolerans		

## 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 via

Läkemedelsverket,

Box 26,

751 03 Uppsala,

Webbplats: <http://www.lakemedelsverket.se/>

## **Överdoser**

Symtom på intoxikation

Beroende på patientens anamnes kan en överdosering av Oxycodone/Naloxone G.L. manifesteras som symtom som antingen utlöses av oxikodon (opioidreceptoragonist) eller naloxon (opioidreceptorantagonist).

Symtom på överdosering med oxikodon innefattar mios, andningsdepression, somnolens som utvecklas till stupor, slapp skelettmuskulatur, bradykardi samt hypotoni. I svårare fall kan koma, icke-kardiogent lungödem samt cirkulationssvikt förekomma, vilket kan vara livshotande.

Symtom på överdosering med enbart naloxon är osannolikt.

Behandling av intoxikation

Utsättningssymtom på grund av en överdosering med naloxon ska behandlas symtomatiskt i en noggrant övervakad miljö.

Kliniska symtom som tyder på en överdosering med oxikodon kan behandlas genom administrering av opioidantagonister (t.ex.

naloxonhydroklorid 0,4 till 2 mg intravenöst). Administreringen upprepas med 2 till 3 minuters intervall efter kliniskt behov. Det är även möjligt att ge en infusion med 2 mg naloxonhydroklorid i 500 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) eller glukos 50 mg/ml (5 %) (0,004 mg/ml naloxon). Infusionen ska ges med en hastighet anpassad till tidigare administrerade bolusdoser och patientens svar.

Ventrikelsköljning kan övervägas.

Stödåtgärder (konstgjord andning, syrgas, vasopressorer och vätskeinfusioner) bör användas efter behov för att hantera den cirkulationschock som åtföljer en överdosering. Hjärtstillestånd och arytmier kan kräva hjärtmassage eller defibrillering. Konstgjord andning ska användas om nödvändigt. Vätske- och elektrolytmetabolismen ska upprätthållas.

## **Farmakodynamik**

Verkningsmekanism

Oxikodon och naloxon har en affinitet för opiatreceptorerna kappa, mu och delta i hjärnan, ryggmärgen och perifera organ (t.ex. tarmen). Oxikodon verkar som en opioidreceptoragonist vid dessa receptorer och binder till endogena opioidreceptorer i CNS. Naloxon är till motsats en ren antagonist som verkar på alla typer av opioidreceptorer.

Farmakodynamisk effekt

På grund av den uttalade första-passage-metabolismen är naloxons biotillgänglighet efter oral administrering < 3 % och en kliniskt relevant systemisk effekt är därför osannolik. På grund av den lokala kompetitiva antagonismen hos den opioidreceptormedierade

oxikodoneffekten av naloxon i tarmen, minskar naloxon rubbningar i tarmfunktionen som är typiska för opioidbehandling.

### Klinisk effekt och säkerhet

Opioider kan påverka hypotalamus-hypofys-binjureaxeln eller gonadalaxeln. Bland de förändringar som observerats är en ökning av prolaktin i serum och en minskad nivå av kortisol och testosteron i plasma. Kliniska symtom kan förekomma på grund av dessa hormonförändringar.

Prekliniska studier visar olika effekter av naturliga opioider på delar av immunsystemet. Den kliniska signifikansen av dessa fynd är inte känd. Det är inte känt om oxikodon, en semisyntetisk opioid, har liknande effekter på immunsystemet som naturliga opioider.

*Smärtlingdring* I en 12 veckor lång dubbelblind parallellgruppsstudie med 322 patienter med opioidinducerad förstoppning, hade patienter som behandlades med oxikodonhydroklorid/naloxonhydroklorid i genomsnitt en extra fullständigt spontan (utan laxermedel) tarmtömning under behandlingens sista vecka, jämfört med patienter som fortsatte använda jämförbara doser oxikodonhydroklorid depottabletter ( $p < 0,0001$ ). Användningen av laxermedel under de första fyra veckorna var signifikant lägre i oxikodon-naloxongruppen jämfört med gruppen som fick oxikodon som monoterapi (31 % respektive 55 %,  $p < 0,0001$ ). Liknande resultat påvisades i en studie med 265 patienter som inte hade cancer där dagliga doser oxikodonhydroklorid/naloxonhydroklorid från 60 mg/30 mg upp till 80 mg/40 mg jämfördes med oxikodonhydroklorid som monoterapi i samma dosintervall.

## Farmakokinetik

## Oxikodonhydroklorid

### *Absorption*

Oxikodon har en hög absolut biotillgänglighet på upp till 87 % efter oral administrering.

### *Distribution*

Efter absorption distribueras oxikodon i hela kroppen. Cirka 45 % binds till plasmaprotein. Oxikodon passerar placentan och finns i bröstmjök.

### *Metabolism*

Oxikodon metaboliseras i tarmen och levern till noroxikodon och oximorfon samt till olika glukuronidkonjugat. Noroxikodon, oximorfon och noroximorfon bildas via cytokrom P450-systemet. Kinidin minskar produktionen av oximorfon hos människa utan någon avsevärd påverkan på oxikodons farmakodynamik. Metaboliternas bidrag till den allmänna farmakodynamiska effekten är obetydlig.

### *Eliminering*

Oxikodon och dess metaboliter utsöndras i både urin och faeces.

## Naloxonhydroklorid

### *Absorption*

Efter oral administrering har naloxon en mycket låg systemisk tillgänglighet på < 3%.

### *Distribution*



Naloxon passerar över till placenta. Det är inte känt om naloxon även utsöndras i bröstmjolk.

### *Metabolism och eliminering*

Efter parenteral administrering är plasmahalveringstiden cirka en timme. Verkningsstiden beror på dosen och administreringsväg, där intramuskulär injektion ger en mer långvarig effekt än intravenösa doser. Det metaboliseras i levern och utsöndras i urinen. De huvudsakliga metaboliterna är naloxonglukuronid, 6 $\beta$ -Naloxol och dess glukuronid.

### Oxikodonhydroklorid/naloxonhydroklorid i kombination

#### *Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande*

Oxikodons farmakokinetiska egenskaper från oxikodonhydroklorid/naloxonhydroklorid depottabletter motsvarar dem hos oxikodonhydroklorid depottabletter som administreras tillsammans med naloxonhydroklorid depottabletter.

Alla dosstyrkor av Oxycodone/Naloxone G.L. är utbytbara.

Efter oral administrering av oxikodonhydroklorid/naloxonhydroklorid i maximala doser till friska försökspersoner är plasmakoncentrationerna av naloxon så låga att det inte är möjligt att utföra en farmakokinetisk analys. För att genomföra en farmakokinetisk analys används naloxon-3-glukuronid som surrogatmarkör, eftersom dess plasmakoncentration är tillräckligt hög för att mäta.

Efter intag av frukost med högt fettinnehåll ökade i allmänhet oxikodons biotillgänglighet och maximala plasmakoncentration (C

$C_{max}$ ) i genomsnitt med 16 % respektive 30 % jämfört med administrering vid fasta. Detta bedömdes inte som kliniskt relevant och därför kan Oxycodone/Naloxone G.L. depottabletter tas med eller utan föda (se avsnitt Dosering).

Studier på läkemedelsmetabolism *in vitro* tyder på att förekomsten av kliniskt relevanta interaktioner innefattande oxikodonhydroklorid/naloxonhydroklorid är osannolik.

## Äldre

### *Oxikodon*

För oxikodons AUC $\tau$  sågs i genomsnitt en ökning till 118 % (90 % KI: 103, 135) äldre patienter jämfört med yngre frivilliga. För oxikodons  $C_{max}$  sågs i genomsnitt en ökning till 114 % (90 % KI: 102, 127). För oxikodons  $C_{min}$  sågs i genomsnitt en ökning till 128 % (90 % KI: 107, 152).

### *Naloxon*

För naloxons AUC $\tau$  sågs i genomsnitt en ökning till 182 % (90 % KI: 123, 270) för äldre patienter jämfört med yngre frivilliga. För naloxons  $C_{max}$  sågs i genomsnitt en ökning till 173 % (90 % KI: 107, 280). För naloxons  $C_{min}$  sågs i genomsnitt en ökning till 317 % (90 % KI: 142, 708).

### *Naloxon-3-glukuronid*

För naloxon-3-glukuronids AUC $\tau$  sågs i genomsnitt en ökning till 128 % (90 % KI: 113, 147) för äldre patienter jämfört med yngre

frivilliga. För naloxon-3-glukuronids  $C_{\max}$  sågs i genomsnitt en ökning till 127 % (90 % KI: 112, 144). För naloxon-3-glukuronids  $C_{\min}$  sågs i genomsnitt en ökning till 125 % (90 % KI: 105, 148).

## Nedsatt leverfunktion

### *Oxikodon*

För oxikodons  $AUC_{\text{INF}}$  sågs i genomsnitt en ökning till 143 % (90 % KI: 111, 184), 319 % (90 % KI: 248, 411) respektive 310 % (90 % KI: 241, 398) för studiedeltagare med lindrigt, måttligt respektive gravt nedsatt leverfunktion jämfört med friska frivilliga. För oxikodons  $C_{\max}$  sågs i genomsnitt en ökning till 120 % (90 % KI: 99, 144), 201 % (90 % KI: 166, 242) respektive 191 % (90 % KI: 158, 231) för studiedeltagare med lindrigt, måttligt respektive gravt nedsatt leverfunktion jämfört med friska frivilliga. För oxikodons  $t_{1/2Z}$  sågs i genomsnitt en ökning till 108 % (90 % KI: 70, 146), 176 % (90 % KI: 138, 215) respektive 183 % (90 % KI: 145, 221) för studiedeltagare med lindrigt, måttligt respektive gravt nedsatt leverfunktion jämfört med friska frivilliga.

### *Naloxon*

För naloxons  $AUC_{\tau}$  sågs i genomsnitt en ökning till 411 % (90 % KI: 152, 1 112), 11 518 % (90 % KI: 4 259, 31 149) respektive 10 666 % (90 % KI: 3 944, 28 847) för studiedeltagare med lindrigt, måttligt respektive gravt nedsatt leverfunktion jämfört med friska frivilliga. För naloxons  $C_{\max}$  sågs i genomsnitt en ökning till 193 % (90 % KI: 115, 324), 5 292 % (90 % KI: 3 148, 8 896) respektive 5 252 % (90 % KI: 3 124, 8 830) för studiedeltagare med lindrigt, måttligt respektive gravt nedsatt leverfunktion jämfört med friska frivilliga. På grund av otillräcklig mängd tillgängliga data

beräknades inte naloxons  $t_{1/2Z}$  och motsvarande  $AUC_{INF}$ .

Jämförelser av biotillgänglighet för naloxon baserades därför på  $AUC_{\tau}$ -värden.

### *Naloxon-3-glukuronid*

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

### Nedsatt njurfunktion

#### *Oxikodon*

För oxikodons  $AUC_{INF}$  sågs i genomsnitt en ökning till 153 % (90 % KI: 130, 182), 166 % (90 % KI: 140, 196) respektive 224 % (90 % KI: 190, 266) för studiedeltagare med lindrigt, måttligt respektive gravt nedsatt njurfunktion jämfört med friska frivilliga. För oxikodons  $C_{max}$  sågs i genomsnitt en ökning till 110 % (90 % KI: 94, 129), 135 % (90 % KI: 115, 159) respektive 167 % (90 % KI: 142, 196) för studiedeltagare med lindrigt, måttligt respektive gravt nedsatt njurfunktion jämfört med friska frivilliga. För

oxikodons  $t_{1/2Z}$  sågs i genomsnitt en ökning till 149 %, 123 % respektive 142 % för studiedeltagare med lindrigt, måttligt respektive gravt nedsatt njurfunktion jämfört med friska frivilliga.

### *Naloxon*

För naloxons  $AUC_{\tau}$  sågs i genomsnitt en ökning till 2 850 % (90 % KI: 369, 22 042), 3 910 % (90 % KI: 506, 30 243) respektive 7 612 % (90 % KI: 984, 58 871) för studiedeltagare med lindrigt, måttligt respektive gravt nedsatt njurfunktion jämfört med friska frivilliga. För naloxons  $C_{max}$  sågs i genomsnitt en ökning till 1 076 % (90 % KI: 154, 7 502), 858 % (90 % KI: 123, 5 981) respektive 1 675 % (90 % KI: 240, 11 676) för studiedeltagare med lindrigt, måttligt respektive gravt nedsatt njurfunktion jämfört med friska frivilliga. På grund av otillräcklig mängd tillgängliga data beräknades inte naloxons  $t_{1/2Z}$  och motsvarande  $AUC_{INF}$ . Jämförelser av biotillgänglighet för naloxon baserades därför på  $AUC_{\tau}$ -värden. Förhållandena kan ha påverkats av oförmågan att helt karakterisera naloxons plasmaprofiler för de friska frivilliga.

### *Naloxon-3-glukuronid*

För naloxon-3-glukuronids  $AUC_{INF}$  sågs i genomsnitt en ökning till 220 % (90 % KI: 148, 327), 370 % (90 % KI: 249, 550) respektive 525 % (90 % KI: 354, 781) för studiedeltagare med lindrigt, måttligt respektive gravt nedsatt njurfunktion jämfört med friska frivilliga. För naloxon-3-glukuronids  $C_{max}$  sågs i genomsnitt en ökning till 148 % (90 % KI: 110, 197), 202 % (90 % KI: 151, 271) respektive 239 % (90 % KI: 179, 320) för studiedeltagare med lindrigt, måttligt respektive gravt nedsatt njurfunktion jämfört med friska frivilliga.

För naloxon-3-glukuronids  $t_{1/2Z}$  sågs i genomsnitt ingen signifikant förändring mellan studiedeltagare med nedsatt njurfunktion och friska frivilliga.

## Missbruk

För att undvika förlust av tableternas depotegenskaper får Oxycodone/Naloxone G.L. inte delas, krossas eller tuggas, eftersom detta leder till en snabb frisättning av de aktiva substanserna. Dessutom har naloxon en långsammare elimineringshastighet vid intranasal administrering. Båda egenskaperna innebär att missbruk av Oxycodone/Naloxone G.L. inte har avsedd effekt. Hos oxikodonberoende råttor resulterade intravenös administrering av oxikodonhydroklorid/naloxonhydroklorid i förhållandet 2:1 i utsättningsymtom.

## Prekliniska uppgifter

Inga data finns tillgängliga från studier på reproduktionstoxicitet för kombinationen oxikodon och naloxon.

Studier med de enskilda komponenterna visade att oxikodon inte hade någon effekt på fertilitet och tidig fosterutveckling hos han- och honråttor vid doser på upp till 8 mg/kg kroppsvikt och orsakade inga missbildningar hos råttor vid doser på upp till 8 mg/kg eller kanin vid doser på 125 mg/kg kroppsvikt. Hos kanin observerades dock en dosrelaterad ökning i utvecklingsavvikelser då enskilda foster användes vid statistisk utvärdering (ökade incidenser av 27 presakral kota, extra par revben). Vid statistisk utvärdering av dessa parametrar med hjälp av ungar, ökade endast incidensen av 27 presakral kota och enbart i gruppen med 125 mg/kg, en dosnivå som gav svåra farmakotoxiska effekter hos dräktiga djur. I en studie på pre- och postnatal utveckling hos råttor var F1

kroppsvikter lägre vid 6 mg/kg/dag jämfört med kroppsvikter i kontrollgruppen vid doser som minskade moderns vikt och födointag (NOAEL 2 mg/kg kroppsvikt). Inga effekter sågs på parametrar för fysisk, reflexologisk eller sensorisk utveckling och inte heller på beteende- och reproduktionsindex. Standardstudier på reproduktionstoxicitet med oralt naloxon visade ingen teratogenicitet och/eller embryo-/fostertoxicitet vid höga doser naloxon, och inte heller någon påverkan på perinatal/postnatal utveckling. Vid mycket höga doser (800 mg/kg/dag) gav naloxon ett ökat antal dödsfall hos avkomma i den omedelbara perioden postpartum vid doser som gav signifikant toxicitet hos modern hos råtta (t.ex. minskad kroppsvikt, kramper). Hos överlevande avkommor observerades dock inga effekter på utveckling eller beteende.

Inga långtidsstudier på karcinogenicitet har utförts med oxikodon/naloxon i kombination eller oxikodon som enskild komponent. För naloxon har en 24 månader lång studie på karcinogenicitet utförts på råtta med orala naloxondoser på upp till 100 mg/kg/dag. Resultaten tyder på att naloxon inte är karcinogent under dessa förhållanden.

Oxikodon och naloxon som enskilda komponenter uppvisar klastogen potential i *in vitro*-analyser. Inga liknande effekter observerades dock under förhållanden *in vivo*, även vid toxiska doser. Resultaten tyder på att den mutagena risken hos Oxycodone/Naloxone G.L. för människa vid terapeutiska koncentrationer kan uteslutas med tillräcklig säkerhet.

## **Innehåll**

### **Kvalitativ och kvantitativ sammansättning**

*Oxycodone/Naloxone G.L. 5 mg/2,5 mg*

En depottablett innehåller 5 mg oxikodonhydroklorid motsvarande 4,5 mg oxikodon och 2,5 mg naloxonhydroklorid som 2,75 mg naloxonhydrokloriddihydrat motsvarande 2,25 mg naloxon.

Hjälpämne med känd effekt: En depottablett innehåller 39,4 mg laktos (som monohydrat).

*Oxycodone/Naloxone G.L. 10 mg/5 mg*

En depottablett innehåller 10 mg oxikodonhydroklorid motsvarande 9 mg oxikodon och 5 mg naloxonhydroklorid som 5,5 mg naloxonhydrokloriddihydrat motsvarande 4,5 mg naloxon.

Hjälpämne med känd effekt: En depottablett innehåller 50,2 mg laktos (som monohydrat).

*Oxycodone/Naloxone G.L. 20 mg/10 mg*

En depottablett innehåller 20 mg oxikodonhydroklorid motsvarande 18 mg oxikodon och 10 mg naloxonhydroklorid som 10,99 mg naloxonhydrokloriddihydrat motsvarande 9 mg naloxon.

*Oxycodone/Naloxone G.L. 30 mg/15 mg*

En depottablett innehåller 30 mg oxikodonhydroklorid motsvarande 26,9 mg oxikodon och 15 mg naloxonhydroklorid som 16,485 mg naloxonhydrokloriddihydrat motsvarande 13,5 mg naloxon.

*Oxycodone/Naloxone G.L. 40 mg/20 mg*

En depottablett innehåller 40 mg oxikodonhydroklorid motsvarande 36 mg oxikodon och 20 mg naloxonhydroklorid som 21,98 mg naloxonhydrokloriddihydrat motsvarande 18 mg naloxon.



För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt Förteckning över hjälpämnen.

## **Förteckning över hjälpämnen**

### *Tablettkärna*

Polyvinylacetat

Povidon K 30

Natriumlaurilsulfat

Kiseldioxid

Mikrokristallin cellulosa

Laktosmonohydrat (*Oxycodone/Naloxone G.L. 5 mg/2,5 mg och 10 mg/5 mg*)

Kolloidal, vattenfri kiseldioxid

Magnesiumstearat

### *Filmdragering*

Polyvinylalkohol, partiellt hydrolyserad

Makrogol 3350

Titandioxid (E171)

Talk

Briljantblått FCF aluminiumlack (E 133) (*Oxycodone/Naloxone G.L. 5 mg/2,5 mg*)

Röd järnoxid (E 172) (*Oxycodone/Naloxone G.L. 20 mg/10 mg, Oxycodone/Naloxone G.L. 30 mg/15 mg*)

Gul järnoxid (E 172) (*Oxycodone/Naloxone G.L. 30 mg/15 mg, Oxycodone/Naloxone G.L. 40 mg/20 mg*)

Svart järnoxid (E 172) (*Oxycodone/Naloxone G.L. 30 mg/15 mg*)

## **Blandbarhet**

Ej relevant.

## **Hållbarhet, förvaring och hantering**

## **Hållbarhet**

2 år

## **Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C.

## **Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **Förpackningsinformation**

Information om förpackningar saknas för denna produkt