

 6. januar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

 **for**

**Oxycodone/Naloxone "Stada", depottabletter**

**0. D.SP.NR.**

 29533

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Oxycodone/Naloxone "Stada"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

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

En depottablet indeholder 5 mg oxycodonhydrochlorid (svarende til 4,5 mg oxycodon) og 2,5 mg naloxonhydrochlorid (som 2,74 mg naloxonhydrochloriddihydrat, svarende til 2,25 mg naloxon).

Hjælpestoffer med kendt effekt:

Hver tablet indeholder 0,02 mg natrium

*Oxycodone/Naloxone "Stada" 10 mg/5 mg*

En depottablet indeholder 10 mg oxycodonhydrochlorid (svarende til 9 mg oxycodon) og 5 mg naloxonhydrochlorid (som 5,45 mg naloxonhydrochloriddihydrat, svarende til 4,5 mg naloxon).

Hjælpestoffer med kendt effekt:

Hver tablet indeholder 0,04 mg natrium

*Oxycodone/Naloxone "Stada" 20 mg/10 mg*

En depottablet indeholder 20 mg oxycodonhydrochlorid (svarende til 18 mg oxycodon) og 10 mg naloxonhydrochlorid (som 10,9 mg naloxonhydrochloriddihydrat, svarende til 9 mg naloxon).

Hjælpestoffer med kendt effekt:

Hver tablet indeholder 0,05 mg natrium

*Oxycodone/Naloxone "Stada" 40 mg/20 mg*En depottablet indeholder 40 mg oxycodonhydrochlorid (svarende til 36 mg oxycodon) og 20 mg naloxonhydrochlorid (som 21,8 mg naloxonhydrochloriddihydrat, svarende til 18 mg naloxon).

Hjælpestoffer med kendt effekt:

Hver tablet indeholder 0,06 mg natrium

 Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Depottabletter.

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

Hvid, rund, hvælvet depottablet med en diameter på 4,7 mm og en højde på 2,9 – 3,9 mm.

*Oxycodone/Naloxone "Stada" 10 mg/5 mg*

Pink, aflang, hvælvet depottablet med delekærv på begge sider, med en længde på 10,2 mm, en bredde på 4,7 mm og en højde på 3,0 – 4,0 mm.

Tabletten kan deles i lige store doser.

*Oxycodone/Naloxone "Stada" 20 mg/10 mg*

Hvid, aflang, hvælvet depottablet med delekærv på begge sider, med en længde på 11,2 mm, en bredde på 5,2 mm og en højde på 3,3 – 4,3 mm.

Tabletten kan deles i lige store doser.

*Oxycodone/Naloxone "Stada" 40 mg/20 mg*

Pink, aflang, hvælvet depottablet med delekærv på begge sider, med en længde på 14,2 mm, en bredde på 6,7 mm og en højde på 3,6 – 4,6 mm.

Tabletten kan deles i lige store doser.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Svære smerter, som kun kan kontrolleres i tilstrækkelig grad med opioidanalgetika.

Symptomatisk andetvalgsbehandling af patienter med svært til meget svært idiopatisk *restless legs*-syndrom efter mislykket dopaminerg behandling.

Opioidantagonisten naloxon modvirker den opioidinducerede konstipation ved at blokere virkningen af oxycodon ved opioidreceptorerne lokalt i maven.

Oxycodone/Naloxone "Stada" er indiceret til voksne.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

**Analgesi**

Den analgetiske virkning af Oxycodone/Naloxone "Stada" svarer til oxycodonhydrochlorids depotformuleringer.

Dosis bør justeres i forhold til intensiteten af smerten og følsomheden af den enkelte patient. Medmindre andet foreskrives, skal disse tabletter administreres som følger:

*Voksne*

Den sædvanlige startdosis for opioid-naive patienter er 10 mg/5 mg oxycodonhydrochlorid/naloxonhydrochlorid med 12 timers interval.

Oxycodone/Naloxone "Stada" 5 mg/2,5 mg er beregnet til dosistitrering ved initiering af opioidbehandling og individuel dosisjustering.

Hos patienter, som allerede er i behandling med opioider, kan behandlingen påbegyndes ved højere doser, idet der tages højde for patienternes erfaringer med tidligere opioid-behandlinger.

Den maksimale, daglige dosis af Oxycodone/Naloxone "Stada" er 160 mg oxycodonhydrochlorid og 80 mg naloxonhydrochlorid. Den maksimale daglige dosis er forbeholdt patienter, som tidligere har været i behandling med en stabil dosis, og som har behov for en øget dosis. Der bør tages særligt hensyn til patienter med nedsat nyrefunktion og patienter med let nedsat leverfunktion, hvis en øget dosis overvejes. Til patienter, der kræver højere doser, kan administration af supplerende oxycodonhydrodhlorid depottabletter med det samme interval overvejes, under hensyntagen til den maksimale, daglige dosis på 400 mg oxycodonhydrochlorid depottabletter. I tilfælde af supplerende doser af oxycodonhydrochlorid, kan den fordelagtige virkning af naloxonhydrochlorid på tarmfunktionen blive nedsat.

Efter en fuldstændig afbrydelse af behandling med disse tabletter med en efterfølgende overgang til et andet opioid, kan en forværring af tarmfunktionen forventes.

Nogle patienter, som tager disse depottabletter efter en fast doseringsplan, har behov for hurtigtvirkende analgetika som nødmedicin for at kontrollere gennembrudssmerter. Oxycodone/Naloxone "Stada" er et depotpræparat og derfor ikke indiceret til behandling af gennembrudssmerter. Til behandling af gennembrudssmerter skal en enkeltdosis "nødmedicin" udgøre 1/6 af den ækvivalente, daglige dosis af oxycodonhydrochlorid. Brug af "nødmedicin" mere end 2 gange daglig indikerer, at den anvendte dosis skal øges. Denne dosisjustering bør udføres med 1-2 dages mellemrum i trin af 5 mg/2,5 mg 2 gange daglig, eller, hvis det er nødvendigt, 10 mg/5 mg oxycodonhydrochlorid/naloxonhydrochlorid, indtil der er opnået en stabil dosis. Målet er at etablere en patient-specifik dosis 2 gange daglig, som vil vedligeholde tilstrækkelig analgesi og nødvendiggøre en så lille mængde "nødmedicin" som muligt, så længe smertebehandling er nødvendig.

Den givne dosis af Oxycodone/Naloxone "Stada" tages to gange daglig efter en fast tidsplan. Mens symmetrisk administration (samme dosis morgen og aften) efter en fast tidsplan (hver 12. time) er passende for de fleste patienter, kan nogle patienter, afhængigt af den enkelte smertesituation, drage fordel af asymmetrisk dosering skræddersyet til deres smertemønster. Generelt bør den laveste effektive smertestillende dosis vælges.

I ikke-malign smerteterapi, er daglige doser på op til 40 mg/20 mg oxycodonhydrochlorid / naloxonhydrochlorid sædvanligvis tilstrækkelig, men højere doser kan være nødvendige.

Til dosering som ikke er mulig/praktisk med de her beskrevne styrker findes Oxycodone/Naloxone "Stada" i andre styrker.

***Restless legs-syndrom***

Oxycodone/Naloxone "Stada"er indiceret til patienter, der har lidt af *restless legs*-syndrom i mindst 6 måneder. Symptomerne på *restless legs*-syndrom bør være til stede dagligt og i løbet af dagen (≥ 4 dage/uge). Oxycodone/Naloxone "Stada" bør anvendes, efter at dopaminerg-behandling er mislykkedes. Mislykket dopaminerg-behandling er defineret som utilstrækkelig initial respons, en respons der med tiden er blevet utilstrækkelig, forekomst af augmentation eller ikke-acceptabel tolerabilitet på trods af passende doser. Tidligere behandling med mindst ét dopaminergt lægemiddel bør normalt have varet i 4 uger. En kortere periode kan accepteres i tilfælde af ikke-acceptabel tolerabilitet ved dopaminerg behandling.

Dosis skal tilpasses til den enkelte patients følsomhed.

Behandling af patienter med *restless legs*-syndrom med Oxycodone/Naloxone "Stada"bør ske under overvågning af en kliniker med erfaring i behandlingen af *restless legs*-syndrom.

Medmindre andet er ordineret, bør Oxycodone/Naloxone "Stada" administreres som følger:

Voksne

Den sædvanlige startdosis er 5 mg/2,5 mg oxycodonhydrochlorid/naloxonhydrochlorid hver 12. time.

Titrering på ugentlig basis anbefales, hvis højere doser er påkrævet. Den gennemsnitlige dagsdosis i det pivotale studie var 20 mg/10 mg oxycodonhydrochlorid/ naloxonhydrochlorid. Nogle patienter kan have gavn af en højere daglig dosis op til maksimalt 60 mg/30 mg oxycodonhydrochlorid/naloxonhydrochlorid.

Oxycodone/Naloxone "Stada"tages i den fastlagte dosis to gange dagligt i henhold til fast doseringsplan. Symmetrisk administration (samme dosis morgen og aften) i henhold til fast doseringsplan (hver 12.time) er passende for de fleste patienter. Der kan være patienter, afhængigt af den enkeltes situation, som kan have gavn af asymmetrisk tilpasset administration. Generelt bør den lavest mulige effektive dosis vælges.

Til dosering som ikke er mulig/praktisk med de her beskrevne styrker findes Oxycodone/Naloxone "Stada" i andre styrker.

**Analgesi/*restless legs*-syndrom**

*Ældre*

Som for yngre voksne afhænger dosis af smerternes intensitet eller RLS symptomer og af den enkelte patients respons.

*Patienter med nedsat leverfunktion*

Et klinisk forsøg har vist, at plasmakoncentrationen af både oxycodon og naloxon er forhøjet hos patienter med nedsat leverfunktion. Koncentrationen af naloxon blev påvirket i højere grad end oxycodon (se pkt. 5.2). Den kliniske relevans af en relativ høj naloxoneksponering hos patienter med nedsat leverfunktion er endnu ikke kendt. Der skal udvises forsigtighed ved administration af Oxycodone/Naloxone "Stada" til patienter med let nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4). Hos patienter med moderat og svært nedsat leverfunktion er Oxycodone/Naloxone "Stada" kontraindiceret (se pkt. 4.3).

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Et klinisk forsøg har vist, at plasmakoncentrationen af både oxycodon og naloxon er forhøjet hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2). Koncentrationen af naloxon blev påvirket i højere grad end oxycodon. Den kliniske relevans af en relativ høj naloxoneksponering hos patienter med nedsat nyrefunktion er endnu ikke kendt. Der bør udvises forsigtighed ved administration af Oxycodone/Naloxone "Stada" til patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4).

*Pædiatrisk population*

Sikkerhed og virkning af Oxycodone/Naloxone "Stada" i børn og unge under 18 år, er ikke undersøgt. Der findes ingen tilgængelige data.

Administration

Oral anvendelse.

Disse depottabletter tages i den bestemte dosis to gange daglig ud fra en fast tidsplan.

Depottabletterne kan tages med eller uden mad og med en tilstrækkelig mængde væske.

*Oxycodone/Naloxone "Stada" 5 mg/2,5 mg*Oxycodane/Naloxone "Stada" skal synkes hele med tilstrækkelig væske og må ikke deles, knækkes, tygges eller knuses.

*Oxycodone/Naloxone "Stada" 10 mg/5 mg ,20 mg/10 mg og 40 mg/20 mg.*

Tabletten kan deles i to lige store doser. Oxycodone/Naloxone "Stada" skal synkes med tilstrækkelig væske og må ikke tygges eller knuses.

Behandlingsvarighed

Disse tabletter må ikke anvendes i længere tid end højst nødvendigt. Hvis sygdommens type og sværhedsgrad nødvendiggør længerevarende behandling, skal patienten overvåges nøje og regelmæssigt for at vurdere, om og i hvilket omfang fortsat behandling er nødvendig.

**Analgesi**

Når en patient ikke længere har behov for opioidbehandling, anbefales det at reducere den daglige dosis gradvist (se pkt. 4.4).

***Restless legs*-syndrom**

Patienterne bør vurderes klinisk mindst hver 3. måned. Behandlingen af den enkelte patient bør kun fortsættes hvis Oxycodone/Naloxone "Stada" betragtes som effektivt og fordelene opvejer bivirkninger og potentiel ufordelagtig virkning. Hvis behandlingen af restless legs-syndrom skal fortsætte ud over ét år, bør det overvejes at trappe Oxycodone/Naloxone "Stada" gradvist ned over cirka en uge, for at fastslå, om fortsat behandling med Oxycodone/Naloxone "Stada" er indiceret. Når en patient ikke længere har behov for opioidbehandling, anbefales det at ophøre behandlingen gennem nedtrapning over cirka en uge med henblik på at mindske risikoen for en seponeringsreaktion (se pkt. 4.4).

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Svær respirationsdepression med hypoxia og/eller hypercapnia.
* Svær kronisk obstruktiv lungesygdom.
* Cor pulmonale.
* Svær bronkial astma.
* Ikke-opioidinduceret paralytisk ileus.
* Moderat til svært nedsat leverfunktion.

Derudover for *restless legs*-syndrom

* Tidligere opioidmisbrug

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Respirationsdepression

Den væsentligste risiko, der er induceret af opioider, er respirationsdepression. Der skal udvises forsigtighed ved administration af disse tabletter til ældre eller handicappede patienter, patienter med opioid-induceret paralytisk ileus, patienter med svært nedsat lungefunktion, patienter med søvnapnø, myxødem, hypothyroidisme, Addisons sygdom (binyrebark insufficiens), toksisk psykose, cholelithiasis, prostatahypertrofi, alkoholisme, delirium tremens, pancreatitis, hypotension, hypertension, allerede eksisterende hjerte-kar-sygdomme, skader i hovedet (på grund af risiko for øget intrakranielt tryk), epilepsi eller tendens til krampeanfald.

Der skal udvises forsigtighed hos patienter, der er i behandling med MAO-hæmmere eller CNS-depressiva.

*Risiko ved samtidig brug af sederende lægemidler såsom benzodiazepiner eller relaterede lægemidler:*

Samtidig brug af opioider, herunder oxycodonhydrochlorid, og sederende lægemidler, såsom benzodiazepiner eller relaterede lægemidler, kan resultere i sedation, respirationsdepression, koma og død. På grund af disse risici, bør samtidig ordinering af sederende lægemidler kun ske til patienter, hvor der ikke er andre alternative behandlingsmuligheder. Hvis det besluttes at ordinere Oxycodone/Naloxone "Stada" sammen med sederende lægemidler, bør den laveste effektive dosis anvendes, og behandlingsvarigheden bør være så kort som muligt.

Patienter bør følges nøje for tegn og symptomer på respirationsdepression og sedation. I den forbindelse anbefales det kraftigt at informere patienter og deres plejepersonale om at være opmærksomme på disse symptomer (se pkt. 4.5).

Der skal udvises forsigtighed ved behandling af patienter med restless legs-syndrom, der også har søvnapnø-syndrom, med disse tabletter, på grund af den additive risiko for respirationsdepression. Der foreligger ingen data om risikoen, da patienter med søvnapnø-syndrom blev udelukket fra de kliniske forsøg.

Nedsat lever- eller nyrefunktion

Forsigtighed skal også udvises ved administration af disse tabletter til patienter med mild nedsat lever- eller nyrefunktion. En omhyggelig medicinsk overvågning er især nødvendig for patienter med svært nedsat nyrefunktion.

Diarré

Diarré kan betragtes som en mulig bivirkning af naloxon.

Langvarig behandling
Hvis patienter der er i længerevarende opioidbehandling, skifter over til Oxycodone/Naloxone "Stada", kan der initialt fremprovokeres abstinenssymptomer. Sådanne patienter kan kræve særlig opmærksomhed.

Oxycodone/Naloxone "Stada" er ikke egnet til behandling af abstinenssymptomer.

Under langtidsbehandling, kan patienten udvikle tolerance over for lægemidlet, hvilket betyder at patienten kræver højere doser for at opretholde den ønskede effekt. Kronisk administration af disse tabletter kan føre til fysisk afhængighed. Abstinenssymptomer kan forekomme ved brat ophør af behandlingen. Hvis behandling ikke længere er nødvendig, kan det være tilrådeligt at reducere den daglige dosis gradvist for at undgå forekomsten af abstinenser (se pkt, 4.2).

 Der er ingen klinisk erfaring med Oxycodone/Naloxone "Stada" til behandling af restless legs-syndrom ud over 1 år (se pkt. 4.2).

Psykologisk afhængighed

Der er potentiale for udvikling af psykisk afhængighed til smertestillende midler, herunder Oxycodone/Naloxone "Stada". Disse tabletter bør anvendes med særlig forsigtighed til patienter med tidligere alkohol- og stofmisbrug. Oxycodon alene har et misbrugprofil som ligner andre stærke opioidagonister.

Ukorrekt brug af Oxycodone/Naloxone "Stada"

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

For ikke at forringe depotformuleringen, som er karakteristisk for depottabletter, må tabletterne ikke deles, tygges eller knuses. Ved at dele, tygge eller knuse tabletterne før/under indtagelse frigives de aktive stoffer hurtigere og absorption af en eventuelt dødelig dosis oxycodon kan forekomme (se pkt. 4.9).

 *Oxycodone/Naloxone "Stada"10mg/5mg, 20mg/10mg, 30mg/15mg og 40mg/20mg*

For ikke at forringe depotformuleringen, som er karakteristisk for depottabletter, må tabletterne ikke tygges eller knuses. Ved at tygge eller knuse tabletterne før/under indtagelse frigives de aktive stoffer hurtigere og absorption af en eventuelt dødelig dosis oxycodon kan forekomme (se pkt. 4.9).

Somnolens

Patienter der har oplevet somnolens og/eller en episode med pludselig søvn, skal undlade at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Desuden kan en reduktion af dosis eller seponering af behandlingen overvejes. På grund af en mulig additiv effekt, bør påpasselighed udvises, når patienter tager anden sedativ medicin i kombination med Oxycodone/Naloxone "Stada" (se pkt. 4.5 og 4.7).

Alkohol

Samtidig brug af alkohol og Oxycodone/Naloxone "Stada" kan øge bivirkningerne ved Oxycodone/Naloxone "Stada" og bør derfor undgås.

Pædiatrisk population

Oxycodone/Naloxone "Stada" er ikke blevet undersøgt hos børn og unge under 18 år. Derfor frarådes brug hos børn og unge under 18 år.

Cancer
Der er ingen klinisk erfaring med patienter med cancer associeret med peritoneal carcinomatose eller med sub-okklusiv syndrom i fremskredne stadier af kræft i fordøjelsessystemet og bækkenet. Derfor kan brugen af disse tabletter i denne population ikke anbefales.

Kirurgi

Disse tabletter anbefales ikke til præoperativ brug eller inden for de første 12-24 timer efter operation. Tidspunktet, for hvornår behandling med disse tabletter kan påbegyndes postoperativt, afhænger af type og omfang af operationen, anvendt anæstesi, anden medicinering og patientens tilstand og kræver derfor en grundig afvejning af fordele og risici for den enkelte patient.

Misbrug
Ethvert misbrug af disse tabletter af narkomaner frarådes på det kraftigste.

Hvis disse tabletter misbruges parenteralt, intranasalt eller oralt af enkeltpersoner afhængige af opioidagonister, såsom heroin, morfin eller metadon, forventes det at disse tabletter forårsager markante abstinenssymptomer eller intensiverer allerede tilstedeværende abstinenssymptomer (se pkt. 4.9).

Parenteral misbrug af depottabletbestanddelene (især talcum) kan forventes at resultere i lokal vævsnekrose og pulmonale granulomer eller kan føre til andre alvorlige, potentielt dødelige bivirkninger.

Endokrine effekter

Opioider (som oxycodon) kan påvirke hypothalamus-hypofyse-binyre eller -gonadale akserne. Nogle ændringer der kan observeres inkluderer en stigning i serum prolaktin og et fald i plasma cortisol og testosteron. Kliniske symptomer kan manifestere fra disse hormonelle ændringer.

Lever og galdeveje Oxycodon kan forårsage dysfunktion af og spasme i sphincter Oddi og derved øge risikoen for galdevejssymptomer og pankreatit. Derfor skal oxycodon/naloxon administreres forsigtigt hos patienter med pankreatit og galdevejssygdomme.

Doping

Brug af Oxycodone/Naloxone "Stada" kan give positive resultater i dopingkontroller.

Brug af Oxycodone/naloxone som dopingmiddel kan udgøre en sundhedsrisiko.

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr doseret enhed, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

 Samtidig brug af opioider med beroligende lægemidler som benzodiazepiner eller beslægtede lægemidler øger risikoen for sedation, respirationsdepression, koma og død på grund af additiv CNS-undertrykkende effekt. Dosis og varighed af samtidig brug bør begrænses (se pkt. 4.4).

Lægemidler, der dæmper CNS, inkluderer, men er ikke begrænset til: andre opioider, gabapentionoider f.eks. pregabalin, anxiolytika, hypnotika og sedativa (inklusive benzodiazepiner), antidepressiva, antipsykotika, antihistaminer og antiemetika.

Samtidig administration af oxycodon med serotoninholdige lægemidler, som f.eks. en selektiv serotoningenoptagshæmmer (SSRI-præparat) eller en serotoninnoradrenalingenoptagshæmmer (SNRI-præparat), kan medføre serotoninforgiftning. Symptomerne på serotoninforgiftning kan omfatte ændringer i mental tilstand (f.eks. agitation, hallucinationer, koma), autonom ustabilitet (f.eks. takykardi, labilt blodtryk, hypertermi), neuromuskulære forstyrrelser (f.eks. hyperrefleksi, manglende koordination, rigiditet), og/eller gastrointestinale symptomer (f.eks. kvalme, opkastning, diarré).

Oxycodon skal bruges med forsigtighed og det kan være nødvendigt at reducere dosis hos patienter, som anvender disse lægemidler.

Samtidig administration af oxycodon og antikolinergika eller lægemidler med antikolinerg aktivitet (f.eks. tricykliske antidepressiva, antihistaminer, antipsykotika, muskelafslappende midler, parkinsonmedicin) kan forårsage en stigning i antikolinerge bivirkninger.

Alkohol kan forstærke Oxycodone/Naloxone "Stada" farmakodynamiske egenskaber; Samtidig brug bør undgås.

Klinisk relevante ændringer i International Normaliseret Ratio (INR eller Quick-value) i begge retninger er blevet observeret i individer, når oxycodon og coumarin antikoagulanter administreres samtidig.

Oxycodon metaboliseres primært via CYP3A4 veje og dels via CYP2D6 (se pkt. 5.2). Aktiviteterne i disse metaboliske veje kan hæmmes eller fremkaldes af forskellige co-administrerede lægemidler eller af elementer fra kosten. Det kan være nødvendigt at justere doser af Oxycodone/Naloxone "Stada" i overensstemmelse hermed.

CYP3A4-hæmmere, såsom makrolidantibiotika (f.eks. clarithromycin, erythromycin og telithromycin), svampemidler af azol-typen (f.eks. ketoconazol, voriconazol, itraconazol og posaconazol), proteasehæmmere (f.eks. ritonavir, indinavir, nelfinavir og saquinavir), cimetidin og grapefrugtjuice kan forårsage nedsat clearance af oxycodon, hvilket kan medføre en stigning i plasmakoncentrationen af oxycodon. Det kan være nødvendigt at foretage dosisreduktion af disse tabletter og efterfølgende fornyet titrering.

CYP3A4-induktorer, såsom rifampin, carbamazepin, phenytoin og perikon, kan inducere metabolismen af oxycodon og forårsage øget clearance af lægemidlet, hvilket resulterer i et fald i oxycodonplasmakoncentrationer. Forsigtighed tilrådes, og yderligere dosisjustering kan være nødvendigt for at opnå passende symptomkontrol.

Teoretisk, kan lægemidler, der hæmmer CYP2D6-aktivitet, såsom paroxetin, fluoxetin og quinidin, forårsage nedsat clearance af oxycodon, som kan føre til en stigning i oxycodonplasmakoncentrationen. Samtidig administration med CYP2D6-hæmmere havde en ubetydelig effekt på elimineringen af oxycodon og havde ingen indflydelse på de farmakodynamiske virkninger af oxycodon.

*In vitro* metabolismeundersøgelser indikerer, at der ikke forventes klinisk relevante interaktioner mellem oxycodon og naloxon. Sandsynligheden for klinisk relevante interaktioner mellem paracetamol, acetylsalicylsyre eller naltrexon og kombinationen af oxycodon og naloxon i terapeutiske koncentrationer er minimal.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af Oxycodone/Naloxone "Stada" hos gravide og under fødslen. Begrænsede data om brugen af oxycodon under graviditet hos mennesker viser ingen tegn på en øget risiko for medfødte misdannelser. Der er utilstrækkelige kliniske data om eksponering under graviditet for naloxon. Den systemiske eksponering af kvinderne for naloxon efter brug af disse tabletter er relativt lav (se pkt. 5.2).

Både oxycodon og naloxon passere placenta. Dyreforsøg er ikke udført med oxycodon og naloxon i kombination (se pkt. 5.3). Dyreforsøg med oxycodon eller naloxon administreret som enkelte lægemidler har ikke afsløret teratogen og embryotoksisk effekt.

Langsigtet administration af oxycodon under graviditet kan føre til abstinenssymptomer hos den nyfødte. Hvis det administreres under fødslen, kan oxycodon fremkalde respirationsdepression hos den nyfødte.

Disse tabletter bør kun anvendes under graviditet, hvis fordelene opvejer de mulige risici for det ufødte eller nyfødte barn.

Amning

Oxycodon passerer ind i modermælken. En mælk-plasmakoncentration i forholdet: 3,4: 1 blev målt og oxycodons effekter i det ammede spædbarn er derfor tænkelige. Det vides ikke, om naloxon passerer over i modermælken. Efter anvendelse af disse tabletter er systemiske niveauer af naloxon meget lav (se pkt. 5.2).

En risiko for det ammede barn kan ikke udelukkes især efter indtagelse af flere doser af disse tabletter af den ammende mor.

Amning bør ophøre under behandling med Oxycodone/Naloxone "Stada".

Fertilitet

Der er ingen data med hensyn til fertilitet.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Mærkning.

 Oxycodone/Naloxone "Stada" kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Dette er især sandsynligt i starten af behandlingen, efter dosisøgning eller produktskifte, og hvis disse tabletter kombineres med andre CNS-depressiva. Ved stabil behandling er et generelt forbud mod at føre motorkøretøj ikke nødvendigt. Den behandlende læge skal vurdere den individuelle situation.

 Patienter i behandling med Oxycodone/Naloxone "Stada" og som har oplevet somnolens og/eller pludselige søvnepisoder bør informeres om at undlade at føre motorkøretøj eller deltage i aktiviteter, hvor nedsat årvågenhed kan udsætte dem eller andre for alvorlig skade eller død (f.eks. betjening af maskiner), indtil sådanne tilbagevendende episoder og somnolens er ophørt (se pkt. 4.4 og 4.5).

**4.8 Bivirkninger**

Bivirkningerne er præsenteret nedenunder i tre sektioner: smertebehandling, den aktive substans oxycodonhydrochlorid og behandling af *restless legs-*syndrom.

Følgende frekvenser er grundlaget for at vurdere bivirkningerne:

Meget almindelig (≥ 1/10)

Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)

Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100)

Sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000)

Meget sjælden (< 1/10.000)

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

**Bivirkninger ved smertebehandling**

Immunsystemet

Ikke almindelig: Hypersensitivitet

Metabolisme og ernæring

Almindelig: Nedsat appetit, tab af appetit

Psykiske forstyrrelser

Almindelig: Insomni

Ikke almindelig: Abnorme tanker, angst, konfusion, depression, nedsat libido, nervøsitet, rastløshed,

Sjælden Afhængighed

Ikke kendt: Eufori, hallucinationer, mareridt, aggression

Nervesystemet

Almindelig: Svimmelhed, hovedpine, døsighed

Ikke almindelig: Konvulsioner (især hos personer med epilepsi eller med tendens til krampeanfald), opmærksomhedsforstyrrelser, smagsforstyrrelser, taleforstyrrelser, synkope, tremor, letargi

Ikke kendt: Paræstesi, sedation

Øjne

Ikke almindelig: Synsnedsættelse

Øre og labyrint

Almindelig: Vertigo

Hjerte

Ikke almindelig: Angina pectoris (især hos patienter med kranspulsåre-forsnævring i anamnesen), palpitationer

Sjælden: Takykardi

Vaskulære sygdomme

Almindelig: Hedeture

Ikke almindelig: Blodtryksfald, blodtryksstigning

Luftveje, thorax og mediastinum

Ikke almindelig: Dyspnø, rinoré, hoste

Sjælden: Gaben

Ikke kendt: Respirationsdepression

Mave-tarm-kanalen

Almindelig: Abdominalsmerter, obstipation, diarré, mundtørhed, dyspepsi, opkastning, kvalme, flatulens

Ikke almindelig: Abdominal distension

Sjælden: Tandsygdomme

Ikke kendt: Opstød

Lever og galdeveje

Ikke almindelig: Forhøjede leverenzymer, galdestenskolik

Hud og subkutane væv

Almindelig: Pruritus, hudreaktioner, hyperhidrose

Knogler, led, muskler og bindevæv

Ikke almindelig: Muskelkramper, muskeltrækninger, myalgi

Nyrer og urinveje

Ikke almindelig: Pludselig vandladningstrang

Ikke kendt: Urinretention

Det reproduktive system og mammae

Ikke kendt: Erektil dysfunktion

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Almindelig: Asteni, fatigue

Ikke almindelig: Brystsmerter, kulderystelser, abstinenssymptomer, generel utilpashed, smerter, perifere ødemer, tørst

Undersøgelser

Ikke almindelig: Vægttab

Sjælden: Vægtøgning

Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer

Ikke almindelig: Kvæstelser fra uheld

**Yderligere kendte bivirkninger for den aktive substans oxycodonhydrochlorid**

På grund af dets farmakologiske egenskaber kan oxycodonhydrochlorid medføre

respirationsdepression, miosis, bronkospasmer og kramper i glat muskulatur så vel som

undertrykkelse af hosterefleksen.

Infektioner og parasitære sygdomme

Sjælden: Herpes

Immunsystemet

Ikke kendt: Anafylaktisk reaktion

Metabolisme og ernæring

Ikke almindelig: Dehydrering

Sjælden: Øget appetit

Psykiske forstyrrelser

Almindelig: Humørsvingninger og personlighedsforandringer, nedsat aktivitetsniveau, psykomotorisk hyperaktivitet

Ikke almindelig: Agitation, perceptionsforstyrrelser (f.eks. manglende virkelighedssans)

Nervesystemet

Ikke almindelig: Koncentrationsbesvær, migræne, hypertoni, ufrivillige muskelsammentrækninger, hypæstesi, koordinationsforstyrrelser

Ikke kendt: Hyperalgesi

Øre og labyrint

Ikke almindelig: Nedsat hørelse

Blod og lymfesystem

Ikke almindelig: Vasodilatation

Luftveje, thorax og mediastinum

Ikke almindelig: Dysfoni

Mave-tarm-kanalen

Almindelig: Hikke

Ikke almindelig: Dysfagi, ileus, sår i munden, stomatit

Sjælden: Melæna, gingival blødning

Ikke kendt: Caries

Lever og galdeveje

Ikke kendt: Cholestase

Hud og subkutane væv

Ikke almindelig: Tør hud

Sjælden: Urticaria

Nyrer og urinveje

Almindelig: Dysuri

Det reproduktive system og mammae

Ikke almindelig: Hypogonadisme

Ikke kendt: Amenoré

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Ikke almindelig: Ødemer, tolerance

Ikke kendt: Neonatale abstinenssymptomer

**Bivirkninger ved behandling af *restless legs*-syndrom**

Listen nedenfor viser de bivirkninger, der blev observeret med oxycodone-hydrochlorid/naloxonehydrochlorid i et 12 uger langt, randomiseret, placebokontrolleret klinisk forsøg, hvor i alt 150 patienter fik oxycodonhydrochlorid/naloxonhydrochlorid og 154 patienter fik placebo. Daglige doser var mellem 10 mg/5mg og 80 mg/40 mg oxycodonhydrochlorid/naloxonhydrochlorid. Bivirkninger ved brug af disse tabletter til smertebehandling, som ikke blev observeret hos RLS-patienter, er tilføjet med frekvensen "Ikke kendt".

Immunsystemet

Ikke kendt: Overfølsomhed

Metabolisme og ernæring

Almindelig: Nedsat appetit, tab af appetit

Psykiske forstyrrelser

Almindelig: Søvnløshed, depression

Ikke almindelig: Nedsat libido, søvnanfald

Ikke kendt: Forstyrret tankevirksomhed, angst, konfusion, nervøsitet, rastløshed, eufori, hallucinationer, mareridt, afhængighed, aggression

Nervesystemet

Meget almindelige: Hovedpine, somnolens

Almindelig: Svimmelhed, opmærksomhedsforstyrrelser, tremor,

 paræstesi

Ikke almindelig: Smagsforstyrrelser

Ikke kendt: Krampeanfald (især hos personer med epilepsi eller

 personer, som har tendens til at få krampeanfald),

 sedation, taleforstyrrelser, besvimelse, letargi

Øjne

Almindelig: Nedsat syn

Øre og labyrint

Almindelig: Vertigo

Hjerte

Ikke kendt: Angina pectoris (særligt hos patienter med tidligere Koronararteriesygdom), palpitationer, takykardi

Vaskulære sygdomme

Almindelig: Hedeture, blodtryksfald, øget blodtryk

Luftveje, thorax og mediastinum

Ikke almindelig: Dyspnø

Ikke kendt: Hoste, rinoré, respirationsdepression, gaben

Mave-tarm-kanalen

Meget almindelige: Forstoppelse, kvalme

Almindelig: Abdominalsmerter, mundtørhed, opkastning

Ikke almindelig: Flatulens

Ikke kendt: Udspiling af maven, diarré, dyspepsi, opstød,

 tandsygdomme

Lever og galdeveje

Almindelig: Leverenzymstigning (øget alaninaminotransferase,

 øget gamma-glutamyltransferase)

Ikke kendt: Galdekolik

Hud og subkutane væv

Meget almindelige: Hyperhidrose

Almindelig: Kløe, hudreaktioner

Knogler, led, muskler og bindevæv:

Ikke kendt: Muskelspasmer, muskeltrækninger, myalgi

Nyrer og urinveje

Ikke kendt: Vandladningstrang, urinretention

Det reproduktive system og mammae

Ikke almindelig: Erektil dysfunktion

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Meget almindelige: Træthed

Almindelig: Brystsmerter, kulderystelser, tørst, smerter

Ikke almindelig: Seponeringssyndrom, perifere ødemer

Ikke kendt: Utilpashed, asteni

Undersøgelser

Ikke kendt: Vægttab, øget vægt

Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer

Ikke almindelig: Kvæstelser fra uheld

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

*Symptomer på forgiftning*

Afhængigt af anamnesen, kan en overdosis af Oxycodone/Naloxone "Stada" manifestere sig ved symptomer, der er udløst af enten oxycodon (opioidreceptor-agonist) eller ved naloxon (opioidreceptor-antagonist).

Symptomer på oxycodonoverdosis omfatter miosis, respirationsdepression, somnolens som udvikler sig til stupor, hypotoni, bradykardi samt hypotension. Koma, ikke-kardiogent lungeødem og kredsløbssvigt kan forekomme i mere alvorlige tilfælde, og kan medføre dødelig udgang.

Symptomer på naloxonoverdosis alene er usandsynligt.

*Behandling af forgiftning*

Abstinenssymptomer som følge af en overdosis af naloxon, skal behandles symptomatisk i et nøje overvåget miljø.

Kliniske symptomer på en oxycodonoverdosis kan behandles ved administration af opioid-antagonister (f.eks. naloxonhydrochlorid 0,4-2 mg intravenøst). Administrationen skal gentages med 2-3 minutters mellemrum, som klinisk nødvendigt. Det er også muligt at anvende en infusion af 2 mg naloxonhydrochlorid i 500 ml 0,9% natriumchlorid eller 5% dextrose (0,004 mg/ml naloxon). Infusionshastigheden skal justeres i forhold til de tidligere bolusinjektioner og patientens respons.

Ventrikelskylning kan overvejes.

Støttende foranstaltning (kunstig ventilation, ilt, vasopressorer og flydende infusioner) bør igangsættes efter behov, for at styre det kredsløbschok som en overdosis medfører. Hjertestop eller arytmi kan kræve hjertemassage eller defibrillering. Kunstig ventilation skal anvendes, hvis det er nødvendigt. Væske- og elektrolytbalancen bør opretholdes.

**4.10 Udlevering**

A§4 - kopieringspligtigt

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Analgetika; Opioider; Naturlige opioumalkaloider,

ATC-kode: N02AA05.

*Virkningsmekanisme*

Oxycodon og naloxon udviser affinitet til kappa-, my- og delta-opioidreceptorerne i hjernen, rygmarven og perifere organer (f.eks. tarmen). Oxoyodon virker som opioidreceptor-agonist på disse receptorer og binder til de endogene opioidreceptorer i CNS. Naloxon er derimod en ren antagonist og virker på alle typer af opioidreceptorer.

*Farmakodynamisk virkning*

På grund af den udtalte first-pass metabolisme er biotilgængeligheden af naloxon efter oral indgivelse < 3%, og derfor en klinisk relevant systemisk virkning usandsynlig. Kompetitiv antagonisme mellem oxycodon og naloxon ved opioidreceptorerne i tarmene bevirker, at naloxon reducerer de bivirkninger fra mave-tarmkanalen, der er typiske for opioidbehandling.

*Klinisk virkning og sikkerhed*

Se punkt 4.4 for opioiders effekt på det endokrine system.

Prækliniske undersøgelser viser forskellige virkninger af naturlige opioider på immunsystemet. Den kliniske betydning af disse fund er ikke kendt. Det vides ikke, om oxycodon, et semi-syntetisk opioid, har lignende virkninger som naturlige opioider på immunsystemet.

*Analgesi*

I et 12-ugers dobbelt-blindet parallelgruppeforsøg med 322 patienter med opioid-induceret obstipation, havde patienter, som blev behandlet med oxycodonhydrochlorid / naloxonhydrochlorid i gennemsnit en ekstra komplet spontan (uden laksantia) afføring i den sidste uge af behandlingen, sammenlignet med patienter, som fortsatte anvendelse af tilsvarende doser oxycodonhydrochlorid depottabletter (p <0,0001). Anvendelsen af afføringsmidler i de første fire uger var signifikant lavere i oxycodon-naloxon-gruppen sammenlignet med oxycodon monoterapi-gruppen (31% versus 55% henholdsvis p <0,0001). Lignende resultater blev vist i en undersøgelse, hvor 265 ikke-cancer patienter, som sammenlignede daglige doser af oxycodonhydrochlorid /naloxonhydrochlorid på 60 mg/30 mg og op til 80 mg/40 mg med oxycodonhydrochlorid monoterapi i samme dosisinterval.

*Restless legs*-syndrom

I et 12 uger langt, dobbeltblindet effektforsøg blev 150 patienter med svært til meget svært idiopatisk *restless legs*-syndrom randomiseret til behandling med oxycodonhydrochlorid/naloxonhydrochlorid. Svært syndrom er defineret som en IRLS-score mellem 21 og 30, og meget svært syndrom som en score mellem 31 og 40. Patienterne viste en klinisk relevant og statistisk signifikant forbedring i gennemsnitlig IRLS-score sammenlignet med placebo i hele behandlingsperioden med et fald i gennemsnitlig IRLS-score på 5,9 point sammenlignet med placebo i uge 12 (under antagelse af en virkning svarende til placebo-*completers* for de patienter, der udgik af forsøget, hvilket er en meget konservativ tilgang). Behandlingseffekt blev påvist så tidligt som i uge 1. Lignende resultater blev set i forbedring af sværhedsgraden af RLS-symptomer (målt vha. RLS-6-Rating scale), livskvalitet målt vha. et QoL-RLS-spørgeskema, søvnkvalitet (målt vha. MOS sleep scale) og andelen af patienter med IRLS-score-remission. Ingen forsøgspersoner oplevede bekræftet augmentation i løbet af forsøget.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Oxycodonhydrochlorid

*Absorption*

Oxycodon har en høj absolut biotilgængelighed på op til 87% efter oral administration.

*Fordeling*

Efter absorption fordeles oxycodon i hele kroppen. Ca. 45% er bundet til plasmaprotein. Oxycodon passerer placenta og kan påvises i modermælken.

*Biotransformation*

Oxycodon metaboliseres i tarmen og leveren til noroxycodon og oxymorphon og til forskellige glucuronidkonjugater. Noroxycodon, oxymorphon og noroxymorphon produceres via cytochrom P450-systemet. Quinidin reducerer produktionen af oxymorphon i mennesket uden at påvirke oxycodons farmakodynamik væsentligt. Bidraget af metabolitterne til den samlede farmakodynamiske virkning er ubetydelig.

*Elimination*

Oxycodon og dets metabolitter udskilles i både urin og fæces.

Naloxonhydrochlorid

*Absorption*

Efter oral administration har naloxon en meget lav systemisk biotilgængelighed på <3%.

*Fordeling*

Naloxon passerer placenta. Det vides ikke, om naloxon også passerer over i modermælken.

*Biotransformation og elimination*

Efter parenteral administration, er plasmahalveringstiden cirka en time. Virkningsvarigheden afhænger af dosis og administrationsvej, intramuskulær injektion producerer en mere langvarig virkning sammenholdt med intravenøse doser. Det metaboliseres i leveren og udskilles i urinen. De vigtigste metabolitter er naloxonglucuronid, 6β-naloxon og dets glucuronid.

Alle styrker af Oxycodone/Naloxone "Stada" er indbyrdes ombyttelige.

Efter oral administration af oxycodonhydrochlorid/naloxonhydrochlorid i maksimal dosis til raske forsøgspersoner, er plasmakoncentrationen af naloxon så lav, at det ikke er muligt at foretage en gyldig farmakokinetisk analyse. Naloxon-3-glucuronid anvendes som surrogatmarkør, i farmakokinetiske analyser, da dens plasmakoncentration er høj nok til at måle.

Samlet set, efter indtagelse af en fedtrig morgenmad, øgedes biotilgængeligheden og den maksimale plasmakoncentration (Cmax) af oxycodon med gennemsnitligt 16% og 30% sammenlignet med administration i fastende tilstand. Dette blev vurderet som klinisk irrelevant, derfor kan oxycodonhydrochlorid/naloxonhydrochlorid depottabletter tages med eller uden mad (se pkt. 4.2).

*In vitro* lægemiddelmetabolisme-undersøgelser har vist, at forekomsten af klinisk relevante interaktioner, der involverer oxycodonhydrochlorid/naloxonhydrochlorid er usandsynlig.

Ældre patienter

*Oxycodon*

I gennemsnit var der en stigning på 118% i AUCT for oxycodon (90% C.I .: 103, 135), for ældre forsøgspersoner sammenlignet med yngre forsøgspersoner. I gennemsnit var der en stigning på 114% for Cmax af oxycodon (90% C.I .: 102, 127). I gennemsnit var der en stigning på 128% for Cmin af oxycodon, (90% C.I .: 107, 152).

*Naloxon*

I gennemsnit var der en stigning på 182% for AUCT af naloxon (90% C.I .: 123, 270), for ældre forsøgspersoner sammenlignet med yngre forsøgspersoner. I gennemsnit var der en stigning på 173% for Cmax af naloxon (90% C.I .: 107, 280). I gennemsnit var der en stigning på 317% for Cmin for naloxon (90% C.I .: 142, 708).

*Naloxon-3-glucuronid*

I gennemsnit var der en stigning på 128% for AUCT af naloxon-3-glucuronid (90% C.I .: 113, 147), for ældre forsøgspersoner sammenlignet med yngre forsøgspersoner. I gennemsnit var der en stigning på 127% for Cmax naloxon-3-glucuronid (90% C.I .: 112, 144). I gennemsnit var der en stigning på 125% for Cmax naloxon-3-glucuronid (90% C.I .: 105, 148).

Patienter med nedsat leverfunktion

*Oxycodon*

I gennemsnit var der en stigning på 143% (90% CI: 111, 184), 319% (90% CI: 248, 411) og 310% (90% CI: 241, 398) for AUCINF af oxycodon, hos forsøgspersoner med hhv. let, moderat og svært nedsat nyrefunktion, sammenlignet med raske frivillige. I gennemsnit var der en stigning på 120% (90% CI: 99, 144), 201% (90% CI: 166, 242) og 191% (90% CI: 158, 231) for Cmax af oxycodon for forsøgspersoner med hhv. let, moderat og svært nedsat nyrefunktion, sammenlignet med raske forsøgspersoner. I gennemsnit var der en stigning på 108% (90% CI: 70, 146), 176% (90% CI: 138, 215) og 183% (90% CI: 145, 221) for t1/2Z af oxycodon hos forsøgspersoner med hhv. let, moderat og svært nedsat nyrefunktion, sammenlignet med raske forsøgspersoner.

*Naloxon*

I gennemsnit var der en stigning på 411% (90% CI: 152, 1112), 11518% (90% CI: 4259, 31.149) og 10666% (90% CI: 3944, 28.847) for AUCt af naloxon hos forsøgspersoner med hhv. let, moderat og svært nedsat nyrefunktion, sammenlignet med raske forsøgspersoner. I gennemsnit var der en stigning til 193% (90% CI: 115, 324), 5292% (90% CI: 3148, 8896) og 5252% (90% CI: 3124, 8830) for Cmax af naloxon, hos forsøgspersoner med hhv. let, moderat og svært nedsat nyrefunktion, sammenlignet med raske forsøgspersoner. På grund af utilstrækkelig mængde data til rådighed blev t1/2Z og den tilsvarende AUCINF af naloxon ikke beregnet. Sammenligningerne af biotilgængeligheden for naloxon er derfor baseret på AUCt-værdier.

*Naloxon-3-glucuronid*

I gennemsnit var der en stigning på 157% (90% CI: 89, 279), 128% (90% CI: 72, 227) og 125% (90% CI: 71, 222) for AUCINF naloxon-3-glucuronid hos forsøgspersoner med hhv. let, moderat og svært nedsat nyrefunktion, sammenlignet med raske forsøgspersoner. I gennemsnit var der en stigning på 141% (90% CI: 100, 197), 118% (90% CI: 84, 166) og et fald til 98% (90% CI: 70, 137) for Cmax naloxon-3-glucuronid hos forsøgspersoner med hhv. let, moderat og svært nedsat nyrefunktion, sammenlignet med raske forsøgspersoner. I gennemsnit var der en stigning på 117% (90% CI: 72, 161), et fald på 77% (90% CI: 32, 121) og et fald til 94% (90% CI: 49, 139) for t1/2Z naloxon-3-glucuronid hos forsøgspersoner med hhv. let, moderat og svært nedsat nyrefunktion, sammenlignet med raske forsøgspersoner.

Patienter med nedsat nyrefunktion

*Oxycodon*

I gennemsnit var der en stigning på 153% (90% CI: 130, 182), 166% (90% CI: 140, 196) og 224% (90% CI: 190, 266) for AUCINF af oxycodon hos forsøgspersoner med hhv. let, moderat og svært nedsat nyrefunktion, sammenlignet med raske forsøgspersoner. I gennemsnit var der en stigning på 110% (90% CI: 94, 129), 135% (90% CI: 115, 159) og 167% (90% CI: 142, 196) for Cmax af oxycodon hos forsøgspersoner med hhv. let, moderat og svært nedsat nyrefunktion, sammenlignet med raske forsøgspersoner. I gennemsnit var der en stigning til 149%, 123% og 142% for t1/2Z af oxycodon for hhv. let, moderat og svært nedsat nyrefunktion, sammenlignet med raske forsøgspersoner.

*Naloxon*

I gennemsnit var der en stigning på 2850% (90% CI: 369, 22042), 3910% (90% CI: 506, 30243) og 7612% (90% CI: 984, 58.871) for AUCt af naloxon hos forsøgspersoner med hhv. let, moderat og svært nedsat nyrefunktion, sammenlignet med raske forsøgspersoner. I gennemsnit var der en stigning til 1076% (90% CI: 154, 7502), 858% (90% CI: 123, 5981) og 1675% (90% CI: 240, 11676) for Cmax af naloxon hos forsøgspersoner med hhv. let, moderat og svært nedsat nyrefunktion, sammenlignet med raske forsøgspersoner. På grund af utilstrækkelig mængde data til rådighed blev t1/2Z og den tilsvarende AUCINF af naloxon ikke beregnet. Sammenligningerne af biotilgængeligheden for naloxon er derfor baseret på AUCt-værdier. Nøgletallene kan have været påvirket af den manglende evne til fuldt ud at karakterisere naloxon plasmaprofiler for raske personer.

*Naloxon-3-glucuronid*

I gennemsnit var der en stigning på 220% (90% CI: 148, 327), 370% (90% CI: 249, 550) og 525% (90% CI: 354, 781) for AUCINF naloxon-3-glucuronid hos forsøgspersoner med hhv. let, moderat og svært nedsat nyrefunktion, sammenlignet med raske forsøgspersoner. I gennemsnit var der en stigning på 148% (90% CI: 110, 197), 202% (90% CI: 151, 271) og 239% (90% CI: 179, 320) for Cmax naloxon-3-glucuronid hos forsøgspersoner med hhv. let, moderat og svært nedsat nyrefunktion, sammenlignet med raske forsøgspersoner. I gennemsnit var der ingen signifikant ændring for t1/2Z for naloxon-3-glucuronid mellem dem med nedsat nyrefunktion og raske forsøgspersoner.

*Misbrug*

For at undgå at ødelægge depotkapslerne, må Oxycodone/Naloxone "Stada" ikke knuses eller tygges, da dette fører til en hurtig frigivelse af de aktive stoffer. Derudover har naloxon en langsommere eliminationshastighed, når det administreres intranasalt. Begge egenskaber betyder, at misbrug af Oxycodone/Naloxone "Stada" ikke vil have den forventede effekt. Hos oxycodon-afhængige rotter, gav intravenøs administration af oxycodonhydrochlorid/naloxonhydrochlorid i forholdet 2: 1 abstinenssymptomer.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Der er ingen data fra undersøgelser vedrørende reproduktionstoksiciteten for kombinationen af oxycodon og naloxon. Undersøgelser med de enkelte komponenter viste, at oxycodon ikke havde nogen virkning på fertilitet og på den tidlige fosterudvikling hos han- og hunrotter, der fik doser på op til 8 mg/kg legemsvægt, og medførte ingen misdannelser hos rotter ved doser på op til 8 mg/kg legemsvægt og hos kaniner ved doser på 125 mg/kg legemsvægt. Der blev dog set en dosisrelateret stigning i udviklingsmæssige variationer (øget forekomst af 27 præsakrale hvirvler og ekstra sæt ribben) hos kaniner, når der blev anvendt individuelle fostre til de statistiske vurderinger. Når der blev anvendt kuld til den statistiske vurdering af disse parametre, var det alene forekomsten af 27 præsakrale hvirvler, der var øget, og dette var kun i gruppen, som fik 125 mg/kg, som var et doseringsniveau, der medførte svære farmakotoksiske effekter hos drægtige dyr. I et studie af den præ- og postnatale udvikling hos rotter var F1-legemsvægten lavere ved 6 mg/kg/dag i forhold til legemsvægten i kontrolgruppen, hvor der blev anvendt doser, der reducerede moderdyrets vægt og fødeindtag (NOAEL 2 mg/kg legemsvægt). Der var ingen effekter på de fysiske, refleksologiske og sensoriske udviklingsparametre eller på de adfærdsmæssige og reproduktive indekser.

Forsøg vedrørende naloxons reproduktionstoksicitet viste, at høje orale doser ikke var teratogene og/eller embryotoksiske, og at peri-/postnatal udvikling ikke blev påvirket. Ved meget høje doser (800 mg/kg/dag) resulterede naloxon i et øget antal døde unger umiddelbart efter fødslen. Samme doser var væsentligt toksiske for moderrotterne (f.eks. vægttab og konvulsioner). Der blev dog ikke observeret nogen effekt på udvikling eller adfærd hos de overlevende unger.

Der er ikke udført langtidsforsøg vedrørende den carcinogene effekt af oxycodon og naloxon i kombination eller oxycodon alene. Der er udført et 24 måneders oralt carcinogenicitetsforsøg med rotter, hvor rotterne fik naloxon i doser på op til 100 mg/kg dagligt. Resultaterne indikerer, at naloxon ikke er carcinogent under disse forhold.

 *In vitro*-analyser af oxycodon og naloxon hver for sig viser en clastogen tendens. Der er ikke observeret lignende effekt ved *in vivo*-analyser, selv ikke ved toksiske doser. Resultaterne indikerer, at den mutagene risiko ved Oxycodone/Naloxone "Stada" til mennesker i terapeutiske koncentrationer kan udelukkes med tilstrækkelig sikkerhed.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Polyvinylacetat

Povidon K30

Natriumlaurylsulfat

Silica, kolloid vandfri

Cellulose, mikrokrystallinsk

Magnesiumstearat

Tabletovertræk

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

Polyvinylalkohol
Titandioxid (E171)

Macrogol 3350
Talcum

Oxycodone/Naloxone "Stada" 10 mg/5 mg

Polyvinylalkohol,

Titandioxid (E171)

Rød jernoxid (E172)

Macrogol 3350

Talcum

Oxycodone/Naloxone "Stada" 20 mg/10 mg

Polyvinylalkohol,

Titandioxid (E171)

Macrogol 3350

Talcum

Oxycodone/Naloxone "Stada" 40 mg/20 mg

Polyvinylalkohol,

Titandioxid (E171)

Rød jernoxid (E172)

Macrogol 3350

Talcum

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25°C.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Perforeret unit-dose børnesikret aluminium/PVC/PE/PVDC-blister.

Pakningsstørrelser

28x1, 56x1, 60x1, 98x1 depottabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf bør bortskaffes i overensstemmelse med lokale krav.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
D-61118 Bad Vilbel
Tyskland

**Repræsentant**

STADA Nordic ApS

Marielundvej 46 A

2730 Herlev

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 5 mg+2,5 mg: 55108

 10 mg+5 mg: 55109

 20 mg+10 mg: 55110

 40 mg+20 mg: 55111

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 9. juni 2016

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

6. januar 2025