

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Oxyduo, 5 mg + 2,5 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Oxyduo, 10 mg + 5 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Oxyduo, 20 mg + 10 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Oxyduo, 30 mg + 15 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Oxyduo, 5 mg + 2,5 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 5 mg oksykodonu chlorowodorku (co odpowiada 4,5 mg oksykodonu) oraz 2,5 mg naloksonu chlorowodorku (jako 2,74 mg naloksonu chlorowodorku dwuwodnego, co odpowiada 2,25 mg naloksonu).

Oxyduo, 10 mg + 5 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 10 mg oksykodonu chlorowodorku (co odpowiada 9 mg oksykodonu) oraz 5 mg naloksonu chlorowodorku (jako 5,45 mg naloksonu chlorowodorku dwuwodnego, co odpowiada 4,5 mg naloksonu).

Oxyduo, 20 mg + 10 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 20 mg oksykodonu chlorowodorku (co odpowiada 18 mg oksykodonu) oraz 10 mg naloksonu chlorowodorku (jako 10,9 mg naloksonu chlorowodorku dwuwodnego, co odpowiada 9 mg naloksonu).

Oxyduo, 30 mg + 15 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 30 mg oksykodonu chlorowodorku (co odpowiada 27 mg oksykodonu) oraz 15 mg naloksonu chlorowodorku (jako 16,35 mg naloksonu chlorowodorku dwuwodnego, co odpowiada 13,5 mg naloksonu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu.

Oxyduo, 5 mg + 2,5 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Biała, okrągła, dwustronnie wypukła tabletki o przedłużonym uwalnianiu, o średnicy 4,7 mm i wysokości 2,9 – 3,9 mm.

Oxyduo, 10 mg + 5 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Różowa, podłużna, dwustronnie wypukła tabletki o przedłużonym uwalnianiu, z linią podziału po obu stronach tabletki, o długości 10,2 mm, szerokości 4,7 mm oraz wysokości 3,0 – 4,0 mm. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Oxyduo, 20 mg + 10 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Biała, podłużna, dwustronnie wypukła tabletki o przedłużonym uwalnianiu, z linią podziału po obu stronach tabletki, o długości 11,2 mm, szerokości 5,2 mm oraz wysokości 3,3 – 4,3 mm. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Oxyduo, 30 mg + 15 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Żółta, podłużna, dwustronnie wypukła tabletki o przedłużonym uwalnianiu, z linią podziału po obu stronach tabletki, o długości 12,2 mm, szerokości 5,7 mm oraz wysokości 3,3 – 4,3.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Silny ból, który może być właściwie leczony jedynie przy zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych.

Obecność antagonisty receptora opioidowego - naloksonu - przeciwdziała występowaniu zaparć wywołanych przez opioidy, hamując oddziaływanie oksykodonu na receptory opioidowe zlokalizowane w ścianie jelita.

Oxyduo jest wskazany do stosowania u dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Działanie przeciwbólowe

Skuteczność działania przeciwbólowego produktu Oxyduo jest równoważna działaniu produktów o przedłużonym uwalnianiu zawierających oksykodonu chlorowoderek.

Dawkowanie należy dostosować do nasilenia bólu oraz indywidualnej wrażliwości pacjenta. O ile nie wskazano inaczej, zalecane są następujące dawki produktu Oxyduo:

Dorośli

Zazwyczaj stosowana dawka początkowa u pacjenta, który nie przyjmował wcześniej opioidów wynosi 10 mg oksykodonu chlorowodoru + 5 mg naloksonu chlorowodoru co 12 godzin.

Niższe moce leku są dostępne w celu ułatwienia dawkowania na początku leczenia opioidami i do indywidualnego dostosowania dawki.

U pacjentów, którzy przyjmowali wcześniej opioidy leczenie można rozpocząć od większej dawki produktu Oxyduo, w zależności od ich wcześniejszych doświadczeń w stosowaniu leków opioidowych.

Maksymalna dawka dobową produktu Oxyduo wynosi 160 mg oksykodonu chlorowodoru i 80 mg naloksonu chlorowodoru. Maksymalna dawka dobową jest przeznaczona dla pacjentów, którzy przyjmowali wcześniej stałą dawkę dobową produktu Oxyduo i u których konieczne stało się zwiększenie dawki. Rozważając możliwość zwiększenia dawki należy zwrócić szczególną uwagę na pacjentów z zaburzeniami czynności nerek oraz pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. W przypadku pacjentów wymagających większych dawek produktu Oxyduo, należy rozważyć podawanie dodatkowego produktu oksykodonu chlorowodoru o przedłużonym uwalnianiu, w tych samych odstępach czasu, przy uwzględnieniu maksymalnej dawki dobowej 400 mg oksykodonu chlorowodoru o przedłużonym uwalnianiu. W przypadku dodatkowego dawkowania oksykodonu chlorowodoru, korzystne działanie naloksonu chlorowodoru na czynność jelit może być zmniejszone.

Po zaprzestaniu terapii produktem Oxyduo i włączeniu terapii innym opioidem należy oczekiwać pogorszenia czynności jelit.

U niektórych pacjentów przyjmujących Oxyduo regularnie według schematu dawkowania, w przypadku bólu przebijającego może zająć konieczność zastosowania leku przeciwbólowego o natychmiastowym uwalnianiu, jako leku pomocniczego. Produkt Oxyduo jest postacią o przedłużonym uwalnianiu i dlatego nie jest przeznaczony do leczenia bólu przebijającego. W leczeniu bólu przebijającego pojedyncza dawka leku pomocniczego powinna wynosić jedną szóstą równoważnej dawki dobowej oksykodonu chlorowodoru. Konieczność zastosowania ponad dwóch dawek leku pomocniczego na dobę jest zwykle wskazaniem do stopniowego zwiększania dawki produktu Oxyduo. Zwiększania dawki należy dokonywać co 1-2 dni, stopniowo, o dawkę 5 mg oksykodonu chlorowodoru + 2,5 mg naloksonu chlorowodoru dwa razy na dobę lub, jeśli to konieczne, 10 mg oksykodonu chlorowodoru + 5 mg naloksonu chlorowodoru dwa razy na dobę, aż do osiągnięcia stabilnej dawki. Ma to na celu ustalenie indywidualnej dla danego pacjenta, podawanej dwa razy na dobę dawki, która zapewni odpowiednie działanie przeciwbólowe i stosowanie możliwie najmniejszej dawki leku pomocniczego przez cały okres, w którym konieczne jest leczenie bólu.

Produkt Oxyduo jest przyjmowany w określonej dawce dwa razy na dobę, zgodnie z ustalonym schematem dawkowania. Dla większości pacjentów odpowiednie jest podawanie symetryczne (jednakowe dawki rano i wieczorem), w równych odstępach czasu (co 12 godzin), jednak u niektórych pacjentów, w zależności od ich indywidualnych uwarunkowań bólu, korzystne może być dawkowanie asymetryczne, dostosowane do modelu bólu. Na ogół należy wybierać najniższą skuteczną dawkę leku przeciwbólowego.

W leczeniu bólu nienowotworowego wystarczająca jest zwykle dawka dobową 40 mg oksykodonu chlorowodoru + 20 mg naloksonu chlorowodoru, jednak może być konieczne zwiększenie dawki.

Jeśli do przyjęcia wymaganej dawki zastosowanie danej mocy leku jest trudne do realizacji lub niepraktyczne można podać inne moce tego samego produktu leczniczego.

Działanie przeciwbólowe

Pacjenci w podeszłym wieku

Podobnie jak u młodszych dorosłych, dawka powinna być dostosowana do natężenia bólu oraz indywidualnej wrażliwości pacjenta.

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby

Badanie kliniczne wykazało, że u pacjentów z niewydolnością wątroby występuje większe stężenie oksykodonu i naloksonu w osoczu. Dotyczy to w większym stopniu stężenia naloksonu niż oksykodonu (patrz punkt 5.2). Konsekwencje kliniczne podwyższonego stężenia naloksonu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby nie są na razie znane. Należy zachować ostrożność podając produkt Oxyduo pacjentom z łagodną niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.4). Produkt Oxyduo jest przeciwwskazany u pacjentów z niewydolnością wątroby o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (patrz punkt 4.3).

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

Badanie kliniczne wykazało, że u pacjentów z niewydolnością nerek występuje większe stężenie oksykodonu i naloksonu w osoczu (patrz punkt 5.2). Dotyczy to w większym stopniu stężenia naloksonu niż oksykodonu. Konsekwencje kliniczne podwyższonego stężenia naloksonu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie są na razie znane. Należy zachować ostrożność podając produkt Oxyduo pacjentom z niewydolnością nerek (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Oxyduo u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Do stosowania doustnego.

Produkt Oxyduo należy przyjmować w określonej dawce dwa razy na dobę, zgodnie z ustalonym schematem dawkowania.

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu można przyjmować z pokarmem lub bez pokarmu, popijając odpowiednią ilością płynu.

Produkt Oxyduo, 5 mg + 2,5 mg

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu należy połykać w całości, nie dzielić, nie przełamywać, nie żuć ani nie rozkruszać.

Produkt Oxyduo, 10 mg + 5 mg, 20 mg + 10 mg, 30 mg + 15 mg

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu można dzielić na połowy ale nie należy ich żuć ani rozkruszać.

Czas stosowania

Produktu Oxyduo nie należy podawać przez czas dłuższy niż jest to absolutnie konieczne. Jeśli konieczne jest długotrwałe leczenie bólu, ze względu na charakter i nasilenie choroby, wymagana jest ostrożność i regularna kontrola, w celu ustalenia, czy i w jakim stopniu dalsze leczenie jest konieczne.

Działanie przeciwbólowe

Gdy pacjent nie wymaga już leczenia opioidami, wskazane może być stopniowe zmniejszanie dawki (patrz punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- ciężka depresja oddechowa z niedotlenieniem narządów i tkanek i (lub) hiperkapnia,
- ciężka przewlekła obturacyjna choroba płuc,
- serce płucne,
- ciężka astma oskrzelowa,
- niedrożność porażenna jelit niespowodowana przez opioidy,
- umiarkowana do ciężkiej niewydolność wątroby.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Depresja oddechowa

Głównym zagrożeniem związanym ze stosowaniem opioidów w nadmiarze jest depresja oddechowa. Należy zachować ostrożność stosując produkt Oxyduo u pacjentów w podeszłym wieku lub osłabionych, z niedrożnością porażenną jelit wywołaną przez opioidy, ciężkimi zaburzeniami czynności płuc, z bezdechem sennym, obrzękiem śluzowatym, niedoczynnością tarczycy, chorobą Addisona (niewydolnością kory nadnerczy), psychozą organiczną po ostrym zatruciu, kamicą żółciową, rozrostem gruczołu krokowego, chorobą alkoholową, majaczeniem alkoholowym, zapaleniem trzustki, nadciśnieniem tętniczym, obniżonym ciśnieniem tętniczym, zdiagnozowanymi wcześniej chorobami sercowo-naczyniowymi, urazami głowy (ze względu na ryzyko zwiększenia ciśnienia śródczaszkowego), padaczką lub skłonnością do drgawek.

Należy zachować ostrożność u pacjentów przyjmujących inhibitory MAO lub innymi lekami o działaniu hamującym na ośrodkowy układ nerwowy.

Ryzyko jednoczesnego stosowania z lekami uspokajającymi, takimi jak benzodiazepiny lub lekami podobnymi.

Jednoczesne stosowanie opioidów, w tym chlorowodoru oksykodonu oraz leków uspokajających, takich jak benzodiazepiny lub leków podobnych może prowadzić do sedacji, depresji oddechowej, śpiączki lub zgonu. W związku z występowaniem takiego ryzyka jednoczesne przepisywanie leków uspokajających powinno zostać ograniczone do pacjentów, u których nie ma możliwości zastosowania alternatywnych metod leczenia. W przypadku podjęcia decyzji o przepisaniu leku Oxyduo jednocześnie z lekami uspokajającymi należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę a czas leczenia powinien być możliwie najkrótszy.

Pacjenci powinni być uważnie obserwowani pod kątem wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych depresji oddechowej i sedacji. W związku z tym zdecydowanie zaleca się, aby informować pacjentów i ich opiekunów o możliwości wystąpienia takich objawów (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia czynności wątroby lub nerek

Należy zachować ostrożność u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby lub nerek stosujących produkt Oxyduo. Szczególnie dokładnie należy obserwować pacjentów z ciężką niewydolnością nerek.

Biegunka

Należy rozważyć występowanie biegunki jako możliwy skutek stosowania naloksonu.

Długotrwałe leczenie

U pacjentów długotrwałe stosujących opioidy, zamiana na produkt Oxyduo może początkowo wywołać objawy z odstawienia. Tacy pacjenci mogą wymagać szczególnej uwagi.

Produkt Oxyduo nie jest odpowiedni do leczenia objawów z odstawienia.

Podczas długotrwałego stosowania u pacjenta może się rozwinąć tolerancja na lek i może być konieczne stosowanie większych dawek w celu utrzymania pożądanego działania przeciwbólowego. Długotrwałe podawanie produktu Oxyduo może prowadzić do uzależnienia fizycznego. Po nagłym przerwaniu leczenia mogą wystąpić objawy z odstawienia. W przypadku, gdy leczenie produktem Oxyduo nie jest już konieczne, może być zalecane stopniowe zmniejszanie dawki w celu uniknięcia objawów z odstawienia (patrz punkt 4.2).

Uzależnienie psychiczne

Przeciwbólne leki opioidowe, w tym Oxyduo, mogą powodować wystąpienie uzależnienia psychicznego. Produkt Oxyduo należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów nadużywających alkoholu lub leków w wywiadzie. Oksykodon jako indywidualny składnik posiada profil nadużywania podobny do innych silnych opioidów.

Produkt Oxyduo 5 mg + 2,5 mg

Aby nie zaburzać właściwości przedłużonego uwalniania substancji z tabletek, tabletki należy przyjmować w całości, nie wolno ich dzielić, łamać, żuć ani kruszyć. Dzielenie, łamanie, żucie lub kruszenie tabletek w celu połknięcia powoduje szybsze uwolnienie substancji czynnych i wchłonięcie potencjalnie śmiertelnej dawki oksykodonu (patrz punkt 4.9).

Produkt Oxyduo 10 mg + 5 mg, 20 mg + 10 mg, 30 mg + 15 mg

Aby nie zaburzać właściwości przedłużonego uwalniania substancji z tabletek, tabletki należy przyjmować w całości, nie należy ich żuć ani kruszyć. Żucie lub kruszenie tabletek w celu połknięcia powoduje szybsze uwolnienie substancji czynnych i wchłonięcie potencjalnie śmiertelnej dawki oksykodonu (patrz punkt 4.9).

Pacjenci, u których zaobserwowano senność i (lub) przypadek nagłego zaśnięcia muszą powstrzymać się od kierowania pojazdami lub obsługiwanie maszyn. Ponadto, można rozważyć zmniejszenie dawki lub zakończenie terapii. Ze względu na możliwe działanie addytywne pacjentom stosującym inne leki o działaniu uspokajającym w połączeniu z produktem Oxyduo należy zalecić ostrożność (patrz punkty 4.5 i 4.7).

Alkohol

Jednoczesne picie alkoholu i stosowanie produktu Oxyduo może nasilać działania niepożądane leku Oxyduo; należy unikać równoczesnego przyjmowania.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności produktu Oxyduo u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Z tego względu nie zaleca się jego stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Nowotwór

Nie ma doświadczenia klinicznego z badań z udziałem pacjentów z nowotworami umiejscowionymi w otrzewnej ani pacjentami z zespołem ciasnoty wewnątrzbrzuszej w zaawansowanych stadiach nowotworów układu pokarmowego i miednicy. Z tego powodu stosowanie produktu Oxyduo u takich pacjentów nie jest zalecane.

Zabieg chirurgiczny

Produkt Oxyduo nie jest zalecany do stosowania przed operacjami ani w ciągu pierwszych 12-24 godzin po operacji. Czas, w którym rozpoczyna się stosowanie produktu Oxyduo w okresie pooperacyjnym zależy od rodzaju i zakresu operacji, procedury anestezjologicznej, stosowania innych leków i ogólnego stanu pacjenta oraz od wnikliwej oceny współczynnika korzyści do ryzyka indywidualnie dla każdego pacjenta.

Nadużywanie

Zdecydowanie odradza się nadużywania produktu Oxyduo przez osoby uzależnione od leków.

Przewiduje się, że produkt Oxyduo w przypadku nadużywania drogą pozajelitową, donosową lub doustną u osób uzależnionych od agonistów opioidów, takich jak heroina, morfina lub metadon, wywoła wyraźne objawy z odstawienia - ze względu na charakterystykę naloksonu jako antagonisty receptorów opioidowych – lub nasilenie już obecnych objawów z odstawienia (patrz punkt 4.9).

Niewłaściwe użycie produktu Oxyduo poprzez parenteralne podanie składników tabletki (zwłaszcza talku) może spowodować miejscową martwicę tkanek oraz ziarniniaki płuc lub może prowadzić do innych, ciężkich, potencjalnie śmiertelnych działań niepożądanych.

Wpływ na układ hormonalny

Opioidy, takie jak oksykodon, mogą wpływać na osie podwzgórze-przysadka-nadnercza lub gonady. Niektóre zmiany, które można zaobserwować, to wzrost poziomu prolaktyny w surowicy oraz spadek poziomu kortyzolu i testosteronu w osoczu. Objawy kliniczne mogą manifestować się objawami klinicznymi.

Doping

Sportowcy powinni być świadomi, że stosowanie tego produktu może powodować dodatnie wyniki kontroli antydopingowej. Stosowanie produktu Oxyduo jako środka dopingującego może stanowić niebezpieczeństwo dla zdrowia.

Sód

Ten produkt zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie opiodów z lekami uspokajającymi, takimi jak benzodiazepiny lub lekami podobnymi zwiększa ryzyko wystąpienia sedacji, depresji oddechowej, śpiączki lub zgonu, w związku

z dodatkowym działaniem hamującym na ośrodkowy układ nerwowy. Dawka oraz czas jednoczesnego podawania powinny być ograniczone (patrz punkt 4.4).

Leki hamujące OUN obejmują między innymi: inne opioidy, leki przeciwlękowe, nasenne i uspokajające (w tym benzodiazepiny), leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpсихotyczne, leki przeciwhistaminowe i leki przeciwwymiotne.

Alkohol może nasilać działanie farmakodynamiczne leku Oxyduo; należy unikać równoczesnego przyjmowania.

Obserwowano istotne klinicznie zmiany międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) w obu kierunkach u osób, którym równocześnie podawano oksykodon i leki przeciwzakrzepowe pochodne kumaryny.

Oksykodon jest metabolizowany głównie przy udziale izoenzymów CYP3A4 również częściowo – przez CYP2D6 (patrz punkt 5.2). Aktywność obu szlaków metabolicznych może być hamowana lub indukowana przez różne, jednocześnie podawane produkty lecznicze lub składniki diety. Konieczne może być dostosowanie dawki leku Oxyduo.

Inhibitory CYP3A4, takie jak antybiotyki makrolidowe (np. klarytromycyna, erytromycyna, telitromycyna), azolowe leki przeciwgrzybicze (np. ketokonazol, worykonazol, itraconazol, pozakonazol), inhibitory proteazy (np. rytonawir, indynawir, nelfinawir, sakwinawir), cymetydyna, a także sok grejfrutowy mogą powodować zmniejszenie klirensu oksykodonu, co może prowadzić do zwiększenia stężenia oksykodonu w osoczu. Konieczne mogą być zmniejszenie dawki produktu Oxyduo i następnie ponowne dostosowanie dawki.

Leki pobudzające CYP3A4, takie jak ryfampicyna, karbamazepina, fenytoina i ziele dziurawca zwyczajnego, mogą indukować metabolizm oksykodonu i spowodować zwiększenie jego klirensu, co w rezultacie może doprowadzić do zmniejszenia stężenia oksykodonu w osoczu. Konieczne jest zachowanie szczególnej ostrożności, a następnie dostosowanie dawkowania w celu utrzymania odpowiedniej kontroli objawów.

Teoretycznie, leki hamujące aktywność CYP2D6, takie jak paroksetyna, fluoksetyna i chinidyna, mogą powodować zmniejszenie klirensu oksykodonu, co może prowadzić do wzrostu stężenia oksykodonu w osoczu. Jednoczesne stosowanie z inhibitorami CYP2D6 nie ma znaczącego wpływu na eliminację i farmakodynamikę oksykodonu.

Badania metabolizmu *in vitro* wskazują, że nie należy oczekiwać istotnych klinicznie interakcji między oksykodonem i naloksonem. Prawdopodobieństwo wystąpienia klinicznie istotnych interakcji między paracetamolem, kwasem acetylosalicylowym lub naltreksonem i połączeniem oksykodonu z naloksonem w stężeniach terapeutycznych jest minimalne.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania produktu Oxyduo u kobiet w ciąży lub podczas porodu. Ograniczone dane dotyczące stosowania oksykodonu w czasie ciąży u ludzi nie wskazują na istnienie zwiększonego ryzyka powstania wad wrodzonych. Dla naloksonu istnieją niewystarczające dane o przypadkach ekspozycji ciężarnych kobiet. Jednakże ekspozycja ogólnoustrojowa na nalokson u kobiet w ciąży po zastosowaniu produktu Oxyduo jest relatywnie mała (patrz punkt 5.2).

Zarówno oksykodon jak i nalokson przenikają przez łożysko. Nie przeprowadzono badań na zwierzętach z zastosowaniem połączenia oksykodonu i naloksonu (patrz punkt 5.3). Badania na zwierzętach z zastosowaniem oksykodonu lub naloksonu podawanych pojedynczo nie ujawniły działania toksycznego ani teratogennego na płód.

Długotrwałe stosowanie oksykodonu podczas ciąży może prowadzić do wystąpienia objawów z odstawienia u noworodka. Oksykodon podawany podczas porodu może spowodować depresję oddechową u noworodka.

Produkt Oxyduo może być stosowany w czasie ciąży jedynie wówczas, gdy korzyści przewyższają potencjalne zagrożenie dla płodu i noworodka.

Karmienie piersią

Oksykodon przenika do mleka ludzkiego. Stosunek stężeń w mleku i osoczu wynosił 3,4:1 dlatego należy założyć możliwość oddziaływania oksykodonu u karmionego piersią niemowlęcia. Nie wiadomo, czy nalokson przenika również do mleka ludzkiego jednakże po zastosowaniu produktu Oxyduo ogólnoustrojowe stężenie naloksonu jest bardzo małe (patrz punkt 5.2).

Nie można wykluczyć ryzyka dla karmionego piersią niemowlęcia w przypadku wielokrotnego stosowania przez kobietę karmiącą dawek produktu Oxyduo.

Na czas leczenia produktem Oxyduo należy zaprzestać karmienia piersią.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Oxyduo może mieć umiarkowany wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Jest to szczególnie prawdopodobne na początku leczenia produktem Oxyduo, po zwiększeniu dawki lub zmianie godzin przyjmowania leku (rotacji leku) oraz gdy produkt Oxyduo jest łączony z lekami, które hamują czynność ośrodkowego układu nerwowego. U pacjentów ustabilizowanych, otrzymujących stałe dawki leku wpływ taki może nie występować. Z tego względu pacjenci powinni skonsultować z lekarzem, czy nie ma przeciwwskazań do prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

Pacjentów leczonych lekiem Oxyduo, u których występuje senność i (lub) nagłe napady snu należy poinformować o konieczności powstrzymania się od prowadzenia pojazdów i wykonywania czynności, przy których upośledzona czujność może narazić pacjentów lub inne osoby na ryzyko poważnego zranienia lub śmierci (np. obsługiwanie maszyn) do momentu ustąpienia takich nawracających epizodów i senności (patrz również punkty 4.4 i 4.5).

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane przedstawiono poniżej w trzech grupach: leczenie bólu, substancja czynna: oksykodonu chlorowodorek oraz stosowanie w innym wskazaniu.

Ocena działań niepożądanych jest oparta na następującej skali częstości występowania:

Bardzo często $\geq 1/10$

Często $\geq 1/100$ do $< 1/10$

Niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$

Rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$

Bardzo rzadko $< 1/10\ 000$

Nieznana częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

W każdej grupie łączącej działania niepożądane o danej częstości uszeregowano je od najcięższych do najmniej ciężkich.

Działania niepożądane w leczeniu bólu

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA–baza danych | Często | Niezbyt często | Rzadko | Nieznana |
|--|--|---|-----------------------------|---|
| Zaburzenia układu immunologicznego | | nadwrażliwość | | |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | zmniejszenie apetytu do utraty apetytu | | | |
| Zaburzenia psychiczne | bezsenna | nieprawidłowe myślenie, lęk, stan splątania, depresja, zmniejszenie libido, nerwowość, niepokój ruchowy | <u>uzależnienie od leku</u> | stan euforii, omamy, koszmary senne, agresja |
| Zaburzenia układu nerwowego | zawroty głowy, ból głowy, senność | drgawki ¹ , zaburzenia koncentracji uwagi, zaburzenia smaku, zaburzenia mowy, omdlenia, drżenie, <u>letarg</u> | | parestezje, uspokojenie |
| Zaburzenia oka | | zaburzenia widzenia | | |
| Zaburzenia ucha i błędnika | zawroty głowy pochodzenia błędnikowego | | | |
| Zaburzenia serca | | dławica piersiowa ² , kołatanie serca | tachykardia | |
| Zaburzenia naczyniowe | uderzenia gorąca | zmniejszenie ciśnienia krwi, zwiększenie ciśnienia krwi | | |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | | duszność, wyciek wodnisty z nosa, kaszel | ziewanie | depresja oddechowa |
| Zaburzenia żołądka i jelit | ból brzucha, zaparcia, biegunka, suchość w jamie ustnej, niestrawność, wymioty, nudności, wzdęcia z oddawaniem wiatrów | wzdęcie brzucha | zaburzenia dotyczące zębów | odbijanie się ze zwracaniem treści żołądkowej |
| Zaburzenia wątroby i dróg | | zwiększenie aktywności enzymów | | |

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA–baza danych | Często | Niezbyt często | Rzadko | Nieznana |
|---|--|--|------------------------|--------------------|
| żółciowych | | wątrobowych, kolka żółciowa | | |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | świąd, reakcje skórne, nadmierne pocenie się | | | |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | | skurcze mięśni, drgania mięśni, ból mięśniowy | | |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | | parcie na pęcherz | | zatrzymanie moczu |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | | | | zaburzenia erekcji |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | osłabienie, zmęczenie | ból w klatce piersiowej, dreszcze, zespół z odstawienia leku, złe samopoczucie, ból, obrzęk obwodowy, pragnienie | | |
| Badania diagnostyczne | | zmniejszenie masy ciała | zwiększenie masy ciała | |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach | | urazy powypadkowe | | |

¹ szczególnie u osób z zaburzeniami drgawkowymi lub predyspozycjami do drgawek

² w szczególności u pacjentów z chorobą wieńcową w wywiadzie

Dla substancji czynnej oksykodonu chlorowodorku znane są dodatkowo następujące działania niepożądane:

Ze względu na swoje właściwości farmakologiczne oksykodonu chlorowodorku może powodować depresję oddechową, zwężenie źrenic, skurcz oskrzeli i skurcze mięśni gładkich, a także hamować odruch kaszlu.

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA–baza danych | Często | Niezbyt często | Rzadko | Nieznana |
|---|---------------|-----------------------|---------------------|------------------------|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | | | opryszczka zwykła | |
| Zaburzenia układu immunologicznego | | | | reakcje anafilaktyczne |
| Zaburzenia metabolizmu | | odwodnienie | zwiększenie apetytu | |

| | | | | |
|--|--|---|---------------------------------------|--|
| i odżywiania | | | | |
| Zaburzenia psychiczne | zmiany nastroju i zmiany osobowości, zmniejszenie aktywności, nadmierna aktywność psychomotoryczna | pobudzenie, zaburzenia percepcji (np. derealizacja) | | |
| Zaburzenia układu nerwowego | | zaburzenia koncentracji uwagi, migrena, hipertonia, mimowolne skurcze mięśni, niedoczulica, nieprawidłowa koordynacja | | nadmierne odczuwanie bólu (hiperalgezja) |
| Zaburzenia ucha i błędnika | | zaburzenia słuchu | | |
| Zaburzenia naczyniowe | | rozszerzenie naczyń | | |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | | dysfonia | | |
| Zaburzenia żołądka i jelit | czkawka | utrudnione połykanie, niedrożność jelita, owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej | smoliste stolce, krwawienie z dziąseł | próchnica zębów |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | | | | cholestaza |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | | suchość skóry | pokrzywka | |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | bolesne lub utrudnione oddawanie moczu | | | |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | | hipogonadyzm | | brak miesiączki |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | | obrzęk, tolerancja na lek | | noworodkowy zespół odstawienny |

Działania niepożądane w leczeniu innego wskazania

Poniższa lista przedstawia działania niepożądane obserwowane przy stosowaniu oksykodonu chlorowodoru + naloksonu chlorowodoru w 12-tygodniowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym, obejmującym ogółem 150 pacjentów przyjmujących oksykodon

chlorowodorku + nalokson chlorowodorku i 154 pacjentów przyjmujących placebo, w dawkach dobowych pomiędzy 10 mg + 5 mg i 80 mg + 40 mg oksykodonu chlorowodorku + naloksonu chlorowodorku. Działania niepożądane związane z przyjmowaniem oksykodonu chlorowodorku + naloksonu chlorowodorku w leczeniu bólu, a nie obserwowane w populacji badanej w leczeniu innej dolegliwości podano z częstością określaną jako nieznaną.

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA–baza danych | Bardzo często | Często | Niezbyt często | Nieznaną |
|--|----------------------|---|---|--|
| Zaburzenia układu immunologicznego | | | | nadwrażliwość |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | | zmniejszenie apetytu do utraty apetytu | | |
| Zaburzenia psychiczne | | bezsensowność, depresja | zmniejszony popęd płciowy, napadowy sen | zaburzenia myślenia lęk, stan splątania, nerwowość, niepokój, zwł. ruchowy, stan euforii, omamy, koszmary senne, uzależnienie od leku, agresja |
| Zaburzenia układu nerwowego | bóle głowy, senność | zawroty głowy, zaburzenia uwagi, drżenie, parestezje | zaburzenie smaku | drgawki ¹ , sedacja, zaburzenia mowy, omdlenia, letarg |
| Zaburzenia oka | | zaburzenia widzenia | | |
| Zaburzenia ucha i błędnika | | zawroty głowy pochodzenia błędnikowego | | |
| Zaburzenia serca | | | | dławica piersiowa ² , kołatanie serca, tachykardia |
| Zaburzenia naczyniowe | | uderzenia gorąca, zmniejszenie ciśnienia krwi, zwiększenie ciśnienia krwi | | |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | | | duszność | kaszel, wyciek wodnisty z nosa, depresja oddechowa, ziewanie |
| Zaburzenia | zaparcia, | bóle brzucha, | wzdęcia | wzdęcia, |

| | | | | |
|---|-----------------------|---|-------------------------------------|--|
| żołądka i jelit | nudności | suchość w ustach, wymioty | z oddawaniem wiatrów | biegunka, niestrawność, odbijanie się ze zawracaniem treści żołądkowej, zaburzenia dotyczące zębów |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | | zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych ³ | | kolka żółciowa |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | nadmierne pocenie się | świąd, reakcje skórne | | |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | | | | skurcze mięśni, drgania mięśni, bóle mięśniowe |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | | | | parcie na pęcherz, zatrzymanie moczu |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | | | zaburzenia erekcji | |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | zmęczenie | bóle w klatce piersiowej, dreszcze, pragnienie, ból | zespół odstawienny, obrzęk obwodowy | złe samopoczucie, astenia (osłabienie) |
| Badania diagnostyczne | | | | zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała, |
| Urazy, zatrucie i powikłania związane z zabiegiem | | | urazy powypadkowe | |

¹ szczególnie u osób z zaburzeniami padaczkowymi lub predyspozycjami do występowania drgawek

² w szczególności u pacjentów z chorobą wieńcową w wywiadzie

³ zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, gamma glutamylotransferazy

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania

W zależności od wywiadu danego pacjenta, przedawkowanie produktu Oxyduo może się ujawniać w postaci objawów wywoływanych przez oksykodon (agonistę receptorów opioidowych) lub nalokson

(antagonistę receptorów opioidowych).

Objawy przedawkowania oksykodonu obejmują zwężenie źrenic, depresję oddechową, senność przechodzącą w osłupienie, hipotonię, bradykardię, jak również niedociśnienie. W cięższych przypadkach może wystąpić śpiączka, niekardiogeny obrzęk płuc oraz niewydolność krążenia, co może prowadzić do zgonu.

Wystąpienie objawów przedawkowania samego naloksonu jest mało prawdopodobne.

Leczenie przedawkowania

Objawy z odstawienia wywołane przedawkowaniem naloksonu należy leczyć objawowo, pod ścisłą kontrolą.

Objawy kliniczne wskazujące na przedawkowanie oksykodonu można leczyć przez podawanie antagonistów opioidów (np. nalokson w dawce 0,4 – 2 mg, dożylnie). Podawanie należy powtarzać w odstępach 2-3 minutowych, w zależności od zapotrzebowania klinicznego. Można również zastosować wlew 2 mg naloksonu w 500 ml 0,9% chlorku sodu lub 5% dekstrozy (0,004 mg/ml naloksonu). Wlew należy prowadzić z szybkością dostosowaną do dawek podawanych poprzednio w bolusie i do reakcji pacjenta.

Można rozważyć wykonanie płukania żołądka.

W razie potrzeby należy zastosować leczenie podtrzymujące (sztuczna wentylacja, tlen, leki wazopresyjne lub podanie płynów), w celu zwalczania zapaści krążeniowej towarzyszącej przedawkowaniu. W przypadku zatrzymania akcji serca lub arytmii może być konieczny masaż serca lub defibrylacja. W razie potrzeby należy zastosować sztuczną wentylację. Należy utrzymywać równowagę wodno-elektrolitową.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: układ nerwowy; leki przeciwbólowe, opioidy, naturalne alkaloidy opium, kod ATC: N02AA55

Mechanizm działania

Oksykodon i nalokson wykazują powinowactwo do receptorów opioidowych kappa, mu i delta w mózgu, rdzeniu kręgowym i narządach obwodowych (np. jelitach). Oksykodon działa jak agonista receptorów opioidowych w tych receptorach i wywiera wpływ na łagodzenie bólu, wiążąc się z endogennymi receptorami opioidowymi w ośrodkowym układzie nerwowym. W przeciwieństwie do tego nalokson jest czystym antagonistą, oddziałującym na wszystkie rodzaje receptorów opioidowych.

Działanie farmakodynamiczne

Ze względu na wyraźny metabolizm pierwszego przejścia, dostępność biologiczna naloksonu po podaniu doustnym wynosi < 3%, dlatego jest mało prawdopodobne istotne klinicznie oddziaływanie ogólnoustrojowe. Ze względu na miejscowy antagonizm konkurencyjny naloksonu w jelitach względem działania oksykodonu, w którym uczestniczą receptory opioidowe, nalokson powoduje osłabienie zaburzeń czynności jelit, które są typowe dla leczenia opioidami.

Działanie kliniczne i bezpieczeństwo stosowania

Wpływ opioidów na układ hormonalny, patrz punkt 4.4.

Badania przedkliniczne wskazują zróżnicowane działania naturalnych opioidów na składniki układu odpornościowego. Znaczenie kliniczne tych obserwacji nie jest znane. Nie wiadomo, czy oksykodon, półsyntetyczny opioid, ma podobne działanie na układ odpornościowy jak naturalne opioidy.

Działanie przeciwbólowe

W podwójnie zaślepionym 12 tygodniowym badaniu z grupami równoległymi u 322 pacjentów z zaparciem wywołanym opioidami, leczonych produktem złożonym zawierającym oksykodonu chlorowodorek+naloksonu chlorowodorek wystąpiło średnio jedno dodatkowe spontaniczne wypróżnienie (bez zastosowania leków przeczyszczających) w ostatnim tygodniu badania w porównaniu do pacjentów przyjmujących podobne dawki oksykodonu w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu ($p < 0,0001$). Zużycie leków przeczyszczających w pierwszych 4 tygodniach było znacząco mniejsze w grupie pacjentów stosujących oksykodon + nalokson w porównaniu do grupy stosującej monoterapię oksykodonom (odpowiednio 31% wobec 55% , $p < 0,0001$). Podobne wyniki uzyskano w badaniu z udziałem 265 pacjentów z bólem nienowotworowym zestawiając dawkę dobową produktu złożonego zawierającego oksykodonu chlorowodorek + naloksonu chlorowodorek od 60 mg + 30 mg do 80 mg + 40 mg z takimi samymi dawkami oksykodonu chlorowodoru w monoterapii.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Oksykodonu chlorowodorek

Wchłanianie

Biodostępność całkowita oksykodonu po podaniu doustnym wynosi do 87%.

Dystrybucja

Po wchłonięciu oksykodon jest dystrybuowany równomiernie po całym organizmie. Około 45% wiąże się z białkami osocza. Oksykodon przenika także przez łożysko i może być wykrywany w mleku ludzkim.

Biotransformacja

Oksykodon jest metabolizowany w jelicie i wątrobie do noroksykodonu i oksymorfonu oraz różnych koniugatów glukuronidu. Noroksykodon, oksymorfon i noroksymorfon powstają przy udziale systemu enzymów zależnych od cytochromu P450. Chinidyna zmniejsza powstawanie oksymorfonu u ludzi bez istotnego wpływu na farmakodynamikę oksykodonu. Udział metabolitów w całkowitym wpływie na farmakodynamikę jest nieznaczny.

Eliminacja

Oksykodon i jego metabolity są wydalane zarówno z moczem, jak i z kałem.

Naloksonu chlorowodorek:

Wchłanianie

Po podaniu doustnym nalokson ma bardzo małą dostępność ogólnoustrojową poniżej 3%.

Dystrybucja

Nalokson przenika przez łożysko. Nie wiadomo, czy nalokson przenika również do mleka ludzkiego.

Biotransformacja i eliminacja

Po podaniu pozajelitowym okres półtrwania w osoczu wynosi około jedną godzinę. Długość działania zależy od dawki i drogi podania; dawki podane domięśniowo przynoszą dłuższe działanie niż dawki podawane dożylnie. Jest metabolizowany w wątrobie i wydalany z moczem. Głównymi metabolitami są glukuronid naloksonu, 6 β -naloksol oraz jego glukuronid.

Produkt złożony zawierający oksykodonu chlorowodorek + naloksonu chlorowodorek (Oxyduo)

Zależności farmakokinetyka/farmakodynamika

Charakterystyka farmakokinetyczna oksykodonu pochodzącego z produktu Oxyduo jest równoważna z charakterystyką tabletek o przedłużonym uwalnianiu zawierających oksykodonu chlorowoderek podawanych jednocześnie z tabletkami o przedłużonym uwalnianiu zawierającymi naloksonu chlorowoderek.

Wszystkie dawki produktu Oxyduo można stosować wymiennie.

Po podaniu doustnym maksymalnej dawki produktu Oxyduo osobom zdrowym stężenie naloksonu w osoczu jest tak małe, że analiza farmakokinetyczna jest niewykonalna. Można jednak przeprowadzić analizę farmakokinetyczną nalokson-3-glukuronidu jako znacznika zastępczego, ponieważ jego stężenie w osoczu jest wystarczające do wykonania pomiarów.

Ogólnie, po śniadaniu z wysoką zawartością tłuszczów, biodostępność i maksymalne stężenie oksykodonu w osoczu (C_{max}) były większe średnio o 16% i 30%, odpowiednio, w porównaniu do podania leku na czczo. Stwierdzono, że nie ma to znaczenia klinicznego, dlatego produkt Oxyduo może być przyjmowany z pokarmem lub bez (patrz punkt 4.2).

Badania *in vitro* metabolizmu produktu wykazały, że występowanie istotnych klinicznie interakcji produktu Oxyduo jest mało prawdopodobne.

Pacjenci w podeszłym wieku

Oksykodon

Wartość AUC_{τ} oksykodonu wzrosła średnio do 118% (90% C.I.: 103, 135) u osób w podeszłym wieku w porównaniu z młodymi ochotnikami. Dla C_{max} oksykodonu średnie zwiększenie wynosiło 114% (90% C.I.: 102, 127). Dla C_{min} oksykodonu średnie zwiększenie wynosiło 128% (90% C.I.: 107, 152).

Nalokson

Wartość AUC_{τ} naloksonu wzrosła średnio do 182% (90% C.I.: 123, 270) u osób w podeszłym wieku w porównaniu z młodymi ochotnikami. Dla C_{max} naloksonu średnie zwiększenie wynosiło 173% (90% C.I.: 107, 280). Dla C_{min} naloksonu średnie zwiększenie wynosiło 317% (90% C.I.: 142, 708).

Naloksonu-3-glukuronid

Wartość AUC_{τ} naloksonu-3-glukuronidu wzrosła średnio do 128% (90% C.I.: 113, 147) u osób w podeszłym wieku w porównaniu z młodymi ochotnikami. Dla C_{max} naloksonu-3-glukuronidu średni wzrost wynosił 127% (90% C.I.: 112, 144). Dla C_{min} naloksonu-3-glukuronidu średnie zwiększenie wynosiło 125% (90% C.I.: 105, 148).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Oksykodon

Wartość AUC_{INF} oksykodonu wzrosła średnio do 143% (90% C.I.: 111, 184), 319% (90% C.I.: 248, 411) i 310% (90% C.I.: 241, 398), odpowiednio u pacjentów z łagodną, umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby, w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Dla C_{max} oksykodonu średnie zwiększenie wynosiło 120% (90% C.I.: 99, 144), 201% (90% C.I.: 166, 242) i 191% (90% C.I.: 158, 231), odpowiednio u pacjentów z łagodną, umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby, w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Wartość $t_{1/2Z}$ oksykodonu wzrosła średnio do 108% (90% C.I.: 70, 146), 176% (90% C.I.: 138, 215) i 183% (90% C.I.: 145, 221) odpowiednio u pacjentów z łagodną, umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby, w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami.

Nalokson

Wartość AUC_t naloksonu wzrosła średnio do 411% (90% C.I.: 152, 1112), 11518% (90% C.I.: 4259, 31149) i 10666% (90% C.I.: 3944, 28847), odpowiednio u pacjentów z łagodną, umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby, w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Dla C_{max} naloksonu średnie zwiększenie wynosiło 193% (90% C.I.: 115, 324), 5292% (90% C.I.: 3148, 8896) i 5252% (90% C.I.:

3124, 8830), odpowiednio u pacjentów z łagodną, umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby, w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Z powodu niewystarczającej ilości dostępnych danych $t_{1/2Z}$ i odpowiadający wskaźnik AUC_{INF} naloksonu nie były obliczane. Biodostępność porównawcza dla naloksonu została więc oparta na wartościach AUC_t .

Naloksonu-3-glukuronid

Wartość AUC_{INF} naloksonu-3-glukuronidu wzrosła średnio do 157% (90% C.I.: 89, 279), 128% (90% C.I.: 72, 227) i 125% (90% C.I.: 71, 222), odpowiednio u pacjentów z łagodną, umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby, w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Dla C_{max} naloksonu-3-glukuronidu średnie zwiększenie wynosiło 141% (90% C.I.: 100, 197), 118% (90% C.I.: 84, 166) odpowiednio u pacjentów z łagodną i umiarkowaną niewydolnością wątroby, natomiast u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby zaobserwowano spadek do 98% (90% C.I.: 70, 137), w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Wartość $t_{1/2Z}$ naloksonu-3-glukuronidu wzrosła średnio do 117% (90% C.I.: 72, 161), oraz spadła do 77% (90% C.I.: 32, 121) i 94% (90% C.I.: 49, 139), odpowiednio u pacjentów z łagodną, umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby, w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Oksykodon

Wartość AUC_{INF} oksykodonu wzrosła średnio do 153% (90% C.I.: 130, 182), 166% (90% C.I.: 140, 196) i 224% (90% C.I.: 190, 266), odpowiednio u pacjentów z łagodną, umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek, w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Wartość C_{max} oksykodonu wzrosła średnio do 110% (90% C.I.: 94, 129), 135% (90% C.I.: 115, 159) i 167% (90% C.I.: 142, 196), odpowiednio u pacjentów z łagodną, umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek, w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Dla $t_{1/2Z}$ oksykodonu wzrost wynosił średnio 149%, 123% i 142%, odpowiednio u pacjentów z łagodną, umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek, w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami.

Nalokson

Wartość AUC_t naloksonu wzrosła średnio do 2850% (90% C.I.: 369, 22042), 3910% (90% C.I.: 506, 30243) i 7612% (90% C.I.: 984, 58871), odpowiednio u pacjentów z łagodną, umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek, w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Dla C_{max} naloksonu średnie zwiększenie wynosiło 1076% (90% C.I.: 154, 7502), 858% (90% C.I.: 123, 5981) i 1675% (90% C.I.: 240, 11676), odpowiednio u pacjentów z łagodną, umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek, w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Z powodu niewystarczającej ilości dostępnych danych $t_{1/2Z}$ i odpowiadający wskaźnik AUC_{INF} naloksonu nie były obliczane. Biodostępność porównawcza dla naloksonu została więc oparta na wartościach AUC_t . Na wskaźniki mogła wpływać niemożność pełnego scharakteryzowania profili osoczowych naloksonu u zdrowych osób.

Naloksonu-3-glukuronid

Wartość AUC_{INF} naloksonu-3-glukuronidu wzrosła średnio do 220% (90% C.I.: 148, 327), 370% (90% C.I.: 249, 550) oraz do 525% (90% C.I.: 354, 781), odpowiednio u pacjentów z łagodną, umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek, w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Dla C_{max} naloksonu-3-glukuronidu średnie zwiększenie wynosiło 148% (90% C.I.: 110, 197), 202% (90% C.I.: 151, 271) i 239% (90% C.I.: 179, 320) odpowiednio u pacjentów z łagodną, umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek, w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Dla $t_{1/2Z}$ naloksonu-3-glukuronidu, średnio nie było istotnej zmiany pomiędzy osobami z niewydolnością nerek a osobami zdrowymi.

Nadużywanie

Aby uniknąć zaburzenia właściwości przedłużonego uwalniania substancji czynnych, tabletek produktu Oxyduo nie należy łamać, żuć ani kruszyć, ponieważ prowadzi to do szybkiego uwalniania substancji czynnych. Dodatkowo, nalokson wykazuje małą szybkość eliminacji po podaniu donosowym. Wymienione właściwości oznaczają, że nadużycie produktu Oxyduo nie wywoła zamierzonych skutków. U szczurów uzależnionych od oksykodonu dożylnie podawanie oksykodonu chlorowodoru + naloksonu chlorowodoru w stosunku 2:1 spowodowało wystąpienie objawów

z odstawienia.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dla produktu złożonego zawierającego oksykodon i nalokson brak danych z badań nad toksycznym wpływem na rozrodczość. Badania nad oksykodonom jako indywidualnym związkiem nie wykazały, by wpływał on niekorzystnie na płodność i wczesny rozwój zarodkowy samców i samic szczurów w dawkach do 8 mg/kg masy ciała i nie indukował wad rozwojowych u szczurów w dawkach do 8 mg/kg mc. i u królików w dawkach do 125 mg/kg mc. Jednakże, kiedy dokonywano indywidualnej oceny poszczególnych płodów króliczych dla celów statystycznych zaobserwowano zależną od dawki różnicę w rozwoju (zwiększona częstość występowania 27-go kręgu podkrzyżowego, dodatkowej pary żeber). Statystyczna ocena pełnego miotu wykazała tylko większą częstość występowania 27-go kręgu podkrzyżowego i jedynie w grupie otrzymującej dawkę 125 mg/kg mc. czyli dawkę powodującą farmakologicznie wysoce toksyczny wpływ na ciężarne zwierzęta. W badaniu nad rozwojem przed- i pourodzeniowym u szczurów stwierdzono mniejszą masę ciała u pokolenia F1 przy dawce 6 mg/kg na dobę w porównaniu z grupą kontrolną, w której nastąpiło zmniejszenie masy ciała ciężarnych samic oraz ilość przyjmowanego przez nie pokarmu (NOAEL 2 mg/kg mc.). Nie odnotowano wpływu na parametry fizyczne, odruchowe i czuciowe rozwoju ani na zachowanie i wskaźniki rozrodczości. Standardowe badania nad toksycznym wpływem na rozrodczość po doustnym podaniu naloksonu w dużych dawkach nie wykazały wpływu teratogenego ani toksycznego na zarodek ani płód, nie zakłóciły również rozwoju przed- i pourodzeniowego. Nalokson w dużych dawkach (800 mg/kg na dobę) powodował zwiększoną śmiertelność noworodków szczurzych w okresie wczesno-pourodzeniowym, odnosiło się to jednak do dawek, przy których stwierdzono wysoce toksyczny wpływ na ciężarne samice (np. zmniejszenie masy ciała, drgawki). Jednakże u noworodków szczurzych, które przeżyły nie zaobserwowano nieprawidłowości w rozwoju lub zachowaniu.

Nie przeprowadzono długoterminowych badań nad rakotwórczością produktu złożonego zawierającego oksykodon i nalokson oraz oksykodonu jako oddzielnego związku. Dla naloksonu przeprowadzono 24-miesięczne badanie rakotwórczości u szczurów po podaniu doustnym naloksonu w dawkach 100 mg/kg na dobę. Wyniki wskazują, że w tych warunkach nalokson nie ma działania rakotwórczego.

Oksykodon i nalokson, podawane osobno, wykazują w badaniach *in vitro* potencjał klastogeny. Podobnego działania nie obserwowano jednak w warunkach *in vivo*, nawet w dawkach toksycznych. Wyniki wskazują, że ryzyko mutagenności produktu Oxyduo u ludzi w dawkach leczniczych jest uważane za mało prawdopodobne i może być wykluczone.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń:

Poliwinylu octan

Powidon

Sodu laurylosiarczan

Krzemionka koloidalna bezwodna

Celuloza mikrokrystaliczna

Magnezu stearynian

Otoczka:

Oxyduo 5 mg + 2,5 mg

Alkohol poliwinylowy

Tytanu dwutlenek (E171)

Makrogol
Talk

Oxyduo 10 mg + 5 mg

Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol
Talk
Żelaza tlenek czerwony (E172)

Oxyduo 20 mg + 10 mg

Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol
Talk

Oxyduo 30 mg + 15 mg

Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol
Talk
Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Butelki: nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Blister: nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister

Blistry z folii Aluminium/PVC/PE/PVDC, z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci, w tekturowym pudełku.

Blistry z folii Aluminium/PVC/PE/PVDC, perforowane jednodawkowe, z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci, w tekturowym pudełku.

Butelki

Butelki z białego polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z białym systemem zabezpieczającym przed otwarciem przez dzieci, z zamknięciem wykonanym z polipropylenu (PP), w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań

Blister: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

Blister jednodawkowy: 10 x 1, 14 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1, 98 x 1, 100 x 1 tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

Butelka: 50, 100, 200, 250 tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
ul. Emilii Plater 53
00-113 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Oxyduo, 5 mg + 2,5 mg – Pozwolenie nr 23230
Oxyduo, 10 mg + 5 mg – Pozwolenie nr 23231
Oxyduo, 20 mg + 10 mg – Pozwolenie nr 23232
Oxyduo, 30 mg + 15 mg – Pozwolenie nr 23233

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 maj 2016 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Grudzień 2018 r.