

 10. marts 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

 **for**

**Oxycodone/naloxone "Krka", depottabletter**

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

30332

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Oxycodone/naloxone "Krka", depottabletter

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

10 mg/5 mg

Hver 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.

20 mg/10 mg

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

40 mg/20 mg

Hver depottablet indeholder 40 mg oxycodonhydrochlorid svarende til 36 mg oxycodon og 20 mg naloxonhydrochlorid som 21,8 mg naloxonhydrochloriddihydrat, svarende til 18 mg naloxon.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver 10 mg/5 mg depottablet indeholder 66,45 mg lactose (som monohydrat).

Hver 20 mg/10 mg depottablet indeholder 51,78 mg lactose (som monohydrat).

Hver 40 mg/20 mg depottablet indeholder 103,55 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Depottabletter

10 mg/5 mg depottabletter

Hvide, ovale, let bikonvekse, filmovertrukne depottabletter mærket med ”10” på en side af tabletten (dimensioner: 9,5 mm×4,5 mm).

20 mg/10 mg depottabletter

Svagt lyserøde, ovale, let bikonvekse, filmovertrukne depottabletter mærket med ”20” på en side af tabletten (dimensioner: 9,5 mm×4,5 mm).

40 mg/20 mg depottabletter

Brunliggule, kapselformede, let bikonvekse, filmovertrukne depottabletter mærket med ”40” på en side af tabletten (dimensioner: 14,0 mm×6,0 mm).

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Stærke smerter, som kun kan behandles tilstrækkeligt med opioidanalgetika.

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

Opioidantagonisten naloxon modvirker opioidinduceret obstipation, idet oxycodons virkning på opioidreceptorerne lokalt i mave-tarm-kanalen blokeres.

Oxycodone/naloxone "Krka" er godkendt til behandling af voksne.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Analgesi

Den analgetiske effekt af Oxycodone/naloxone "Krka" er ækvivalent med oxycodonhydrochlorid i depotformuleringer.

Dosis bør justeres i forhold til smerteintensitet og den enkelte patients respons. Med mindre andet er foreskrevet, skal disse tabletter administreres som følger:

*Voksne*

Den normale initialdosis til opioidnaive patienter er 10 mg/5 mg oxycodonhydrochlorid/naloxonhydrochlorid hver 12. time.

Lavere styrker er tilgængelige til at lette dosistitrering ved opstart af opiodbehandling og til individuelle dosisjusteringer.

Patienter, som allerede er i behandling med opioider, kan starte med højere doser afhængig af tidligere erfaringer med opioidbehandling.

Den maximale døgndosis af disse tabletter 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, som har brug for en højere dosis, kan behandlingen suppleres med oxycodonhydrochlorid i depotformulering givet samtidigt, idet der tages højde for den maximale døgndosis på 400 mg oxycodonhydrochlorid i depotformulering. Supplement med oxycodonhydrochlorid kan reducere naloxonhydrochlorids gavnlige effekt på tarmfunktionen.

Ved seponering af behandling med disse tabletter og efterfølgende skift til andet opioid kan det forventes, at tarmfunktionen forværres.

Nogle patienter, som tager disse depottabletter efter en fast doseringsplan, har behov for hurtigtvirkende analgetika som nødmedicin ved gennembrudssmerter. Oxycodone/naloxone "Krka" er en depotformulering og er derfor ikke egnet til behandling af gennembrudssmerter. Ved behandling af gennembrudssmerter skal en enkelt dosis nødmedicin udgøre ca. 1/6 af den totale døgndosis af oxycodonhydrochlorid. Brug af nødmedicin mere end to gange daglig indikerer normalt, at den anvendte dosering skal øges. Justeringen af dosis skal foretages med 1-2 dages mellemrum. Så længe det er nødvendigt med smertebehandling, er målet at finde en patientspecifik dosis, som ved to daglige doser giver tilstrækkelig smertelindring med så lidt nødmedicin som muligt.

Den fastsatte dosis af Oxycodone/naloxone "Krka" administreres to gange daglig i henhold til en fast doseringsplan. For de fleste patienter passer det med en jævnt fordelt administration (samme dosis givet hver 12. time, morgen og aften). Nogle patienter kan, afhængigt af deres smertetilstand, have gavn af en ujævnt fordelt dosering tilrettelagt efter smertemønsteret. Generelt bør den lavest effektive dosis analgetikum anvendes.

Ved behandling af non-maligne smerter er en daglig dosis på op til 40 mg/20 mg oxycodonhydrochlorid/naloxonhydrochlorid normalt tilstrækkelig, men det kan dog være nødvendigt at anvende højere dosis. Til dosering, som ikke er mulig/praktisk med de her beskrevne styrker, findes lægemidlet i andre styrker.

*Restless legs*-syndrom

Oxycodone/naloxone "Krka" 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 "Krka" 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 "Krka" bør ske under overvågning af en kliniker med erfaring i behandlingen af *restless legs*-syndrom.

Medmindre andet er ordineret, bør Oxycodone/naloxone "Krka" 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 "Krka" 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

dette lægemiddel 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 koncentrationen af oxycodon (se pkt. 5.2). Den kliniske betydning af, at patienter med nedsat leverfunktion eksponeres for en relativt høj koncentration af naloxon, kendes endnu ikke. Disse tabletter bør anvendes med forsigtighed til patienter med let nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4). Oxycodone/naloxone "Krka" er kontraindiceret til patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion (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 koncentrationen af oxycodon. Den kliniske betydning af, at patienter med nedsat nyrefunktion eksponeres for en relativt høj koncentration af naloxon, kendes endnu ikke. Disse tabletter bør anvendes med forsigtighed til patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4).

*Pædiatrisk population*

Sikkerhed og virkning af Oxycodone/naloxone "Krka" hos børn under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Indgivelsesmåde

Til oral anvendelse.

Den fastsatte dosis af disse depottabletter administreres to gange dagligt i henhold til fast doseringsplan.

Depottabletterne kan tages sammen med eller uafhængigt af føde og skal tages med en tilstrækkelig mængde væske. Disse tabletter skal synkes hele og må ikke deles, tygges eller knuses (se pkt. 4.4).

Behandlingsmål og seponering (Analgesi)

Før behandling med Oxycodone/naloxone "Krka" påbegyndes, skal der med patienten aftales en behandlingsstrategi, herunder behandlingsvarighed og behandlingsmål, samt en plan til at afslutte behandlingen i henhold til retningslinjer for smertebehandling. Under behandlingen skal der ofte være kontakt mellem lægen og patienten for at vurdere behovet for fortsat behandling, overveje seponering og justere dosis om nødvendigt. Når en patient ikke længere har behov for behandling med oxycodon, tilrådes det at nedtrappe dosis gradvist for at forebygge symptomer på abstinenser. Ved mangel på tilstrækkelig smertekontrol, skal muligheden for hyperalgesi, tolerance og progression af underliggende sygdom overvejes (se pkt. 4.4).

Behandlingsvarighed

Disse tabletter må ikke anvendes i længere tid end højst nødvendigt.

*Restless legs*-syndrom

Patienterne bør vurderes klinisk mindst hver 3. måned under behandling med Oxycodone/naloxone "Krka". Behandlingen af den enkelte patient bør kun fortsættes hvis Oxycodone/naloxone "Krka" 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 "Krka" gradvist ned over cirka en uge, for at fastslå, om fortsat behandling med Oxycodone/naloxone "Krka" 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 de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1,
* Svær respirationsdepression med hypoxi og/eller hyperkapni,
* 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**

Der skal udvises forsigtighed, når tabletterne administreres til patienter med:

* Svært nedsat respirationsfunktion
* Søvnapnø
* Samtidig administration med CNS-depressiva (se nedenfor og pkt. 4.5)
* Monoaminoxidase-hæmmere (MAO-hæmmere, se nedenfor og pkt. 4.5)
* Tolerance, fysisk afhængighed og abstinenser (se nedenfor)
* Psykisk afhængighed [afhængighed], misbrugsprofil og stof- eller alkoholmisbrug i anamnesen (se nedenfor)
* Ældre eller svækkede patienter
* Hovedskader, intrakranielle læsioner eller øget intrakranielt tryk, nedsat bevidsthedsniveau, som ikke kan forklares
* Epilepsi eller tendens til krampeanfald
* Hypotension
* Hypertension
* Pancreatitis
* Let nedsat leverfunktion
* Nedsat nyrefunktion
* Opioidinduceret paralytisk ilius
* Myksødem
* Hypothyroidisme
* Addisons sygdom (binyrebarkinsufficiens)
* Prostatahypertrofi
* Forgiftningspsykose
* Alkoholisme
* Delirium tremens
* Cholelithiasis
* Eksisterende hjerte-kar-sygdomme

Respirationsdepression

Den primære risiko ved overdosering med opioider er respirationsdepression.

*Søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser*

Opioider kan forårsage søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser, herunder central søvnapnø (CSA) og søvnrelateret hypoxæmi. Brug af opioider øger dosisafhængigt risikoen for CSA. Det skal overvejes at sænke den totale opioiddosis hos patienter med CSA.

*Risiko ved samtidig brug af sedative lægemidler såsom benzodiazepiner eller* *lignende lægemidler:*

Samtidig brug af opioider, inklusiv oxycodonhydrochlorid og sedative lægemidler, såsom benzodiazepiner eller beslægtede lægemidler, kan resultere i sedation, respiratorisk depression, koma og død. På grund af disse risici bør samtidig behandling med disse sedative lægemidler kun anvendes til patienter, for hvem der ikke er alternative behandlingsmuligheder. Hvis det besluttes at ordinere Oxycodone/naloxone "Krka" samtidig med sedative lægemidler, bør den laveste effektive dosis anvendes, og behandlingsvarigheden bør være så kort som mulig.

Patienterne skal følges nøje for tegn og symptomer på respiratorisk depression og sedation. I den forbindelse anbefales det på det kraftigste at informere patienterne og deres omsorgspersoner om at være opmærksomme på disse symptomer (se pkt. 4.5).

MAO-hæmmere

Oxycodone/naloxone "Krka" skal administreres med forsigtighed til patienter, der tager MAO-hæmmere, eller som har taget MAO-hæmmere inden for de seneste to uger.

Der skal udvises forsigtighed ved Oxycodone/naloxone "Krka" behandling til 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.

Der skal også udvises forsigtighed ved administration af disse tabletter til patienter med let nedsat lever- eller nyrefunktion. Det er især nødvendigt, at patienter med svært nedsat nyrefunktion monitoreres omhyggeligt.

Diarré kan betragtes som en mulig bivirkning af naloxon.

Opioidbrugsforstyrrelse (misbrug og afhængighed)

Tolerance og fysisk og/eller psykisk afhængighed kan udvikle sig ved gentagen administration af opioider som f.eks. oxycodon.

Gentagen brug af Oxycodone/naloxone "Krka" kan føre til opioidbrugsforstyrrelse (OUD). En højere dosis og længere varighed af opioidbehandling kan øge risikoen for at udvikle OUD. Misbrug eller forsætlig forkert brug af Oxycodone/naloxone "Krka" kan resultere i overdosering og/eller dødsfald. Risikoen for at udvikle OUD er forøget hos patienter med en personlig anamnese eller familieanamnese (forældre eller søskende) med misbrugsrelaterede lidelser (herunder alkoholmisbrug), hos nuværende tobaksrygere eller hos patienter med en personlig anamnese med andre psykiske sygdomme (f.eks. svær depression, angst og personlighedsforstyrrelser).

Før behandling med Oxycodone/naloxone "Krka" påbegyndes og under behandlingen skal behandlingsmål og en seponeringsplan aftales med patienten (se pkt. 4.2). Før og under behandlingen skal patienten også informeres om risiciene og tegnene på OUD. Hvis disse tegn forekommer, skal patienten rådes til at kontakte lægen.

Patienter vil have behov for overvågning for tegn på lægemiddelsøgende adfærd (f.eks. anmodninger om genopfyldninger for tidligt). Dette omfatter en gennemgang af samtidig brug af opioider og psykofarmaka (såsom benzodiazepiner). For patienter med tegn og symptomer på OUD, skal rådføring med en misbrugsspecialist overvejes.

Seponering af behandling og abstinenssyndrom

Gentagen brug af Oxycodone/naloxone "Krka" kan føre til fysisk afhængighed, og et abstinenssyndrom kan forekomme ved brat seponering af behandlingen. Hvis behandling ikke længere er nødvendig, anbefales det at reducere den daglige dosis gradvist for at undgå, at der opstår seponeringssymptomer (se pkt. 4.2).

Oxycodone/naloxone "Krka" er ikke egnet til behandling af abstinenssymptomer.

Der er begrænset klinisk erfaring med Oxycodone/naloxone "Krka" til behandling af *restless legs*-syndrom ud over 1 år (se pkt. 4.2).

Depottabletterne skal sluges hele for ikke at ødelægge den forlængede virkning. De må ikke deles, tygges eller knuses. Deling, tygning eller knusning af depottabletterne før indtagelse fører til en hurtigere frigivelse af de aktive stoffer og absorption af en potentielt dødelig dosis oxycodon (se pkt. 4.9).

Patienter, der har oplevet somnolens og/eller et pludseligt søvnanfald, må ikke føre motorkøretøjer eller betjene maskiner. Derudover kan det overvejes at reducere dosis eller seponere behandlingen. På grund af mulige additive virkninger bør der udvises forsigtighed, når patienter tager andre sedativa i kombination med Oxycodone/naloxone "Krka" (se pkt. 4.5 og 4.7).

Hvis Oxycodone/naloxone "Krka" tages sammen med alkohol, kan bivirkningerne af Oxycodone/naloxone "Krka" øges; samtidig brug bør undgås.

Sikkerhed og effekt af Oxycodone/naloxone "Krka" er ikke blevet undersøgt hos børn og unge under 18 år. Det frarådes derfor at anvende Oxycodone/naloxone "Krka" til børn og unge under 18 år.

Der er ingen klinisk erfaring med behandling af patienter med peritoneal carcinomatose eller sub-okklusivt syndrom i fremskredne stadier af cancer i fordøjelsessystemet eller bækkenet. Disse tabletter bør derfor ikke anvendes til denne patientgruppe.

Disse tabletter bør ikke anvendes præoperativt eller indenfor 12-24 timer efter operationen. 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.

Narkomaner bør på det kraftigste frarådes at misbruge disse tabletter. Hos personer, der er afhængige af opioider som f.eks. heroin, morphin eller methadon, vil misbrug af disse tabletter ved parenteral, nasal eller oral indtagelse medføre markante abstinenssymptomer eller forværring af allerede eksisterende abstinenssymptomer (se pkt. 4.9). Dette skyldes naloxons antagonistiske egenskaber overfor opioidreceptorer.

Disse tabletter består af en dobbelt polymermatrix, der kun er beregnet til oral anvendelse. I tilfælde af misbrug i form af parenteral injektion kan hjælpestofferne (især talcum) medføre lokale vævsnekroser, granulomer i lungerne eller andre alvorlige, potentielt dødelige hændelser.

Den tomme depottabletmatrix kan muligvis ses i afføringen.

Opioider, såsom oxycodon, kan påvirke hypothalamus-hypofyse-adrenal- eller hypothalamus-hypofyse-gonade-akserne. Observerede ændringer inkluderer stigning af prolactin i serum og reduktion af kortisol- og testosteronniveauerne i plasma. Der kan være kliniske symptomer som følge af disse hormonelle forandringer.

Patienter, der er i langtidsbehandling, kan initialt få abstinenssymptomer eller diarré ved skift til Oxycodone/naloxone "Krka".

Hyperalgesi, der ikke reagerer på yderligere dosisøgning af oxycodon, kan forekomme, især ved brug af høje doser. Det kan være nødvendigt at nedsætte dosis af oxycodon eller skifte til et andet opioid.

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.

Brug af Oxycodone/naloxone "Krka" kan give positive resultater i dopingkontroller. Brug af Oxycodone/naloxone "Krka" som dopingmiddel kan udgøre en sundhedsrisiko.

Dette lægemiddel indeholder lactose. Oxycodone/naloxone "Krka" bør ikke anvendes til patienter med sjælden, hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

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

Samtidig anvendelse af opioider og sedative lægemidler, såsom benzodiazepiner eller beslægtede lægemidler, øger risikoen for sedation, respiratorisk depression, koma og død på grund af additiv CNS‑undertrykkende effekt. Ved samtidig anvendelse bør dosis og varighed begrænses (se pkt. 4.4).

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

Oxycodone/naloxone "Krka" skal administreres med forsigtighed til patienter, der tager MAO-hæmmere, eller som har taget MAO-hæmmere inden for de seneste to uger.

Samtidig administration af oxycodon og serotoninholdige lægemidler, som f.eks. en selektiv serotoningenoptagshæmmer (SSRI-præparat) eller en serotonin-noradrenalingenoptagshæmmer (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 anvendes 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 de farmakodynamiske virkninger af Oxycodone/naloxone "Krka"; samtidig brug bør undgås.

Der er observeret klinisk relevante ændringer i INR (International Normalized Ratio eller Quick-value) i begge retninger hos enkeltpersoner ved samtidig administration af oxycodon og coumarin-antikoagulantia.

Oxycodon metaboliseres hovedsageligt via CYP3A4 og delvist via CYP2D6 (se pkt. 5.2). Disse metaboliseringsvejes aktiviteter kan hæmmes eller fremmes af forskellige samtidigt administrerede lægemidler eller kostelementer. Om nødvendigt skal Oxycodone/naloxone "Krka"-doserne justeres i overensstemmelse hermed.

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

CYP3A4-induktorer, såsom rifampicin, carbamazepin, phenytoin og prikbladet perikon (Hypericum perforatum), kan fremkalde metabolisering af oxycodon og forårsage øget udskillelse af lægemidlet, hvilket medfører et fald i oxycodonkoncentrationen i blodet. Der skal udvises forsigtighed, og yderligere titrering kan være nødvendig for at opnå tilstrækkelig symptomkontrol.

I teorien kan lægemidler, der hæmmer CYP2D6-aktiviteten, såsom paroxetin, fluoxetin og quinidin, forårsage nedsat udskillelse af oxycodon, hvilket kan medføre en stigning i oxycodonkoncentrationen i blodet. Samtidig administration med CYP2D6-hæmmere havde en ubetydelig indvirkning på elimineringen af oxycodon og havde heller ingen indflydelse på oxycodons farmakodynamiske virkninger.

*In vitro*-metabolismeforsøg indikerer, at der ikke kan forventes klinisk relevante interaktioner mellem oxycodon og naloxon.

Der er minimal sandsynlighed for klinisk relevante interaktioner mellem paracetamol, acetylsalicylsyre eller naltrexon og oxycodon/naloxon-kombinationen i terapeutiske koncentrationer.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er ingen erfaring med anvendelse af Oxycodone/naloxone "Krka" til gravide eller i forbindelse med fødsel. Data fra et begrænset antal tilfælde, hvor den gravide blev behandlet med oxycodon, indikerer ingen risiko for medfødte abnormiteter. Erfaringsgrundlaget for anvendelse af naloxon til gravide er ringe. Den systemiske optagelse af naloxon efter administration af disse tabletter er dog relativt lav (se pkt. 5.2). Både oxycodon og naloxon passerer placenta. Der er ikke udført dyreforsøg med oxycodon/naloxon-kombinationen (se pkt. 5.3). Dyreforsøg, hvor oxycodon eller naloxon blev givet hver for sig, indikerer ingen teratogen eller embryotoksisk effekt.

Længerevarende brug af oxycodon under graviditet kan forårsage abstinenssymptomer hos den nyfødte. Brug af oxycodon under fødslen kan forårsage respirationsdepression hos den nyfødte. Disse tabletter må kun anvendes under graviditet, såfremt fordelene opvejer risici for det ufødte eller nyfødte barn.

Amning

Oxycodon udskilles i modermælk. Mælk/plasma-koncentrationsratio er 3:4:1, og det er derfor muligt, at oxycodon kan påvirke det ammede barn. Det er usikkert, om naloxon også udskilles i modermælk. Den systemiske koncentration af naloxon efter administration af disse tabletter er dog meget lav (se pkt. 5.2). Det kan ikke udelukkes, at specielt gentagen indtagelse af disse tabletter af den ammende moder kan udgøre en risiko for det ammende barn. Amning bør ophøre under behandling med Oxycodone/naloxone "Krka".

Fertilitet

Der foreligger ingen humane data om effekten af oxycodon og naloxon på fertilitet. Der var ingen effekt på parring eller fertilitet ved behandling med oxycodon/naloxon hos rotter (se pkt. 5.3).

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

Mærkning.

Oxycodone/naloxone "Krka" påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Dette gælder især ved starten af behandlingen, ved øgning af dosis eller skift af præparat og ved samtidig indtagelse af disse tabletter og stoffer med CNS-dæmpende effekt. Ved stabil dosis er et generelt forbud ikke nødvendigt. Vurdering af evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner skal ske i samråd mellem patienten og dennes læge.

Patienter, der behandles med Oxycodone/naloxone "Krka", og som oplever somnolens og/eller pludselige søvnanfald, skal advares mod at føre motorkøretøjer eller foretage sig noget, hvor nedsat opmærksomhed kan bringe dem selv eller andre i risiko for alvorlig fare eller død (f.eks. betjening af maskiner), indtil sådanne gentagne anfald og tilfælde af somnolens er forsvundet (se også pkt. 4.4 og 4.5).

**4.8 Bivirkninger**

Følgende frekvenser danner grundlag for vurdering af bivirkninger:

* 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).

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

Bivirkninger ved smertebehandling

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorgan­klasse****MedDRA** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** | **Ikke kendt** |
| Immun­systemet |  | Hypersensitivitet  |  |  |
| Metabolisme og ernæring | Nedsat, evt. manglende appetit  |  |  |  |
| Psykiske forstyrrelser | Insomni | Abnorme tanker Angst Konfusion Depression Nedsat libidoNervøsitet Rastløshed  | Afhængighed (se pkt. 4.4) | Eufori Hallucinationer MareridtAggression |
| Nervesystemet | SvimmelhedHovedpineSomnolens  | Konvulsioner1Opmærksomheds­forstyrrelserSmagsforstyrrelserTaleforstyrrelser Synkope Tremor Letargi |  | Paræstesi Sedation |
| Øjne |  | Synsnedsættelse  |  |  |
| Øre og labyrint | Vertigo  |  |  |  |
| Hjerte |  | Angina pectoris2Palpitationer  | Takykardi  |  |
| Vaskulære sygdomme | Hedeture  | Blodtryksfald Blodtryksstigning  |  |  |
| Luftveje, thorax og mediastinum |  | Dyspnø Rinoré Hoste  | Gaben  | Respirations­depressionCentral søvnapnø­syndrom |
| Mave-tarm-kanalen | Abdominal smerter Forstoppelse Diarré Mundtørhed Dyspepsi Opkastning Kvalme Flatulens  | Abdominal distension  | Tand-sygdomme  | Opstød  |
| Lever og galdeveje |  | Forhøjede leverenzymer Galdestens-kolik  |  |  |
| Hud og subkutane væv | Pruritus Hudreaktioner Hyperhidrose  |  |  |  |
| Knogler, led, muskler og bindevæv |  | Muskelkramper Muskeltrækninger Myalgi  |  |  |
| Nyrer og urinveje |  | Pludselig vandladningstrang  |  | Urinretention  |
| Det reproduktive system og mammae |  |  |  | Erektil dysfunktion  |
| Almene symptomer og reaktioner på administrations­stedet | Asteni Træthed  | Brystsmerter, Kulderystelser, Abstinenssymptomer Generel utilpashed Smerte Perifere ødemer Tørst |  |  |
| Undersøgelser |  | Vægttab  | Vægtøgning  |  |
| Traumer, forgiftninger og behandlings­komplikationer |  | Kvæstelser fra uheld  |  |  |

 1 især hos personer med epilepsi eller som er disponerede for kramper

 2 især hos patienter med koronararteriesygdom i anamnesen

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.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorgan­klasse****MedDRA** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** | **Ikke kendt** |
| Infektioner og parasitære sygdomme |  |  | Herpes  |  |
| Immunsystemet |  |  |  | Anafylaktisk reaktion  |
| Metabolisme og ernæring |  | Dehydrering  | Øget appetit  |  |
| Psykiske forstyrrelser | Humør­svingninger og personligheds­forandringer Nedsat aktivitetsniveau Psykomotorisk hyperaktivitet  | Agitation Perceptions­forstyrrelser (f.eks. manglende virkelighedssans)  |  |  |
| Nervesystemet |  | Koncentrations­besvær Migræne Hypertoni Ufrivillige muskelsammen-trækninger Hypoæstesi Koordinations­forstyrrelser  |  | Hyperalgesi |
| Øre og labyrint |  | Nedsat hørelse  |  |  |
| Vaskulære sygdomme |  | Vasodilation  |  |  |
| Luftveje, thorax og mediastinum |  | Dysfoni  |  |  |
| Mave-tarm-kanalen | Hikke  | Dysfagi, Ileus Sår i munden Stomatit  | Melæna Gingival blødning  | Caries |
| Lever og galdeveje |  |  |  | CholestaseDysfunktion i sphincter Oddi |
| Hud og subkutane væv |  | Tør hud  | Urticaria  |  |
| Nyrer og urinveje | Dysuri  |  |  |  |
| Det reproduktive system og mammae |  | Hypogonadisme |  | Amenoré  |
| Almene symptomer og reaktioner på administrations­stedet |  | Ødem Tolerance  |  | Neonatale abstinenssymptomer |

Bivirkninger ved behandling af *restless legs*-syndrom

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

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorgan-****klasse****MedDRA** | **Meget almindelige** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Ikke kendt** |
| Immunsystemet |  |  |  | Overfølsomhed  |
| Metabolisme og ernæring |  | Nedsat appetit, tab af appetit |  |  |
| Psykiske forstyrrelser |  | Søvnløshed, depression | Nedsat libido, søvnanfald | Forstyrret tankevirksomhed, angst, konfusion, nervøsitet, rastløshed, eufori, hallucinationer, mareridt, afhængighed, aggression |
| Nervesystemet | Hovedpine, somnolens | Svimmelhed, opmærksomheds-forstyrrelser, rystelser, paræstesi | Smagsforstyrrelser | Krampeanfald1, sedation, taleforstyrrelser, besvimelse, letargi |
| Øjne |  | Nedsat syn |  |  |
| Øre og labyrint |  | Vertigo  |  |  |
| Hjerte |  |  |  | Angina pectoris2,palpitationer, takykardi |
| Vaskulære sygdomme | Hedeture, blodtryksfald, øget blodtryk |  |  |  |
| Luftveje, thorax og mediastinum |  |  | Dyspnø | Hoste, rinoré, respirationsdepression, gaben |
| Mave-tarm-kanalen | Forstoppelse, kvalme | Abdominalsmerter, mundtørhed, opkastning | Flatulens  | Udspiling af maven, diarré, dyspepsi, tandsygdomme |
| Lever og galdeveje |  |  Leverenzymstigning 3 |  | Galdekolik |
| Hud og subkutane væv | Hyperhidrose | Kløe, hudreaktioner |  |  |
| Knogler, led, muskler og bindevæv |  |  |  | Muskelspasmer, muskeltrækninger, myalgi |
| Nyrer og urinveje |  |  |  | Vandladningstrang, urinretention |
| Det reproduktive system og mammae |  |  | Erektil dysfunktion |  |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Træthed | Brystsmerter, kulderystelser, tørst, smerter | Seponeringssyndrom, perifere ødemer | Utilpashed, asteni |
| Undersøgelser |  |  |  | Vægttab, øget vægt |
| Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer |  |  | Kvæstelser fra uheld |  |

1 især hos personer med epilepsi eller personer, som har tendens til at få krampeanfald

2 særligt hos patienter med tidligere Koronararteriesygdom

3 øget alaninaminotransferase, øget gamma-glutamyltransferase

Lægemiddelafhængighed

Gentagen brug af Oxycodone/naloxone "Krka" kan føre til lægemiddelafhængighed selv ved terapeutiske doser. Risikoen for lægemiddelafhængighed kan variere afhængig af en patients individuelle risikofaktorer, dosis og varighed af opioidbehandlingen (se pkt. 4.4).

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:

LægemiddelstyrelsenAxel Heides Gade 1DK-2300 København SWebsted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Symptomer på forgiftning

Afhængig af anamnesen kan en overdosis af Oxycodone/naloxone "Krka" manifestere sig ved symptomer udløst af enten oxycodon (opioidreceptor-agonist) eller naloxon (opioidreceptor-antagonist). Symptomer på overdosering med oxycodon inkluderer miosis, respirationsdepression, somnolens som kan udvikle sig til stupor, hypotoni, bradykardi og hypotension. I svære tilfælde kan der forekomme koma, ikke-kardiogent lungeødem og kredsløbskollaps, hvilket kan resultere i dødsfald.

Toksisk leukoencefalopati er observeret med oxycodonoverdosis.

Overdosering med naloxon alene er usandsynlig.

Behandling af forgiftning

Abstinenssymptomer, som er forårsaget af en overdosis med naloxon, skal behandles symptomatisk under tæt overvågning.

Ved kliniske symptomer på en oxycodonoverdosis kan der indgives en opioidantagonist (f.eks. 0,4-2 mg naloxonhydrochlorid intravenøst). Indgift af enkeltdoser skal gentages med 2-3 minutters mellemrum afhængigt af den kliniske situation. Det er muligt at foretage intravenøs infusion af 2 mg naloxonhydrochlorid i 500 ml isotonisk saltvandsopløsning eller 5 % dextroseopløsning (svarende til 0,004 mg naloxon/ml). Infusionshastigheden skal justeres i forhold til de tidligere bolusinjektioner og patientens respons.

Ventrikelskylning kan overvejes.

Om nødvendigt skal der anvendes understøttende behandling (mekanisk ventilation, ilt, administration af vasopressorer og væskeinfusion) ved ledsagende kredsløbschok. Ved hjertestop eller hjertearytmier kan hjertemassage eller defibrillering være indiceret. Det kan være nødvendigt at anvende kunstig ventilation. Væske- og elektrolytmetabolismen skal opretholdes.

**4.10 Udlevering**

A§4 (kopieringspligtigt)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Analgetika; Opioider; Naturlige opiumalkaloider

ATC-kode: N 02 AA 55.

Virkningsmekanisme

Oxycodon og naloxon udviser affinitet til kappa-, my- og delta-opioidreceptorer i hjerne, rygmarv og perifere organer (f.eks. tarme). Oxycodon indvirker på disse receptorer som opioidagonist og binder til de endogene opioidreceptorer i CNS. Naloxon er derimod en ren antagonist, der indvirker på alle typer af opioidreceptorer.

Farmakodynamisk virkning

På grund af en udtalt første-passage-metabolisme er biotilgængeligheden af naloxon efter oral administration <3 %. Det er således usandsynligt, at der er nogen klinisk relevant systemisk effekt. Kompetitiv antagonisme mellem oxycodon og naloxon ved opioidreceptorerne i tarmene bevirker, at naloxon reducerer de bivirkninger fra mave-tarm- kanalen, der er typiske for opioidbehandling.

Klinisk virkning og sikkerhed

Se punkt 4.4 for opioiders effekt på det endokrine system.

I non-kliniske forsøg har naturlige opioider udvist forskellig effekt på immunsystemet. Den kliniske relevans af disse fund er ukendt. Det er uvist, om oxycodon (et semi-syntetisk opioid) har samme effekt på immunsystemet som naturlige opioider.

*Analgesi*

I et 12-ugers, dobbelt-blindet parallelgruppeforsøg med 322 patienter med opioidinduceret obstipation havde patienter, som blev behandlet med oxycodonhydrochlorid/naloxonhydrochlorid, i den sidste uge af behandlingsperioden gennemsnitligt én komplet, spontan (uden forudgående brug af laksantia) afføring mere end de patienter, der blev behandlet med tilsvarende doser af oxycodon depottabletter (p<0,0001). Brugen af laksantia i de første fire uger var signifikant lavere i oxycodon/naloxon-gruppen sammenlignet med oxycodon monoterapi-gruppen (henholdsvis 31 % og 55 %, p<0,0001). Lignende resultater blev vist i et studie med 265 non-cancer patienter, hvor oxycodonhydrochlorid/naloxonhydrochlorid i daglige doser på 60 mg/30 mg til 80 mg/40 mg blev sammenlignet 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*

Biotilgængeligheden af oxycodon efter oral administration er høj (op til 87 %).

*Fordeling*

Efter absorption fordeles oxycodon i hele kroppen. Plasmaproteinbindingen er ca. 45 %. Oxycodon passerer placenta og kan udskilles i modermælk.

*Biotransformation*

Oxycodon metaboliseres i mave-tarm-kanalen og leveren til noroxycodon og oxymorphon samt forskellige glucuronidkonjugater. Noroxycodon, oxymorphon og noroxymorphon dannes via cytokrom P450-systemet. Quinidin reducerer dannelse af oxymorphon i mennesker uden væsentligt at influere oxycodons farmakodynamik. Metabolitternes bidrag til den samlede farmakodynamiske effekt er uden betydning.

*Elimination*

Oxycodon og dets metabolitter udskilles både i urin og fæces.

**Naloxonhydrochlorid**

*Absorption*

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

*Fordeling*

Naloxon passerer placenta. Det er usikkert, om naloxon udskilles i brystmælk.

*Biotransformation og elimination*

Efter parenteral administration er plasmahalveringstiden ca. en time. Virkningsvarigheden er afhængig af dosis og administrationsmåde; intramuskulær injektion giver en mere langvarig effekt end intravenøs administration. Naloxon metaboliseres i leveren og udskilles i urinen. Hovedmetabolitterne er naloxonglucuronid, 6-beta-naloxol og dets glucuronid.

**Kombinationen af oxycodonhydrochlorid/naloxonhydrochlorid (Oxycodone/naloxone "Krka")**

*Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold*

Oxycodons farmakokinetiske egenskaber i Oxycodone/naloxone "Krka" svarer til dem, der opnås ved samtidig administration af oxycodonhydrochlorid depottabletter og naloxonhydrochlorid depottabletter.

Alle styrker af Oxycodone/naloxone "Krka" er indbyrdes ombyttelige.

Efter oral administration af Oxycodone/naloxone "Krka" i maksimumdosis til raske forsøgspersoner er plasmakoncentrationen af naloxon så lav, at det ikke er muligt at gennemføre farmakokinetiske analyser. Farmakokinetiske analyser udføres med naloxon-3-glucuronid som surrogatmarkør, da plasmakoncentrationen af denne er målbar.

Efter indtagelse af et morgenmåltid med højt fedtindhold steg biotilgængeligheden og den maksimale plasmakoncentration (Cmax) med henholdsvis 16 % og 30 % i gennemsnit sammenlignet med administration på fastende mave. Dette blev vurderet som værende klinisk irrelevant, hvorfor Oxycodone/naloxone "Krka" kan tages med eller uden mad (se pkt. 4.2).

*In vitro*-undersøgelser af lægemiddelmetabolisering tyder på, at klinisk relevante interaktioner i forbindelse med brugen af Oxycodone/naloxone "Krka" er usandsynlige.

Ældre patienter

*Oxycodon*

AUCτ for oxycodon steg gennemsnitlig til 118 % (90 % C.I.: 103, 135) hos ældre forsøgspersoner sammenlignet med yngre forsøgspersoner. Cmax for oxycodon steg gennemsnitlig til 114 % (90 % C.I.: 102, 127). Cmin for oxycodon steg gennemsnitlig til 128 % (90 % C.I.: 107, 152).

*Naloxon*

AUCτ for naloxon steg gennemsnitlig til 182 % (90 % C.I.: 123, 270) hos ældre forsøgspersoner sammenlignet med yngre forsøgspersoner. Cmax for naloxon steg gennemsnitlig til 173 % (90 % C.I.: 107, 280). Cmin for naloxon steg gennemsnitlig til 317 % (90 % C.I.: 142, 708).

*Naloxon-3-glucuronid*

AUCτ for naloxon-3-glucuronid steg gennemsnitlig til 128 % (90 % C.I.: 113, 147) hos ældre forsøgspersoner sammenlignet med yngre forsøgspersoner. Cmax for naloxon-3-glucuronid steg gennemsnitlig til 127 % (90 % C.I.: 112, 144). Cmin for naloxon-3-glucuronid steg gennemsnitlig til 125 % (90 % C.I.: 105, 148).

Patienter med nedsat leverfunktion

*Oxycodon*

AUCinf for oxycodon steg gennemsnitlig til 143 % (90 % C.I.: 111, 184), 319 % (90 % C.I.: 248, 411) og 310 % (90 % C.I.: 241, 398) hos forsøgspersoner med henholdsvis let, moderat og svært nedsat leverfunktion sammenlignet med raske forsøgspersoner. Cmax for oxycodon steg gennemsnitlig til 120 % (90 % C.I.: 99, 144), 201 % (90 % C.I.: 166, 242) og 191 % (90 % C.I.: 158, 231) hos forsøgspersoner med henholdsvis let, moderat og svært nedsat leverfunktion sammenlignet med raske forsøgspersoner. T½(z) for oxycodon steg gennemsnitlig til 108 % (90 % C.I.: 70, 146), 176 % (90 % C.I.: 138, 215) og 183 % (90 % C.I.: 145, 221) hos forsøgspersoner med henholdsvis let, moderat og svært nedsat leverfunktion sammenlignet med raske forsøgspersoner.

*Naloxon*

AUCt for naloxon steg gennemsnitlig til 411 % (90 % C.I.: 152, 1112), 11518 % (90 % C.I.: 4259, 31149) og 10666 % (90 % C.I.: 3944, 28847) hos forsøgspersoner med henholdsvis let, moderat og svært nedsat leverfunktion sammenlignet med raske forsøgspersoner. Cmax for naloxon steg gennemsnitlig til 193 % (90 % C.I.: 115, 324), 5.292 % (90 % C.I.: 3148, 8896) og 5252 % (90 % C.I.: 3124, 8830) hos forsøgspersoner med henholdsvis let, moderat og svært nedsat leverfunktion sammenlignet med raske forsøgspersoner. Grundet utilstrækkelige data er t½(z) for naloxon og den tilsvarende AUCinf ikke udregnet. Sammenligningerne af biotilgængeligheden for naloxon er derfor baseret på AUCt-værdier.

*Naloxon-3-glucuronid*

AUCinf for naloxon-3-glucuronid steg gennemsnitlig til 157 % (90 % C.I.: 89, 279), 128 % (90 % C.I.: 72, 227) og 125 % (90 % C.I.: 71, 222) hos forsøgspersoner med henholdsvis let, moderat og svært nedsat leverfunktion sammenlignet med raske forsøgspersoner. Cmax for naloxon-3-glucuronid steg gennemsnitlig til 141 % (90 % C.I.: 100, 197), 118 % (90 % C.I.: 84, 166) og faldt til 98 % (90 % C.I.: 70, 137) hos forsøgspersoner med henholdsvis let, moderat og svært nedsat leverfunktion sammenlignet med raske forsøgspersoner. T½(z) for naloxon-3-glucuronid steg gennemsnitlig til 117 % (90 % C.I.: 72,161), faldt til 77 % (90 % C.I.: 32, 121) og faldt til 94 % (90 % C.I.: 49, 139) hos forsøgspersoner med henholdsvis let, moderat og svært nedsat leverfunktion sammenlignet med raske forsøgspersoner.

Patienter med nedsat nyrefunktion

*Oxycodon*

AUCinf for oxycodon steg gennemsnitlig til 153 % (90 % C.I. .: 130, 182), 166 % (90 % C.I.: 140, 196) og 224 % (90 % C.I.: 190, 266) hos forsøgspersoner med henholdsvis let, moderat og svært nedsat nyrefunktion sammenlignet med raske forsøgspersoner. Cmax for oxycodon steg gennemsnitlig til 110 % (90 % C.I.: 94, 129), 135 % (90 % C.I.: 115, 159) og 167 % (90 % C.I.: 142, 196) hos forsøgspersoner med henholdsvis let, moderat og svært nedsat nyrefunktion sammenlignet med raske forsøgspersoner. T½(z) for oxycodon steg gennemsnitlig til 149 %, 123 % og 142 % hos forsøgspersoner med henholdsvis let, moderat og svært nedsat nyrefunktion sammenlignet med raske forsøgspersoner.

*Naloxon*

AUCt for naloxon steg gennemsnitlig til 2850 % (90 % C.I.: 369, 22042), 3910 % (90 % C.I.: 506, 30243) og 7612 % (90 % C.I.: 984, 58871) hos forsøgspersoner med henholdsvis let, moderat og svært nedsat nyrefunktion sammenlignet med raske forsøgspersoner. Cmax for naloxon steg gennemsnitlig til 1.076 % (90 % C.I.: 154, 7502), 858 % (90 % C.I.: 123, 5981) og 1675 % (90 % C.I.: 240, 11676) hos forsøgspersoner med henholdsvis let, moderat og svært nedsat nyrefunktion sammenlignet med raske forsøgspersoner. Grundet utilstrækkelige data er t½(z) for naloxon og den tilsvarende AUCinf ikke udregnet. Sammenligningerne af biotilgængeligheden for naloxon er derfor baseret på AUCt-værdier. Resultaterne kan være påvirket af, at det ikke har været muligt fuldstændigt at karakterisere naloxons plasmaprofil hos raske forsøgspersoner.

*Naloxon-3-glucuronid*

AUCinf for naloxon-3-glucuronid steg gennemsnitlig til 220% (90 % C.I.: 148, 327), 370 % (90 % C.I.: 249, 550) og 525 % (90 % C.I.: 354, 781) hos forsøgspersoner med henholdsvis let, moderat og svært nedsat nyrefunktion sammenlignet med raske forsøgspersoner. Cmax for naloxon-3-glucuronid steg gennemsnitlig til 148 % (90 % C.I.: 110, 197), 202% (90 % C.I.: 151, 271) og 239 % (90 % C.I.: 179, 320) hos forsøgspersoner med henholdsvis let, moderat og svært nedsat nyrefunktion sammenlignet med raske forsøgspersoner. T½(z) for naloxon-3-glucuronid viste ingen væsentlige ændringer mellem forsøgspersoner med nedsat nyrefunktion og raske forsøgspersoner.

**Misbrug**

For ikke at beskadige tablettens depotegenskaber må Oxycodone/naloxone "Krka" hverken deles, knuses eller tygges, da det vil medføre hurtig frigivelse af de aktive stoffer. Endvidere har naloxon langsommere eliminationshastighed, når det administreres intranasalt. Begge egenskaber betyder, at Oxycodone/naloxone "Krka" ikke vil have den forventede effekt. Hos oxycodon-afhængige rotter resulterede intravenøs administration af oxycodonhydrochlorid/naloxonhydrochlorid i forholdet 2:1 i abstinenssymptomer.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Der foreligger ingen data om oxycodon/naloxon-kombinationens reproduktionstoksicitet.

Forsøg med de aktive substanser hver for sig viste, at oxycodon ikke havde nogen effekt på fertilitet eller tidlig fosterudvikling hos han- og hunrotter i doser op til 8 mg/kg legemsvægt. Endvidere blev der ikke set abnormiteter hos rotter i doser op til 8 mg/kg eller hos kaniner i doser op til 125 mg/kg. Ved statistisk analyse af resultater for individuelle kaninfostre blev der dog observeret en dosisrelateret stigning af udviklingsforstyrrelser (øget hyppighed af 27 præsakrale hvirvler og ekstra sæt ribben). Ved statistisk analyse af resultater for kuld var det kun hyppigheden af 27 præsakrale hvirvler, der var øget, og kun i 125 mg/kg-gruppen. Dette dosisniveau medførte svære, farmakotoksiske effekter hos drægtige dyr. I et forsøg vedrørende præ- og postnatal udvikling hos rotter var F1 legemsvægten lavere ved en daglig dosis på 6 mg/kg sammenlignet med kontrolgruppen, der fik doser, som reducerede moderrottens vægt og fødeindtag (NOAEL, No Observable Adverse Effect Level, 2 mg/kg legemsvægt). Oxycodon havde ikke nogen effekt på fysiske, refleksiologiske og sensoriske udviklingsparametre, ej heller på adfærdsmæssige og reproduktive indeks. 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. Carcinogenicitet blev evalueret i et 2-årigt oralt sondeforsøg udført hos Sprague-Dawley-rotter. Oxycodon i doser op til 6 mg/kg/dag øgede ikke forekomsten af tumorer hos han- og hunrotter. Doserne blev begrænset af oxycodons opioid-relaterede farmakologiske effekt. Der er udført et 24 måneders oralt carcinogenicitetsforsøg med rotter, hvor rotterne fik doser på op til 100 mg/kg dagligt, og der er udført et 6 måneders carcinogenicitetsforsøg hos TgrasH2-mus, hvor musene fik doser på op til 200 mg/kg/dag. Resultaterne af de to forsøg indikerer, at naloxon ikke var 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 "Krka" til mennesker i terapeutiske koncentrationer kan udelukkes med tilstrækkelig sikkerhed.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Hydroxypropylcellulose

Ethylcellulose

Glyceroldistearat

Laktosemonohydrat

Talcum (E553b)

Magnesiumstearat (E470b)

Filmovertræk

Polyvinylalkohol

Titandioxid (E171)

Macrogol 3350

Talcum (E553b)

Jernoxid, rød (E172) - kun i styrken 20 mg/10 mg

Jernoxid, gul (E172) - kun i styrken 40 mg/20 mg

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 ºC.

Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod fugt.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Børnesikret blister (PVC/PVDC hvid-papir/Alu-folie), i æske

*Pakningsstørrelser*

10 mg/5 mg: 10×1, 14×1, 20×1, 28×1, 30×1, 50×1, 56×1, 60×1, 90×1, 98×1, 100×1 og 112×1 stk.

20 mg/10 mg: 10×1, 20×1, 28×1, 30×1, 50×1, 56×1, 60×1, 90×1, 98×1, 100×1 og 112×1 stk.

40 mg/20 mg: 10×1, 20×1, 28×1, 30×1, 50×1, 56×1, 60×1, 90×1, 98×1, 100×1 og 112×1 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

KRKA, d.d., Novo mesto

Šmarješka cesta 6

8501 Novo mesto

Slovenien

**Repræsentant**

KRKA Sverige AB

Göta Ark 175

118 72 Stockholm

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

10 mg/5 mg: 57892

20 mg/10 mg: 57893

40 mg/20 mg: 57894

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

25. april 2017

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

10. marts 2025