

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Oxyduo, 40 mg + 20 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 40 mg oksykodonu chlorowodoru (co odpowiada 36 mg oksykodonu) oraz 20 mg naloksonu chlorowodoru (jako 21,8 mg naloksonu chlorowodoru dwuwodnego, co odpowiada 18 mg naloksonu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu.

Różowa, podłużna, dwustronnie wypukła tabletki o przedłużonym uwalnianiu, z linią podziału po obu stronach tabletki, o długości 14,2 mm, szerokości 6,7 mm oraz wysokości 3,6 – 4,6 mm. 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.

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 chlorowodorek.

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 chlorowodorku i 80 mg naloksonu chlorowodorku. 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 chlorowodorku o przedłużonym uwalnianiu, w tych samych odstępach czasu, przy uwzględnieniu maksymalnej dawki dobowej 400 mg oksykodonu chlorowodorku o przedłużonym uwalnianiu.

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 przebiegającego 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 przebiegającego. W leczeniu bólu przebiegającego pojedyncza dawka leku pomocniczego powinna wynosić jedną szóstą równoważnej dawki dobowej oksykodonu chlorowodorku. 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 chlorowodorku + 2,5 mg naloksonu chlorowodorku dwa razy na dobę lub, jeśli to konieczne, 10 mg oksykodonu chlorowodorku + 5 mg naloksonu chlorowodorku 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 chlorowodorku + 20 mg naloksonu chlorowodorku, 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.

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu można dzielić na połowy ale nie należy ich żuć ani rozkruszać (patrz punkt 4.4).

Cele leczenia i przerwanie leczenia (Analghezja)

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Oxyduo należy wspólnie z pacjentem uzgodnić strategię leczenia, obejmującą czas trwania leczenia i cele leczenia oraz plan zakończenia leczenia, zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia bólu. W trakcie leczenia lekarz i pacjent powinni często kontaktować się celem oceny konieczności kontynuacji leczenia, rozważenia jego przerwania i, jeśli to konieczne, dostosowania dawki. Jeżeli pacjent nie wymaga już leczenia oksykodonem, wskazane może być stopniowe zmniejszanie dawki, aby zapobiec objawom odstawienia. W przypadku braku odpowiedniej kontroli bólu należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia przeczulicy bólowej, tolerancji i progresji choroby podstawowej (patrz punkt 4.4).

Czas stosowania

Produktu Oxyduo nie należy podawać przez czas dłuższy niż jest to absolutnie 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

Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu Oxyduo pacjentom:

- z ciężkimi zaburzeniami czynności układu oddechowego
- z bezdechem sennym
- przyjmującym leki o działaniu hamującym na ośrodkowy układ nerwowy (patrz poniżej i punkt 4.5)
- przyjmującym inhibitory monoaminoooksydazy (IMAO, patrz poniżej i punkt 4.5)
- z objawami zaburzeń związanych ze stosowaniem opioidów (patrz poniżej)
- w podeszłym wieku lub osłabionych
- z urazem głowy, zmianami wewnątrzczaszkowymi lub zwiększonym ciśnieniem śródczaszkowym, z obniżonym poziomem świadomości o nieznanym pochodzeniu
- z padaczką lub predyspozycją do drgawek
- z niedociśnieniem
- z nadciśnieniem
- z zapaleniem trzustki
- z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby
- z zaburzeniami czynności nerek
- z niedrożnością porażenną jelit wywołaną przez opioidy
- z obrzękiem śluzowatym
- z niedoczynnością tarczycy
- z chorobą Addisona (niewydolnością kory nadnerczy)
- z rozrostem gruczołu krokowego
- z psychozą toksyczną
- z chorobą alkoholową
- z delirium tremens
- z kamicą żółciową
- ze zdiagnozowanymi wcześniej chorobami układu sercowo-naczyniowego

Depresja oddechowa

Głównym zagrożeniem związanym ze stosowaniem opioidów w nadmiarze jest depresja oddechowa.

Zaburzenia oddychania związane ze snem

Opioidy mogą powodować zaburzenia oddychania związane ze snem, w tym centralnie indukowany bezdech senny (CSA) i hipoksemię związaną ze snem. Stosowanie opioidów zwiększa ryzyko CSA w sposób zależny od dawki. U pacjentów z CSA należy rozważyć zmniejszenie całkowitej dawki opioidów.

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

Jednoczesne stosowanie opioidów, w tym oksykodonu chlorowodoru 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).

Inhibitory monoaminoooksydazy (IMAO)

Należy zachować ostrożność u pacjentów przyjmujących lek Oxyduo z inhibitora MAO lub u pacjentów, którzy stosowali IMAO przez ostatnie dwa tygodnie.

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.

Zaburzenia związane ze stosowaniem opioidów (nadużywanie i uzależnienie)

Podczas wielokrotnego podawania opioidów, takich jak oksykodon, może rozwinąć się tolerancja na produkt i uzależnienie fizyczne i (lub) psychiczne.

Wielokrotne stosowanie produktu Oxyduo może prowadzić do wystąpienia zaburzenia związanego ze stosowaniem opioidów (ang. *Opioid Use Disorder*; OUD). Większa dawka i dłuższy czas trwania leczenia opioidami może zwiększać ryzyko rozwoju OUD. Nadużywanie lub celowe niewłaściwe użycie produktu Oxyduo może spowodować przedawkowanie i (lub) zgon. Ryzyko OUD jest zwiększone u pacjentów, u których w wywiadzie lub w rodzinie (rodzice lub rodzeństwo) stwierdzono zaburzenia związane z używaniem substancji psychoaktywnych (w tym nadużywanie alkoholu), u pacjentów aktualnie używających tytoniu lub u pacjentów z innymi zaburzeniami psychicznymi w wywiadzie (np. ciężkie zaburzenie depresyjne, zaburzenia lękowe i zaburzenia osobowości).

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Oxyduo i w trakcie leczenia należy uzgodnić z pacjentem cele leczenia i plan przerwania leczenia (patrz punkt 4.2). Przed i w trakcie leczenia należy również poinformować pacjenta o ryzyku i objawach OUD. W przypadku wystąpienia takich objawów należy zalecić pacjentom skontaktowanie się z lekarzem.

Konieczna będzie obserwacja, czy u pacjenta nie występują objawy zachowań związanych z poszukiwaniem produktu leczniczego (np. zbyt wczesne zgłaszanie się po nowy zapas leku). Obejmuje to przegląd stosowanych równocześnie opioidów i leków psychoaktywnych (takich jak pochodne benzodiazepiny). U pacjentów z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi OUD należy rozważyć konsultację ze specjalistą ds. uzależnień.

Przerwanie leczenia i zespół odstawienny

Wielokrotne podawanie produktu Oxyduo może prowadzić do uzależnienia fizycznego, a po nagłym przerwaniu leczenia może wystąpić zespół odstawienny. 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).

Produkt Oxyduo nie jest odpowiedni do leczenia objawów z odstawienia.

Potencjalnie śmiertelna dawka oksykodonu

Aby nie zaburzać właściwości przedłużonego uwalniania substancji z tabletek, tabletki należy przyjmować w całości, nie wolno 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).

Senność i (lub) przypadek nagłego zaśnięcia

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.

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 nadużywanie 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.

Pozostałości w kale

W kale może być widoczna pusta matryca tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

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.

Leczenie długoterminowe

U pacjentów długotrwale leczonych opioidami zmiana na produkt Oxyduo może początkowo wywołać objawy odstawienia lub biegunkę. Tacy pacjenci mogą wymagać szczególnej uwagi.

Hiperalgecja

Hiperalgecja, która nie reaguje na dalsze zwiększanie dawki oksykodonu, może wystąpić zwłaszcza w przypadku dużych dawek. Może być konieczne zmniejszenie dawki oksykodonu lub zmiana opioidu.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Oksykodon może powodować zaburzenia czynności oraz skurcz zwieracza Oddiego, zwiększając w ten sposób ryzyko objawów ze strony dróg żółciowych oraz zapalenia trzustki. W związku z tym oksykodon z naloksonem należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z zapaleniem trzustki oraz chorobami dróg żółciowych.

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.

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.

Substancje pomocnicze

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 opioidów 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, gabapentynoidy takie jak pregabalina, leki przeciwłękowe, nasenne i uspokajające (w tym benzodiazepiny), leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpsychotyczne, leki przeciwhistaminowe i leki przeciwwymiotne.

Produkt Oxyduo należy stosować ostrożnie u pacjentów przyjmujących MAOI lub którzy otrzymali MAOI w ciągu ostatnich dwóch tygodni.

Równoczesne stosowanie oksykodonu ze środkami o działaniu serotoniny, takimi jak selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) lub inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI), może prowadzić do toksyczności serotoniny. Objawy toksyczności serotoniny mogą obejmować zmiany stanu psychicznego (np. pobudzenie, omamy, śpiączka), chwiejność układu autonomicznego (np. tachykardia, labilne ciśnienie krwi, hipertermia), zaburzenia nerwowo-mięśniowe (np. hiperrefleksja, zaburzenia koordynacji, sztywność) i (lub) objawy żołądkowo-jelitowe (np. nudności, wymioty, biegunka). Oksykodon należy stosować ostrożnie, a w przypadku pacjentów przyjmujących wymienione leki może być konieczne zmniejszenie dawki.

Jednoczesne podawanie oksykodonu z lekami przeciwcholinergicznymi lub lekami o działaniu przeciwcholinergicznym (np. trójpięścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi, lekami przeciwhistaminowymi, lekami przeciwpsychotycznymi, lekami zwiotczającymi mięśnie, lekami stosowanymi w leczeniu choroby Parkinsona) może powodować nasilone działania niepożądane o podłożu przeciwcholinergicznym.

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 oksykodonom 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 dostępnych danych dotyczących wpływu stosowania oksykodonu i naloksonu na płodność. Nie stwierdzono wpływu na krycie ani na płodność u szczurów (patrz punkt 5.3).

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: działania niepożądane w leczeniu bólu, dodatkowe działania niepożądane znane dla substancji czynnej: oksykodonu chlorowodoru oraz działania niepożądane w leczeniu innego wskazania.

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,	uzależnienie od leku (patrz punkt 4.4)	stan euforii, omamy, koszmary senne, agresja

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA–baza danych	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana
		depresja, zmniejszenie libido, nerwowość, niepokój ruchowy		
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy, ból głowy, senność	drgawki ¹ , zaburzenia koncentracji uwagi, zaburzenia smaku, zaburzenia mowy, omdlenia, drżenie, letarg		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, zespół ośrodkowego bezdechu sennego
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 żółciowych		zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, kolka żółciowa		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	świąd, reakcje skórne, nadmierne pocenie się			
Zaburzenia		skurcze mięśni,		

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA–baza danych	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana
mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		drżenia 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	osłabienie, zmęczenie	bóle 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 chlorowodoru znane są dodatkowo następujące działania niepożądane

Ze względu na swoje właściwości farmakologiczne oksykodonu chlorowodoru 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				reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		odwodnienie	zwiększenie apetytu	
Zaburzenia psychiczne	zmiany nastroju i zmiany osobowości, zmniejszenie aktywności, nadmierna	pobudzenie, zaburzenia percepcji (np. derealizacja)		

	aktywność psychomotoryczna			
Zaburzenia układu nerwowego		zaburzenia koncentracji uwagi, migrena, hipertonia, mimowolne skurcze mięśni, niedoczulica, nieprawidłowa koordynacja		nadmierne odczuwanie bólu (hiperalgezia)
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, dysfunkcja w obrębie zwieracza Oddiego
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 chlorowodoru + nalokson chlorowodoru i 154 pacjentów przyjmujących placebo, w dawkach dobowych pomiędzy 10 mg + 5 mg i 80 mg + 40 mg oksykodonu chlorowodoru + naloksonu chlorowodoru. 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 nieznana.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA–baza danych	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego				nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		zmniejszenie apetytu do utraty apetytu		
Zaburzenia psychiczne		bezsenna, 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 żołądka i jelit	zaparcia, nudności	bóle brzucha, suchość w ustach, wymioty	wzdęcia z oddawaniem wiatrów	wzdęcia, 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

Uzależnienie od leku

Wielokrotne stosowanie produktu Oxyduo może prowadzić do uzależnienia od leku, nawet przy stosowaniu dawek terapeutycznych. Ryzyko uzależnienia może być różne w zależności od czynników ryzyka, dawkowania i czasu trwania leczenia opioidami u danego pacjenta (patrz punkt 4.4).

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, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.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.

Po przedawkowaniu oksykodonu obserwowano toksyczną leukoencefalopatię.

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.

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 nieznaczący.

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_{τ} 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 połączenia oksykodonu i naloksonu. Rakotwórczość oceniano w 2-letnim badaniu przeprowadzonym na szczurach szczepu Sprague-Dawley. Oksykodon nie zwiększał częstości występowania nowotworów u samców i samic szczurów po podaniu przy pomocy sondy drogą doustną dawek do 6 mg/kg mc./dobę. Dawki były ograniczone przez związane z opioidami efekty farmakologiczne oksykodonu.

Dla naloksonu przeprowadzono 24-miesięczne badanie rakotwórczości u szczurów po podaniu doustnym przy dawkach 100 mg/kg/dobę i 6-miesięczne badanie rakotwórczości przeprowadzone na myszach szczepu Tg-rasH2 przy dawkach 200 mg/kg/dobę. Wyniki tych dwóch badań 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 oksykodonu i naloksonu 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:

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

Pozwolenie nr 23234

**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.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25 maj 2020 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Sierpień 2024 r.