

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Oxycodone + Naloxone Ethypharm, 5 mg + 2,5 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Oxycodone + Naloxone Ethypharm, 10 mg + 5 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Oxycodone + Naloxone Ethypharm, 20 mg + 10 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Oxycodone + Naloxone Ethypharm, 40 mg + 20 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Oxycodone + Naloxone Ethypharm, 5 mg + 2,5 mg
Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 5 mg oksykodonu chlorowodorku, co odpowiada 4,5 mg oksykodonu oraz 2,5 mg naloksonu chlorowodorku, co odpowiada 2,75 mg naloksonu chlorowodorku dwuwodnego i 2,25 mg naloksonu.

Oxycodone + Naloxone Ethypharm, 10 mg + 5 mg
Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 10 mg oksykodonu chlorowodorku, co odpowiada 9 mg oksykodonu oraz 5 mg naloksonu chlorowodorku, co odpowiada 5,5 mg naloksonu chlorowodorku dwuwodnego i 4,5 mg naloksonu.

Oxycodone + Naloxone Ethypharm, 20 mg + 10 mg
Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 20 mg oksykodonu chlorowodorku, co odpowiada 18 mg oksykodonu oraz 10 mg naloksonu chlorowodorku, co odpowiada 11 mg naloksonu chlorowodorku dwuwodnego i 9,01 mg naloksonu.

Oxycodone + Naloxone Ethypharm, 40 mg + 20 mg
Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 40 mg oksykodonu chlorowodorku, co odpowiada 36 mg oksykodonu oraz 20 mg naloksonu chlorowodorku, co odpowiada 22 mg naloksonu chlorowodorku dwuwodnego i 18,02 mg naloksonu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

Oxycodone + Naloxone Ethypharm, 5 mg + 2,5 mg
Podłużne, obustronnie wypukłe, niebieskie tabletki powlekane, o wielkości 9,6 x 4,8 mm, oznaczone „5” po jednej stronie.

Oxycodone + Naloxone Ethypharm, 10 mg + 5 mg
Podłużne, obustronnie wypukłe, białe lub białawe tabletki powlekane, o wielkości 9,6 x 4,8 mm, oznaczone „10” po jednej stronie.

Oxycodone + Naloxone Ethypharm, 20 mg + 10 mg
Podłużne, obustronnie wypukłe, różowe tabletki powlekane, o wielkości 9,6 x 4,8 mm, oznaczone „20” po jednej stronie.

Oxycodone + Naloxone Ethypharm, 40 mg + 20 mg

Podłużne, obustronnie wypukłe, żółte tabletki powlekane, o wielkości 11 x 5,5 mm, oznaczone „40” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Silny ból, który może być odpowiednio kontrolowany wyłącznie opioidowymi lekami przeciwbólowymi.

Obecność antagonisty receptora opioidowego – naloksonu – przeciwdziała występowaniu zapań, wywołanych przez opioidowe leki przeciwbólowe, na drodze hamowania oddziaływania oksykodonu na receptory opioidowe zlokalizowane w jelicie.

Produkt leczniczy Oxycodone + Naloxone Ethypharm jest wskazany u dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Skuteczność działania przeciwbólowego produktu leczniczego Oxycodone + Naloxone Ethypharm 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 leczniczego Oxycodone + Naloxone Ethypharm:

Dorośli:

Zazwyczaj stosowana dawka początkowa u pacjentów, którzy nie przyjmowali wcześniej opioidów wynosi 10 mg oksykodonu chlorowodorku + 5 mg naloksonu chlorowodorku co 12 godzin.

U pacjentów, którzy przyjmowali wcześniej opioidy leczenie można rozpocząć od większej dawki produktu leczniczego Oxycodone + Naloxone Ethypharm, w zależności od ich wcześniejszych doświadczeń w stosowaniu leków opioidowych.

Produkt leczniczy Oxycodone + Naloxone Ethypharm o mocy 5 mg + 2,5 mg jest przeznaczony do stopniowego zwiększania dawki w początkowym okresie stosowania opioidowego leku przeciwbólowego oraz do dostosowywania indywidualnej dawki.

Maksymalna dawka dobową produktu leczniczego Oxycodone + Naloxone Ethypharm to 80 mg oksykodonu chlorowodorku i 40 mg naloksonu chlorowodorku. Jeśli konieczne jest zastosowanie większych dawek produktu leczniczego Oxycodone + Naloxone Ethypharm należy rozważyć jednoczesne dodatkowe podanie oksykodonu chlorowodorku w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu, w takich samych odstępach pomiędzy dawkami, ale należy pamiętać, że maksymalna dawka dobową oksykodonu chlorowodorku to 400 mg. W przypadku zastosowania dodatkowych dawek oksykodonu chlorowodorku korzyści z działania naloksonu chlorowodorku na czynność jelit mogą być mniejsze.

Po zaprzestaniu terapii produktem leczniczym Oxycodone + Naloxone Ethypharm i włączeniu terapii innym opioidowym lekiem przeciwbólowym należy oczekiwać pogorszenia czynności jelit.

U niektórych pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Oxycodone + Naloxone Ethypharm regularnie, według schematu dawkowania może zajść konieczność zastosowania leku

przeciwbólowego o natychmiastowym uwalnianiu jako leku pomocniczego w przypadku bólu przebijającego. Produkt leczniczy Oxycodone + Naloxone Ethypharm 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 leczniczego Oxycodone + Naloxone Ethypharm. Takiego zwiększania dawki należy dokonywać co 1–2 dni, stopniowo, o dawkę 5 mg + 2,5 mg dwa razy na dobę lub, jeśli to konieczne, 10 mg + 5 mg oksykodonu chlorowodoru i naloksonu chlorowodoru dwa razy na dobę, aż do osiągnięcia stałej 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 leczniczy Oxycodone + Naloxone Ethypharm jest przyjmowany w określonej dawce, dwa razy na dobę, zgodnie ze stałym 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 najmniejszą skuteczną dawkę leku przeciwbólowego.

W leczeniu bólu nienowotworowego wystarczająca jest zwykle dawka dobową wynosząca maksymalnie 40 mg oksykodonu chlorowodoru i 20 mg naloksonu chlorowodoru, ale 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.

Czas trwania leczenia

Nie należy stosować produktu leczniczego Oxycodone + Naloxone Ethypharm dłużej niż to bezwzględnie konieczne.

Jeśli ze względu na charakter i stopień ciężkości choroby konieczne jest długotrwałe leczenie bólu, konieczna jest dokładna i regularna ocena, czy i w jakim zakresie dalsze leczenie jest konieczne. Jeśli pacjent nie wymaga dalszego leczenia opioidowymi lekami przeciwbólowymi, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki (patrz punkt 4.4).

Osoby w podeszłym wieku

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

Pacjenci z zaburzeniami 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 zwiększonego stężenia naloksonu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby nie są na razie znane. Należy zachować ostrożność, podając produkt leczniczy Oxycodone + Naloxone Ethypharm pacjentom z łagodną niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.4). Produkt leczniczy Oxycodone + Naloxone Ethypharm jest przeciwwskazany u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.3).

Pacjenci z zaburzeniami 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 zwiększonego stężenia naloksonu u pacjentów z

zaburzeniami czynności nerek nie są na razie znane. Należy zachować ostrożność, podając produkt leczniczy Oxycodone + Naloxone Ethypharm pacjentom z niewydolnością nerek (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Oxycodone + Naloxone Ethypharm u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt leczniczy Oxycodone + Naloxone Ethypharm należy przyjmować w określonej dawce dwa razy na dobę, w stałym schemacie dawkowania.

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu można przyjmować z pokarmem lub bez, popijając wystarczającą ilością płynu. Produkt leczniczy Oxycodone + Naloxone Ethypharm należy połykać w całości, nie dzielić, nie żuć, ani nie rozkruszać.

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.;
- wszelkie sytuacje, w których przeciwwskazane jest stosowanie opioidów;
- ciężka depresja oddechowa z niedotlenieniem i (lub) hiperkapnią;
- 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

Głównym zagrożeniem związanym ze stosowaniem opioidów w zbyt dużych dawkach jest depresja oddechowa.

Należy zachować ostrożność, stosując produkt leczniczy Oxycodone + Naloxone Ethypharm u pacjentów w podeszłym wieku lub osłabionych, z niedrożnością porażenną jelit wywołaną przez opioidy, ciężkimi zaburzeniami czynności płuc, obrzękiem śluzowatym, niedoczynnością tarczycy, chorobą Addisona (niewydolnością kory nadnerczy), psychozą po ostrym zatruciu, kamicą żółciową, rozrostem gruczołu krokowego, alkoholizmem, majaczeniem alkoholowym, zapaleniem trzustki, nadciśnieniem, obniżonym ciśnieniem, zdiagnozowanymi wcześniej chorobami sercowo-naczyniowymi, urazami głowy (ze względu na ryzyko zwiększenia ciśnienia śródczaszkowego), padaczką lub skłonnością do drgawek oraz leczonych inhibitorami MAO.

Stosujących produkt leczniczy Oxycodone + Naloxone Ethypharm u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby lub nerek należy zachować ostrożność. Dokładnej obserwacji medycznej należy poddać szczególnie pacjentów z ciężką niewydolnością nerek.

Występowanie biegunki należy rozważyć jako możliwy skutek stosowania naloksonu.

U pacjentów długotrwale stosujących duże dawki opioidów zamiana na produkt leczniczy Oxycodone + Naloxone Ethypharm może początkowo wywołać objawy odstawienia. W takim przypadku pacjenci mogą wymagać szczególnej uwagi.

Produkt leczniczy Oxycodone + Naloxone Ethypharm nie jest odpowiedni do leczenia objawów 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. Przewlekłe podawanie produktu leczniczego Oxycodone + Naloxone Ethypharm może prowadzić do uzależnienia fizycznego. Po nagłym przerwaniu leczenia mogą wystąpić objawy odstawienia. W przypadku gdy leczenie produktem leczniczym Oxycodone + Naloxone Ethypharm nie jest już konieczne, może być zalecane stopniowe zmniejszanie dawki dobowej w celu uniknięcia objawów odstawienia.

Przeciwbólne leki opioidowe, w tym produkt leczniczy Oxycodone + Naloxone Ethypharm, mogą powodować wystąpienie uzależnienia psychicznego. Produkt leczniczy Oxycodone + Naloxone Ethypharm należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów nadużywających alkoholu lub leków w wywiadzie. Sam oksykodon wykazuje profil nadużywania podobny do innych silnych opioidów.

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

Jednoczesne picie alkoholu i stosowanie produktu leczniczego Oxycodone + Naloxone Ethypharm może nasilać działania niepożądane produktu leczniczego Oxycodone + Naloxone Ethypharm; należy unikać równoczesnego przyjmowania.

Nie przeprowadzono badań dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego Oxycodone + Naloxone Ethypharm 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.

Nie ma doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania u pacjentów z nowotworami złośliwymi z przerzutami do otrzewnej ani u pacjentów z zespołem ciasnoty wewnątrzbrzusznej w zaawansowanych stadiach nowotworów złośliwych układu pokarmowego i miednicy. Z tego powodu stosowanie produktu leczniczego Oxycodone + Naloxone Ethypharm w tej grupie chorych nie jest zalecane.

Produkt leczniczy Oxycodone + Naloxone Ethypharm nie jest zalecany do stosowania przed zabiegami chirurgicznymi ani w ciągu pierwszych 12–24 godzin po zabiegu. Dokładny czas, w którym rozpoczyna się stosowanie produktu leczniczego Oxycodone + Naloxone Ethypharm w okresie pooperacyjnym, zależy od rodzaju i zakresu zabiegu, wybranej procedury anestetycznej, stosowania innych leków i ogólnego stanu pacjenta oraz od wnikliwej oceny współczynnika korzyści do ryzyka indywidualnie dla każdego pacjenta.

Zdecydowanie odradza się nadużywania produktu leczniczego Oxycodone + Naloxone Ethypharm przez osoby uzależnione od leków.

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

Produkt leczniczy Oxycodone + Naloxone Ethypharm zawiera podwójną matrycę polimerową, przeznaczoną wyłącznie do stosowania doustnego. Niewłaściwe użycie składników tabletki o przedłużonym uwalnianiu (zwłaszcza talku) poprzez parenteralne wstrzyknięcie może spowodować

miejscową martwicę tkanek oraz ziarniniaki płuc lub może prowadzić do innych, ciężkich, potencjalnie śmiertelnych działań niepożądanych.

Pozostałość matrycy tabletki o przedłużonym uwalnianiu może być zauważona w kale.

Stosowanie produktu leczniczego Oxycodone + Naloxone Ethypharm może powodować dodatni wynik w testach antydopingowych. Stosowanie produktu leczniczego Oxycodone + Naloxone Ethypharm jako środka dopingującego może zagrażać życiu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Substancje o działaniu hamującym na ośrodkowy układ nerwowy (np. inne opioidy, leki uspokajające, leki nasenne, leki przeciwdepresyjne, fenotiazyny, neuroleptyki, leki przeciwhistaminowe i przeciwwymiotne) mogą nasilać hamujące działanie produktu leczniczego Oxycodone + Naloxone Ethypharm OUN (np. depresja oddechowa).

Alkohol może nasilać działanie farmakodynamiczne produktu leczniczego Oxycodone + Naloxone Ethypharm. Należy unikać równoczesnego przyjmowania.

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

Oksykodon jest metabolizowany głównie przy udziale izoenzymów CYP3A4 i również częściowo przez CYP2D6 (patrz punkt 5.2). Aktywność tych szlaków metabolicznych może być hamowana lub indukowana przez różne, jednocześnie podawane produkty lecznicze lub składniki diety. Konieczne może być dostosowanie dawki produktu leczniczego Oxycodone + Naloxone Ethypharm.

Inhibitory CYP3A4, takie jak antybiotyki makrolidowe (np. klarytromycyna, erytromycyna, telitromycyna), azolowe leki przeciwgrzybicze (np. ketokonazol, worykonazol, itraconazol, pozakonazol), inhibitory proteazy (np. rytonawir, indinawir, nelfinawir, sakwinawir), cymetydyna, a także sok grejpfrutowy mogą powodować zmniejszenie klirensu oksykodonu, co może prowadzić do zwiększenia stężenia oksykodonu w osoczu. Konieczne może być zmniejszenie dawki produktu leczniczego Oxycodone + Naloxone Ethypharm 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 i może być wymagane dostosowanie dawkowania w celu utrzymania odpowiedniego działania przeciwbólowego.

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

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 leczniczego Oxycodone + Naloxone Ethypharm 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 rozwojowych. Dla naloksonu istnieją niewystarczające dane kliniczne o przypadkach ekspozycji ciężarnych kobiet. Jednakże ekspozycja ogólnoustrojowa na nalokson u kobiet po zastosowaniu produktu leczniczego Oxycodone + Naloxone Ethypharm 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 żadnego działania teratogennego ani embriotoksycznego.

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

Produkt leczniczy Oxycodone + Naloxone Ethypharm może być stosowany w czasie ciąży jedynie wówczas, gdy korzyści przewyższają potencjalne zagrożenie dla płodu lub 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 leczniczego Oxycodone + Naloxone Ethypharm ogólnoustrojowe stężenie naloksonu jest bardzo małe (patrz punkt 5.2).

Nie można wykluczyć ryzyka dla karmionego piersią niemowlęcia w przypadku wielokrotnego stosowania przez karmiącą matkę dawek produktu leczniczego Oxycodone + Naloxone Ethypharm.

Na czas leczenia produktem leczniczym Oxycodone + Naloxone Ethypharm należy zaprzestać karmienia piersią.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Oxycodone + Naloxone Ethypharm może mieć umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Jest to szczególnie prawdopodobne na początku leczenia produktem leczniczym Oxycodone + Naloxone Ethypharm, po zwiększeniu dawki lub zmianie leku oraz gdy produkt leczniczy Oxycodone + Naloxone Ethypharm jest podawany jednocześnie 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.

4.8 Działania niepożądane

Ocena działań niepożądanych jest oparta na następującej skali częstości występowania:

Określenie	Częstość
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 obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

<u>Klasyfikacja</u>	<u>Często</u>	<u>Niezbyst często</u>	<u>Rzadko</u>	<u>Bardzo rzadko</u>	<u>Nieznana</u>
<u>układów i narządów</u>					
<u>MedDRA</u>					
<u>Zaburzenia układu immunologicznego</u>		nadwrażliwość			
<u>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</u>	zmniejszenie apetytu aż do utraty apetytu bezsenna				
<u>Zaburzenia psychiczne</u>		niepokój, nieprawidłowe myślenie lęk splątanie depresja nerwowość			stan euforii omamy koszmary senne
<u>Zaburzenia układu nerwowego</u>	zawroty głowy ból głowy senna	drgawki ¹ zaburzenia uwagi zaburzenia mowy omdlenia drżenia zaburzenia widzenia			parestezje uspokojenie
<u>Zaburzenia oka</u>					
<u>Zaburzenia ucha i błędnika</u>	zawroty głowy pochodzenia błędnikowego				
<u>Zaburzenia serca</u>		dławica piersiowa ² kołatanie serca spadek ciśnienia krwi wzrost ciśnienia krwi	tachykardia		
<u>Zaburzenia naczyniowe</u>	uderzenia gorąca	spadek ciśnienia krwi wzrost ciśnienia krwi			
<u>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</u>		duszność wyciek wodnisty z nosa kaszel	ziewanie		depresja oddechowa
<u>Zaburzenia żołądka i jelit</u>	ból brzucha zaparcia biegunka uczucie suchości w jamie ustnej	wzdęcia brzucha	zaburzenia zębów		odbijanie się z wracaniem treści żołądkowej

	niestrawność wymioty nudności wzdęcia			
<u>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</u>		zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych kolka żółciowa		
<u>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</u>	świąd odczyny skórne nadmierne pocenie			
<u>Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej</u>		skurcze mięśni drgania mięśni ból mięśni		
<u>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</u>		parcie na pęcherz		zatrzymanie moczu
<u>Zaburzenia układu rozdroczego i piersi</u>				zaburzenia erekcji
<u>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</u>	stany osłabienia	zespół odstawienia leku ból w klatce piersiowej dreszcze złe samopoczucie ból obrzęki obwodowe zmniejszenie masy ciała urazy powypadkowe	zwiększeni e masy ciała	
<u>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</u>				

¹ szczególnie u osób z padaczką 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 chlorowodorek może powodować depresję oddechową, zwężenie źrenic, skurcz oskrzeli i skurcze mięśni gładkich, a także hamować odruch kaszlu.

<u>Klasyfikacja układów i narządów MedDRA</u>	<u>Często</u>	<u>Niezbyt często</u>	<u>Rzadko</u>	<u>Bardzo rzadko</u>	<u>Nieznana</u>

<u>Klasyfikacja układów i narządów MedDRA</u>	<u>Często</u>	<u>Niezbyt często</u>	<u>Rzadko</u>	<u>Bardzo rzadko</u>	<u>Nieznana</u>
<u>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</u>			opryszczka zwykła		
<u>Zaburzenia układu immunologicznego</u>					reakcje anafilaktyczne
<u>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</u>		odwodnienie	zwiększenie apetytu		
<u>Zaburzenia psychiczne</u>	zmiany nastroju i zmiany osobowości zmniejszenie aktywności nadmierna aktywność psychomotoryczna	pobudzenie zaburzenia percepcji (np. derealizacja) zmniejszenie libido uzależnienie od leku			
<u>Zaburzenia układu nerwowego</u>		zaburzenia koncentracji migrena zaburzenia smaku wzmoczone napięcie mimowolne skurcze mięśni niedoczulica nieprawidłowa koordynacja			
<u>Zaburzenia ucha i błędnika</u>		zaburzenia słuchu			
<u>Zaburzenia naczyniowe</u>		rozszerzenie naczyń			
<u>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</u>		dysfonia			

<u>Klasyfikacja układów i narządów MedDRA</u>	<u>Często</u>	<u>Niezbyt często</u>	<u>Rzadko</u>	<u>Bardzo rzadko</u>	<u>Nieznana</u>
<u>Zaburzenia żołądka i jelit</u>	czkawka	zaburzenia połykania nieδροżność jelita owrzodzenie jamy ustnej zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	smoliste stolce krwawienie z dziąseł		
<u>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</u>					cholestaza
<u>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</u>		sucha skóra	pokrzywka		
<u>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</u>	dyzuria				
<u>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</u>					brak miesiączki
<u>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</u>		obrzęki nadmierne pragnienie tolerancja na lek			

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 również zgłaszać podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy zatrucia

W zależności od wywiadu danego pacjenta przedawkowanie produktu leczniczego Oxycodone + Naloxone Ethypharm może się ujawniać w postaci objawów wywoływanych przez oksykodon (agonistę receptorów opioidowych) lub nalokson (antagonistę receptorów opioidowych).

Objawy przedawkowania oksykodonu to: zwężenie źrenic, depresja oddechowa, senność przechodzącą w osłupienie, zwiótczenie mięśni szkieletowych, bradykardia, 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 zatrucia

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

Objawy kliniczne wskazujące na przedawkowanie oksykodonu można leczyć przez podawanie antagonistów opioidów (np. naloksonu chlorowodorek 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 chlorowodoru 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: leki przeciwbólowe; opioidy; naturalne alkaloidy opium.
kod ATC: N02A A55.

Mechanizm działania

Oksykodon i nalokson wykazują powinowactwo do receptorów opioidowych kappa, mi 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 OUN. W przeciwieństwie do tego nalokson jest czystym antagonistą, oddziałującym na wszystkie rodzaje receptorów opioidowych.

Działanie farmakodynamiczne

Ze względu na wyraźny efekt 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.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W 12-tygodniowym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, w grupach równoległych, z udziałem 322 pacjentów z zaparciem wywołanym opioidami, leczonych produktem złożonym 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 z grupą stosującą monoterapię oksykodonom (odpowiednio 31% wobec 55%, $p < 0,0001$). Podobne wyniki uzyskano w badaniu z udziałem 265 pacjentów z bólem nienowotworowym, porównując dawkę dobową produktu złożonego oksykodonu chlorowodorek+naloksonu chlorowodorek od 60 mg+30 mg do 80 mg+40 mg z takimi samymi dawkami chlorowodoru oksykodonu w monoterapii.

Opioidy mogą wpływać na oś podwzgórze-przysadka-nadnercza lub gonady. Obserwowane zmiany obejmują m.in. zwiększenie stężenia prolaktyny w surowicy i zmniejszenie stężenia kortyzolu i testosteronu w osoczu. Mogą wystąpić objawy kliniczne spowodowane tymi zmianami hormonalnymi.

Badania przedkliniczne wykazują różne działania naturalnych opioidów na elementy układu immunologicznego. Nie jest znane znaczenie kliniczne tych odkryć. Nie wiadomo, czy oksykodon, półsyntetyczny opioid, działa podobnie na układ immunologiczny, jak naturalne opioidy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Oksykodonu chlorowodorek

Wchłanianie

Biodostępność całkowita oksykodonu po podaniu doustnym jest duża i 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.

Metabolizm

Oksykodon jest metabolizowany w jelicie i wątrobie do noroksykodonu i oksymorfonu oraz różnych pochodnych glukuronidowych. Noroksykodon, oksymorfon i noroksymorfon powstają są przy udziale enzymów układu 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, wynoszącą poniżej 3%.

Dystrybucja

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

Metabolizm i eliminacja:

Po podaniu pozajelitowym okres półtrwania w osoczu wynosi około jednej godziny. 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 oksykodon chlorowodoru + nalokson chlorowodoru (Oxycodone + Naloxone Ethypharm)

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Charakterystyka farmakokinetyczna oksykodonu pochodzącego z produktu leczniczego Oxycodone + Naloxone Ethypharm jest równoważna z charakterystyką tabletek o przedłużonym uwalnianiu zawierających oksykodonu chlorowodorek, podawanych jednocześnie z tabletkami o przedłużonym uwalnianiu zawierającymi naloksonu chlorowodorek.

Wszystkie dawki produktu leczniczego Oxycodone + Naloxone Ethypharm można stosować wymienne.

Po podaniu doustnym maksymalnej dawki produktu leczniczego Oxycodone + Naloxone Ethypharm osobom zdrowym stężenie naloksonu w osoczu jest tak małe, że nie można przeprowadzić analizy farmakokinetycznej. Można jednak przeprowadzić analizę farmakokinetyczną naloksono-3-glukuronidu jako znacznika zastępczego, ponieważ jego stężenie w osoczu jest wystarczające do wykonania pomiarów.

Ogólnie, po śniadaniu z dużą zawartością tłuszczów, biodostępność i maksymalne stężenie oksykodonu w osoczu (C_{max}) były większe średnio o 16% i 30%, odpowiednio, w porównaniu z podaniem leku na czczo. Stwierdzono, że nie ma to znaczenia klinicznego, dlatego produkt leczniczy Oxycodone + Naloxone Ethypharm w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu może być przyjmowany z pokarmem lub bez (patrz punkt 4.2).

Badania *in vitro* metabolizmu wykazały, że występowanie istotnych klinicznie interakcji produktu leczniczego Oxycodone + Naloxone Ethypharm jest mało prawdopodobne.

Osoby 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 młodszymi 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 młodszymi 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).

Naloksono-3-glukuronid

Wartość AUC_{τ} naloksono-3-glukuronidu wzrosła średnio do 128% (90% C.I.: 113, 147) u osób w podeszłym wieku w porównaniu z młodszymi ochotnikami. Dla C_{max} naloksono-3-glukuronidu średni wzrost wynosił 127% (90% C.I.: 112, 144). Dla C_{min} naloksono-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), 11 518% (90% C.I.: 4259, 31149) i 10 666% (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. Porównania dostępności biologicznej dla naloksonu zostały więc oparte na wartościach AUC_t .

Naloksono-3-glukuronid

Wartość AUC_{INF} naloksono-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} naloksono-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 $t_{1/2Z}$ naloksono-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.: 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% CI: 154, 7502), 858% (90% CI: 123, 5981) i 1675% (90% CI: 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. Porównania dostępności biologicznej dla naloksonu zostały więc oparte na wartościach AUC_t . Na wskaźniki mogła wpływać niemożność pełnego scharakteryzowania profili osoczowych naloksonu u zdrowych osób.

Naloksono-3-glukuronid

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

Nadużywanie

Aby uniknąć zniszczenia właściwości przedłużonego uwalniania substancji czynnych, tabletek produktu leczniczego Oxycodone + Naloxone Ethypharm 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 leczniczego Oxycodone + Naloxone Ethypharm 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 poszczególnymi składnikami wykazały, że oksykodon nie wpływał 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 zależny od dawki wzrost częstości występowania zmian (zwiększona częstość występowania 27-go kręgu podkrzyżowego, dodatkowej pary żeber). Po ocenie statystycznej tych parametrów względem pełnego miotu wykazano, że tylko częstość występowania 27-go kręgu podkrzyżowego była większa i jedynie w grupie otrzymującej dawkę 125 mg/kg mc., czyli dawkę powodującą ciężkie działanie toksyczne na ciężarne zwierzęta. W badaniu nad rozwojem przed- i pourodzeniowym u szczurów stwierdzono mniejszą masę ciała u pokolenia F1 po dawce 6 mg/kg mc./dobę w porównaniu z grupą kontrolną dla dawek, po których nastąpiło zmniejszenie masy ciała ciężarnych samic oraz ilości 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 teratogennego ani toksycznego na zarodek ani na płód, nie stwierdzono także zaburzenia rozwoju przed- i pourodzeniowego. Nalokson w bardzo dużych dawkach (800 mg/kg mc./dobę) powodował zwiększoną śmiertelność młodych szczurów w okresie wczesno-pourodzeniowym, ale odnosiło się to do dawek, po których stwierdzono nasilony toksyczny wpływ na ciężarne samice (np. zmniejszenie masy ciała, drgawki). Jednakże u młodych szczurów, które przeżyły, nie zaobserwowano nieprawidłowości w rozwoju ani w zachowaniu.

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Hypromeloza 603

Poliwinylo octanu dyspersja 30%

Powidon K30

Sodu laurylosiarczan

Krzemionka koloidalna bezwodna

Celuloza mikrokrystaliczna PH 102

Krzemu dwutlenek

Magnezu stearynian

Oxycodone + Naloxone Ethypharm, 5 mg + 2,5 mg

Otoczka tabletki:

Alkohol poliwinylowy

Tytanu dwutlenek (E171)

Makrogol 3350

Talk

Błękit brylantowy FCF (E133), lak aluminiowy

Oxycodone + Naloxone Ethypharm, 10 mg + 5 mg

Otoczka tabletki:

Alkohol poliwinylowy

Tytanu dwutlenek (E171)

Makrogol 3350

Talk

Oxycodone + Naloxone Ethypharm, 20 mg + 10 mg

Otoczka tabletki:

Alkohol poliwinylowy

Tytanu dwutlenek (E171)

Makrogol 3350

Talk

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Żelaza tlenek żółty (E172)

Oxycodone + Naloxone Ethypharm, 40 mg + 20 mg

Otoczka tabletki:

Alkohol poliwinylowy

Tytanu dwutlenek (E171)

Makrogol 3350

Talk

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Żelaza tlenek żółty (E172)

Żelaza tlenek czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister odrywany, jednostkowy, perforowany, zabezpieczony przed dostępem dzieci. Blister z folii PA/Aluminium/PVC/Aluminium/PET w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań:

10x1, 14x1, 20x1, 28x1, 30x1, 50x1, 56x1, 60x1, 98x1, 100x1 i 100x1 (opakowanie szpitalne) tabletek o przedłużonym uwalnianiu

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne 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

ETHYPHARM
194 Bureaux de la Colline, Bâtiment D
92213 Saint Cloud cedex
Francja

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Oxycodone + Naloxone Ethypharm, 5 mg + 2,5 mg
Oxycodone + Naloxone Ethypharm, 10 mg + 5 mg
Oxycodone + Naloxone Ethypharm, 20 mg + 10 mg
Oxycodone + Naloxone Ethypharm, 40 mg + 20 mg

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

