

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 20 mg oksykodonu chlorowodoru (*Oxycodoni hydrochloridum*), co odpowiada 18 mg oksykodonu oraz 10 mg naloksonu chlorowodoru (*Naloxoni hydrochloridum*) w postaci 10,9 mg naloksonu chlorowodoru dwuwodnego, co odpowiada 9 mg naloksonu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu

Biała, podłużna, obustronnie wypukła tabletki o przedłużonym uwalnianiu z liniami podziału na obu stronach, długości 11,2 mm, szerokości 5,2 mm i wysokości 3,3 - 4,3 mm. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Silny ból, do którego opanowania konieczne jest stosowanie opioidowych leków przeciwbólowych.

Dodanie naloksonu, antagonisty receptora opioidowego, ma na celu przeciwdziałanie zaparciom wywołanym przez opioidy poprzez hamowanie oddziaływania oksykodonu na receptory opioidowe zlokalizowane w ścianie jelita.

Xanconalon jest wskazany do stosowania u dorosłych.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Skuteczność działania przeciwbólowego produktu Xanconalon jest równoważna działaniu produktów leczniczych o przedłużonym uwalnianiu zawierających oksykodonu chlorowodorek.

Dawkę należy dostosować do nasilenia bólu oraz indywidualnej wrażliwości pacjenta na leczenie. Jeśli nie zalecono inaczej, produkt leczniczy Xanconalon należy stosować następująco:

##### Dorośli

U pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej opioidów, zwykle stosowana dawka początkowa wynosi 10 mg oksykodonu chlorowodoru + 5 mg naloksonu chlorowodoru, co 12 godzin.

U pacjentów otrzymujących już opioidowe leki przeciwbólne leczenie można rozpocząć od większych dawek, uwzględniając ich wcześniejsze doświadczenie z leczeniem opioidami.

Produkt leczniczy Xanconalon, 5 mg + 2,5 mg przeznaczony jest do zwiększania dawki na początku

leczenia opioidami i do indywidualnego dostosowania dawki u danego pacjenta.

Maksymalną dawką dobową produktu Xanconalon jest 160 mg oksykodonu chlorowodorku z 80 mg naloksonu chlorowodorku. Maksymalna dawka dobową jest przeznaczona dla pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali ustaloną dawkę dobową produktu leczniczego i u których konieczne stało się jej zwiększenie. Jeśli rozważane jest zwiększenie dawki, szczególną uwagę należy zwrócić na pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i pacjentów z lekkimi zaburzeniami czynności wątroby. Jeśli konieczne jest zastosowanie większych dawek, należy rozważyć podawanie dodatkowo w takich samych odstępach czasu oksykodonu chlorowodorku w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu, biorąc pod uwagę jego maksymalną dawkę dobową wynoszącą 400 mg. W przypadku podawania dodatkowych dawek oksykodonu chlorowodorku, korzystne działanie naloksonu chlorowodorku na czynność jelit może być słabsze.

Po całkowitym zakończeniu stosowania oksykodonu z naloksonem i zmianie leczenia na inny opioid, można spodziewać się pogorszenia czynności jelit.

Niektórzy pacjenci przyjmujący te tabletki o przedłużonym uwalnianiu zgodnie z ustalonym schematem potrzebują leków przeciwbólowych w postaci o natychmiastowym uwalnianiu, jako leków „ratunkowych” w celu zniesienia bólu przebijającego. Produkt leczniczy Xanconalon ma postać tabletek o przedłużonym uwalnianiu, dlatego nie jest przeznaczony do łagodzenia bólu przebijającego. Pojedyncza dawka leku stosowanego doraźnie powinna wynosić 1/6 dobowej dawki oksykodonu chlorowodorku. Konieczność stosowania leku szybko łagodzącego ból częściej niż dwa razy na dobę wskazuje, że należy zwiększyć dawkę produktu leczniczego Xanconalon. Dawki oksykodonu chlorowodorku z naloksonu chlorowodorkiem należy zwiększać co 1-2 dni o 5 mg + 2,5 mg dwa razy na dobę lub, w razie konieczności, o 10 mg + 5 mg, aż do ustalenia stałej dawki. Celem jest ustalenie indywidualnego dawkowania dla danego pacjenta, które stosowane dwa razy na dobę zapewni odpowiednie działanie przeciwbólowe i możliwie niewielką ilość leku stosowanego doraźnie przez cały czas trwania leczenia przeciwbólowego.

Xanconalon podaje się w ustalonej dawce dwa razy na dobę, według stałego schematu czasowego. U większości pacjentów skuteczne jest podawanie takiej samej dawki o ustalonej porze (rano i wieczorem), co 12 godzin. U niektórych pacjentów korzystny może być nierówny podział dawek, zależnie od odczuwanego bólu. Zasadą jest stosowanie najmniejszej skutecznej dawki.

W leczeniu bólu nienowotworowego zazwyczaj wystarczająca jest dobową dawką oksykodonu chlorowodorku z naloksonu chlorowodorkiem 40 mg + 20 mg, ale może być konieczne zastosowanie większych dawek.

W przypadku dawek, których nie można podać stosując produkt leczniczy o tej mocy, dostępny jest produkt Xanconalon w innych mocach.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Tak jak u młodszych dorosłych, dawkę należy dostosować do natężenia bólu oraz indywidualnej wrażliwości pacjenta.

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

Badanie kliniczne wykazało, że u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby zwiększone jest stężenie w osoczu zarówno oksykodonu, jak i naloksonu. Wpływ na stężenie naloksonu jest większy niż na stężenie oksykodonu (patrz punkt 5.2). Kliniczne znaczenie względnie dużej ekspozycji na nalokson u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby nie jest jeszcze znane. Należy zachować ostrożność stosując oksykodon z naloksonem u pacjentów z lekkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4). U pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby stosowanie produktu Xanconalon jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Badanie kliniczne wykazało, że u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zwiększone jest stężenie w osoczu zarówno oksykodonu, jak i naloksonu (patrz punkt 5.2). Wpływ na stężenie naloksonu jest

większy niż na stężenie oksykodonu. Kliniczne znaczenie względnie dużej ekspozycji na nalokson u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest jeszcze znane. Należy zachować ostrożność stosując oksykodon z naloksonem u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.4).

#### *Dzieci i młodzież*

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

#### Czas trwania leczenia

Produktu Xanconalon nie należy stosować dłużej niż jest to bezwzględnie konieczne. Jeśli ze względu na rodzaj i nasilenie choroby konieczne jest długotrwałe leczenie, zaleca się uważne i systematyczne kontrolowanie stanu pacjenta w celu określenia, czy i w jakim zakresie leczenie powinno być kontynuowane.

Jeśli leczenie opioidami nie jest już dłużej konieczne, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki (patrz punkt 4.4).

#### Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt leczniczy Xanconalon należy przyjmować dwa razy na dobę, zgodnie z ustalonym schematem dawkowania.

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu można przyjmować niezależnie od posiłków.

Tabletki można podzielić na równe dawki. Tabletki połykać, popijając wystarczającą ilością płynu. Tabletek nie wolno żuć ani rozkruszać (patrz punkt 4.4).

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciężka niewydolność oddechowa z hipoksją i (lub) hiperkapnią.
- Ciężka przewlekła obturacyjna choroba płuc.
- Zespół sercowo-płucny.
- Ciężka astma oskrzelowa.
- Niespowodowana stosowaniem opioidów porażenna niedrożność jelit.
- Umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności wątroby.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Depresja oddechowa

Głównym zagrożeniem związanym z nadmiarem opioidów jest depresja oddechowa. Należy zachować ostrożność stosując oksykodon z naloksonem u pacjentów w podeszłym wieku lub osłabionych, z wywołaną przez opioidy niedrożnością porażenną jelit, ciężkimi zaburzeniami czynności płuc, bezdechem sennym, obrzękiem śluzowatym, niedoczynnością tarczycy, chorobą Addisona (niewydolnością kory nadnerczy), psychozą organiczną po ostrym zatruciu, kamicią żółciową, rozrostem gruczołu krokowego, alkoholizmem, majaczeniem alkoholowym, zapaleniem trzustki, niedociśnieniem tętniczym, nadciśnieniem tętniczym, istniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi, urazem głowy (ze względu na ryzyko zwiększonego ciśnienia śródczaszkowego), zaburzeniami padaczkowymi lub skłonnością do drgawek. Zaleca się ostrożność u pacjentów otrzymujących inhibitory MAO lub produkty lecznicze o działaniu hamującym ośrodkowy układ nerwowy (OUN).

#### Ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem produktów leczniczych o działaniu uspokajającym, takich jak benzodiazepiny lub podobne produkty lecznicze

Jednoczesne stosowanie oksykodonu z naloksonem i produktów leczniczych o działaniu uspokajającym, takich jak benzodiazepiny lub podobne produkty lecznicze, może spowodować

sedację, zahamowanie czynności oddechowej, śpiączkę i zgon. Z uwagi na te zagrożenia, jednoczesne podawanie z tymi sedatywnymi produktami leczniczymi należy ograniczyć do pacjentów, u których zastosowanie innych opcji terapeutycznych nie jest możliwe. W razie podjęcia decyzji o jednoczesnym zastosowaniu oksykodonu z naloksonem i produktów leczniczych o działaniu uspokajającym, należy podawać najmniejszą skuteczną dawkę przez możliwie najkrótszy czas. Należy uważnie kontrolować, czy u pacjenta nie występują przedmiotowe i podmiotowe objawy zahamowania czynności oddechowej i sedacji. W związku z tym zdecydowanie zaleca się poinformowanie pacjentów i ich opiekunów o konieczności zwrócenia uwagi na te objawy (patrz punkt 4.5).

#### Zaburzenia czynności wątroby lub nerek

Należy zachować ostrożność stosując oksykodon z naloksonem u pacjentów z lekkimi zaburzeniami czynności wątroby lub nerek. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek konieczne jest bardzo dokładne kontrolowanie stanu pacjentów.

#### Biegunka

Można brać pod uwagę wystąpienie biegunki, jako ewentualny skutek działania naloksonu.

#### Długotrwałe leczenie

U pacjentów długotrwałe otrzymujących opioidy zmiana na oksykodon z naloksonem może początkowo wywołać objawy odstawienia. Tacy pacjenci mogą wymagać szczególnej uwagi.

Produkt Xanconalon nie jest odpowiedni do leczenia objawów z odstawienia.

Podczas długotrwałego stosowania u pacjenta może się rozwinąć tolerancja na produkt leczniczy i może być konieczne stosowanie większych dawek w celu utrzymania pożądanego działania. Długotrwałe stosowanie oksykodonu z naloksonem może prowadzić do uzależnienia fizycznego. Po nagłym przerwaniu leczenia mogą wystąpić objawy z odstawienia. Jeśli leczenie oksykodonem z naloksonem nie jest już konieczne, wskazane może być stopniowe zmniejszanie dawki dobowej w celu uniknięcia objawów z odstawienia (patrz punkt 4.2).

#### Uzależnienie psychiczne

Przeciwbólowe leki opioidowe, w tym oksykodon z naloksonem, mogą powodować rozwój uzależnienia psychicznego. Oksykodon z naloksonem należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów z nadużywaniem alkoholu lub narkotyków w wywiadzie. Profil nadużywania samego oksykodonu i innych silnych agonistów receptorów opioidowych jest podobny.

Tabletki można podzielić na równe dawki. Jednak tabletek nie wolno później przełamywać, żuć ani rozkruszać, aby nie zniszczyć ich właściwości tabletek o przedłużonym uwalnianiu. Przełamywanie, 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).

W kale można zauważyć obecność pustej matrycy tabletki.

Pacjenci, u których wystąpiła senność i (lub) epizod nagłego zasypiania nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn. Ponadto można rozważyć zmniejszenie dawki lub zakończenie leczenia. Ze względu na możliwe działania addytywne, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania oksykodonu z naloksonem i innych produktów leczniczych o działaniu sedatywnym (patrz punkty 4.5 i 4.7).

#### Alkohol

Picie alkoholu podczas stosowania produktu leczniczego Xanconalon może nasilić działania niepożądane leku, dlatego należy unikać ich jednoczesnego przyjmowania.

#### Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań bezpieczeństwa stosowania i skuteczności oksykodonu z naloksonem

u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dlatego nie zaleca się stosowania w tej grupie wiekowej.

#### Nowotwór

Nie ma doświadczenia klinicznego u pacjentów z nowotworami umiejscowionymi w otrzewnej ani pacjentami w zaawansowanych stadiach nowotworów układu pokarmowego i miednicy. Z tego względu nie zaleca się stosowania oksykodonu z naloksonem u takich pacjentów.

#### Operacja

Nie zaleca się stosowania oksykodonu z naloksonem przed operacjami ani w ciągu pierwszych 12-24 godzin po operacji. Dokładny czas, w którym rozpoczyna się stosowanie oksykodonu z naloksonem w okresie pooperacyjnym, zależy od rodzaju i zakresu operacji, wybranej procedury anestezyjologicznej, stosowania innych leków i ogólnego stanu pacjenta oraz od wnikliwej oceny stosunku korzyści do ryzyka u każdego pacjenta.

#### Nadużywanie

Zdecydowanie odradza się nadużywanie produktu Xanconalon przez osoby uzależnione od narkotyków.

Przewiduje się, że oksykodon z naloksonem, jeśli nadużywany będzie drogą pozajelitową, donosową lub doustną przez osoby uzależnione od agonistów receptorów opioidów, takich jak heroina, morfina lub metadon, wywoła silne objawy z odstawienia (ze względu na charakter naloksonu jako antagonisty receptorów opioidowych) lub nasili już obecne objawy z odstawienia (patrz punkt 4.9).

Tabletki przeznaczone są wyłącznie do stosowania doustnego. W razie niedozwolonego wstrzyknięcia pozajelitowego, substancje pomocnicze tabletki (zwłaszcza talk) mogą spowodować martwicę tkanek w miejscu wstrzyknięcia, ziarniniaki płuc lub inne ciężkie, potencjalnie zagrażające życiu zdarzenia.

#### Układ wewnątrzwydzielniczy

Opioidy, takie jak oksykodon, mogą wywierać wpływ na oś podwzgórze-przysadka-nadnercza lub podwzgórze-przysadka-gonady. Niektóre zmiany, które można obserwować, to zwiększenie stężenia prolaktyny w surowicy oraz zmniejszenie stężenia kortyzolu i testosteronu w osoczu. Takie zmiany hormonalne mogą wywołać objawy kliniczne.

#### Ostrzeżenie antydopingowe

Xanconalon może powodować uzyskanie pozytywnego wyniku w testach antydopingowych. Stosowanie produktu Xanconalon jako środka dopingującego może stanowić zagrożenie dla zdrowia.

Xanconalon zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę o przedłużonym uwalnianiu, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Leki uspokajające, np. benzodiazepiny lub leki pochodne

Jednoczesne stosowanie leków opioidowych i leków uspokajających (np. benzodiazepin lub leków pochodnych) zwiększa ryzyko wystąpienia nadmiernego uspokojenia, depresji oddechowej, śpiączki lub śmierci na skutek addytywnego działania depresyjnego na OUN. Należy ograniczyć dawkę leku i czas trwania leczenia skojarzonego (patrz punkt 4.4).

Substancjami o działaniu hamującym na ośrodkowy układ nerwowy są na przykład inne leki opioidowe, leki przeciwlękowe, nasenne, uspokajające (w tym benzodiazepiny), przeciwdepresyjne, przeciwpsychotyczne, przeciwhistaminowe i przeciwwymiotne.

Alkohol może wzmacniać działanie farmakodynamiczne produktu Xanconalon. Należy unikać jednoczesnego przyjmowania.

Równoczesne stosowanie oksykodonu ze środkami o działaniu serotoninowym, takimi jak selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) lub inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) może prowadzić do toksyczności serotoninowej. Objawy toksyczności

serotoninowej 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 u pacjentów przyjmujących wymienione leki może być konieczne zmniejszenie dawki.

Podczas jednoczesnego stosowania oksykodonu i przeciwwzakrzepowych produktów leczniczych pochodnych kumaryny obserwowano istotne klinicznie zmiany wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) w obu kierunkach.

Oksykodon jest metabolizowany głównie przy udziale izoenzymu CYP3A4 i częściowo przez CYP2D6 (patrz punkt 5.2). Różne jednocześnie przyjmowane produkty lecznicze lub składniki diety mogą hamować albo pobudzać aktywność obu szlaków metabolicznych. Może być konieczne dostosowanie dawki produktu Xanconalon.

Inhibitory CYP3A4, takie jak antybiotyki makrolidowe (np. klarytromycyna, erytromycyna, telitromycyna), azolowe leki przeciwgrzybiczne (np. ketokonazol, worykonazol, itraconazol, pozakonazol), inhibitory proteazy (np. rytonawir, indynawir, nelfinawir, sakwinawir), cymetydyna oraz sok grejpfrutowy mogą zmniejszyć klirens oksykodonu, co może prowadzić do zwiększenia stężenia oksykodonu w osoczu. Może być konieczne zmniejszenie dawki produktu leczniczego Xanconalon i następnie ponowne zwiększenie jego dawki.

Leki pobudzające aktywność CYP3A4, takie jak ryfampicyna, karbamazepina, fenytoina i ziele dziurawca zwyczajnego, mogą indukować metabolizm oksykodonu i powodować zwiększenie jego klirensu, co może doprowadzić do zmniejszenia stężenia oksykodonu w osoczu. Zaleca się zachowanie ostrożności, a w celu utrzymania odpowiedniej kontroli objawów choroby może być konieczne dostosowanie dawkowania.

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

Badania metabolizmu *in vitro* wskazują, że nie są spodziewane znaczące klinicznie interakcje między oksykodonem i naloksonem. Prawdopodobieństwo klinicznie istotnych interakcji między paracetamolem, kwasem acetylosalicylowym lub naltreksonem a połączeniem oksykodonu z naloksonem w stężeniach leczniczych jest minimalne.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania oksykodonu z naloksonem u kobiet w ciąży i podczas porodu. Ograniczone dane dotyczące stosowania oksykodonu w czasie ciąży u ludzi nie wskazują na zwiększone ryzyko wad wrodzonych. W odniesieniu do naloksonu istnieją niewystarczające dane dotyczące narażenia w okresie ciąży. Jednak ekspozycja ogólnoustrojowa na nalokson u kobiet w ciąży po zastosowaniu produktu leczniczego Xanconalon jest względnie 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 osobno nie wykazały działania teratogennego ani toksycznego na zarodek.

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

Xanconalon można stosować w czasie ciąży jedynie wtedy, gdy korzyści przewyższają możliwe ryzyko dla płodu lub noworodka.

### Karmienie piersią

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

Nie można wykluczyć ryzyka dla karmionego piersią niemowlęcia, zwłaszcza w przypadku stosowania przez karmiącą matkę wielokrotnych dawek produktu leczniczego.

Na czas stosowania produktu Xanconalon należy zaprzestać karmienia piersią.

### Płodność

Brak danych dotyczących wpływu na płodność.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Oksykodon z naloksonem ma umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jest to szczególnie prawdopodobne na początku leczenia produktem Xanconalon, po zwiększeniu jego dawki lub zmianie godzin przyjmowania (rotacja leku) oraz podczas przyjmowania z innymi produktami leczniczymi hamującymi czynność ośrodkowego układu nerwowego. Może to nie dotyczyć pacjentów w stanie ustabilizowanym podczas stosowania stałych dawek. Dlatego należy skonsultować z lekarzem możliwość prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

Pacjentom, u których wystąpiła senność i (lub) epizod nagłego zasypiania, trzeba odradzić prowadzenie pojazdów lub angażowanie się w działania, w których zaburzenia uwagi mogą narażać ich samych lub inne osoby na ryzyko poważnych obrażeń lub śmierci (np. w trakcie obsługiwanie maszyn), aż do czasu ustąpienia takich epizodów i senności (patrz także punkty 4.4 i 4.5).

## **4.8 Działania niepożądane**

Do oceny działań niepożądanych zastosowano następujące częstości:

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	$< 1/10\ 000$
częstość nieznana	nie może być określona na podstawie dostępnych danych

W obrębie każdej z grup częstości działania niepożądane wymieniono od najcięższych do najmniej ciężkich.

<b>Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA</b>	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>	<b>Rzadko</b>	<b>Częstość nieznana</b>
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie apetytu aż do jego utraty			
Zaburzenia psychiczne	Bezsenna	Zaburzenia myślenia Lęk Splątanie Depresja Zmniejszony popęd płciowy Nerwowość	Uzależnienie od leku	Nastrój euforyczny Omamy Koszmary senne Agresja

		Niepokój, głównie ruchowy		
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego Ból głowy Senność	Drgawki <sup>1</sup> Zaburzenia uwagi Zaburzenia smaku Zaburzenia mowy Omdlenie Drżenie Letarg		Parestezje Uspokojenie
Zaburzenia oka		Zaburzenia widzenia		
Zaburzenia ucha i błędnika	Zawroty głowy pochodzenia obwodowego			
Zaburzenia serca		Dławica piersiowa <sup>2</sup> Kołatanie serca	Tachykardia	
Zaburzenia naczyniowe	Uderzenia gorąca	Zmniejszenie ciśnienia tętniczego Zwiększenie ciśnienia tętniczego		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Duszność Katar Kaszel	Ziewanie	Depresja oddechowa
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha Zaparcie Biegunka Suchość w jamie ustnej Niestrawność Wymioty Nudności Wzdęcia	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 mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej		Skurcze mięśni Drgania mięśni Ból mięśni		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Nagła potrzeba oddania moczu		Zatrzymanie moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				Zaburzenia wzrodu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Oslabienie Zmęczenie	Zespół z odstawienia Ból w klatce		



		<p>piersiowej</p> <p>Dreszcze</p> <p>Złe samopoczucie</p> <p>Ból</p> <p>Obrzęki obwodowe</p> <p>Pragnienie</p>		
Badania diagnostyczne		Zmniejszenie masy ciała	Zwiększenie masy ciała	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		Urazy w wyniku wypadków		

<sup>1</sup> zwłaszcza u osób z zaburzeniami padaczkowymi lub ze skłonnością do drgawek

<sup>2</sup> zwłaszcza u osób z chorobą niedokrwienną serca w wywiadzie

#### Dodatkowe działania niepożądane substancji czynnej oksykodonu chlorowodoru

Ze względu na właściwości farmakologiczne, oksykodonu chlorowodorek może spowodować depresję oddechową, zwężenie źrenic, skurcz oskrzeli, skurcz mięśni gładkich i zahamowanie odruchu kaszlowego.

<b>Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA</b>	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>	<b>Rzadko</b>	<b>Częstość nieznana</b>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Opryszczka	
Zaburzenia układu immunologicznego				Reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Odwodnienie	Zwiększenie apetytu	
Zaburzenia psychiczne	Zmiany nastroju i osobowości Zmniejszona aktywność Nadmierna aktywność psychoruchowa	Pobudzenie Zaburzenia postrzegania (np. derealizacja)		
Zaburzenia układu nerwowego		Zaburzenia koncentracji Migrena Nadmierne napięcie mięśni Mimowolne skurcze mięśni Niedoczulica Zaburzenia koordynacji		Zwiększona wrażliwość na ból
Zaburzenia ucha i błędnika		Zaburzenia słuchu		
Zaburzenia naczyniowe		Rozszerzenie naczyń krwionośnych		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej		Dysfonia		

i śródpiersia				
Zaburzenia żołądka i jelit	Czkawka	Zaburzenia połykania Ileus Owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej Zapalenie jamy ustnej	Smoliste stolce Krwawienie z dziąseł	Próchnica zębów
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				Zastój żółci
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Suchość skóry	Pokrzywka	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Dyzuria			
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Hipogonadyzm		Brak miesiączki
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Obrzęk Tolerancja leku		Zespół z odstawienia u noworodka

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

#### **4.9 Przedawkowanie**

##### Objawy zatrucia

Zależnie od wywiadu danego pacjenta, przedawkowanie oksykodonu z naloksonem może manifestować się objawami wywoływanymi przez oksykodon (agonistę receptorów opioidowych) lub przez nalokson (antagonistę receptorów opioidowych).

Do objawów przedawkowania oksykodonu należą: zwężenie źrenic, depresję oddechową, senność postępująca do otępienia, hipotonia, bradykardia i niedociśnienie tętnicze. W cięższych przypadkach może wystąpić śpiączka, niekardiogeny obrzęk płuc i niewydolność krążenia, co może prowadzić do zgonu.

Wystąpienie objawów przedawkowania samego naloksonu jest mało prawdopodobne.

##### Leczenie zatrucia

Objawy z odstawienia spowodowane przedawkowaniem naloksonu należy leczyć objawowo w bardzo dokładnie nadzorowanych warunkach.

Objawy kliniczne wskazujące na przedawkowanie oksykodonu można leczyć podaniem antagonisty opioidów (np. dożylnie 0,4–2 mg naloksonu chlorowodoru). W zależności od stanu klinicznego podawanie powtarza się w odstępach 2–3 minut. Możliwe jest także dożylnie podanie w infuzji 2 mg naloksonu chlorowodoru w 500 ml 0,9% roztworu sodu chloru lub 5% roztworu glukozy (co odpowiada stężeniu naloksonu 0,004 mg/ml). Szybkość infuzji należy dostosować do poprzedniej dawki podanej we wstrzyknięciu (bolus) i reakcji pacjenta.

Można rozważyć zastosowanie płukania żołądka.

Jeśli to konieczne, w celu leczenia wstrząsu krążeniowego towarzyszącego przedawkowaniu należy zastosować działania podtrzymujące (wentylację mechaniczną, podawanie tlenu, podanie leków zwężających naczynia krwionośne i dożylnie podanie płynów). W razie zatrzymania akcji serca lub zaburzeń rytmu serca wskazany może być masaż serca lub defibrylacja. W razie konieczności należy zastosować wentylację wspomaganą oraz utrzymanie równowagi wodnej i elektrolitowej.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbólowe; opioidy; naturalne alkaloidy opium  
Kod ATC: N02AA55

#### 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 wobec tych receptorów jak agonista receptorów opioidowych i wiąże się z endogennymi receptorami opioidowymi w ośrodkowym układzie nerwowym. W przeciwieństwie do tego, nalokson jest czystym antagonistą, oddziaływującym na wszystkie rodzaje receptorów opioidowych.

#### Działania farmakodynamiczne

Ze względu na znaczący metabolizm pierwszego przejścia, biodostępność naloksonu po podaniu doustnym wynosi <3%, stąd istotne klinicznie działanie układowe jest mało prawdopodobne. Ze względu na miejscowy antagonizm kompetycyjny naloksonu w jelitach względem działania oksykodonu, w którym uczestniczą receptory opioidowe, nalokson zmniejsza zaburzenia czynności jelit typowe dla leczenia opioidami.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Wpływ opioidów na układ wewnątrzwydzielniczy, patrz punkt 4.4.

Badania niekliniczne wykazują różne działania naturalnych opioidów na elementy układu odpornościowego. Ich znaczenie kliniczne nie jest znane. Nie wiadomo, czy wpływ oksykodonu, półsyntetycznego opioidu, na ten układ jest podobny do działania naturalnych opioidów.

W trwającym 12 tygodni badaniu z podwójnie ślepą próbą w grupach równoległych u 322 pacjentów z zaparciem wywołanym opioidami, u osób przyjmujących oksykodonu chlorowodorek z naloksonu chlorowodorkiem wystąpiło w ostatnim tygodniu leczenia średnio jedno dodatkowe, pełne, spontaniczne wypróżnienie (bez zastosowania leków przeczyszczających) w porównaniu z osobami, które kontynuowały przyjmowanie podobnych dawek oksykodonu chlorowodorku w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu ( $p < 0,0001$ ). Zastosowanie leków przeczyszczających w pierwszych 4 tygodniach było znacząco mniejsze w grupie pacjentów stosujących oksykodon z naloksonem w porównaniu z grupą otrzymującą monoterapię oksykodonem (odpowiednio 31% vs. 55%,  $p < 0,0001$ ). Podobne wyniki uzyskano w badaniu z udziałem 265 pacjentów z bólem nienowotworowym, porównującym dawki dobowe oksykodonu chlorowodorku z naloksonu chlorowodorkiem od 60 mg + 30 mg do 80 mg + 40 mg z dawkami oksykodonu chlorowodorku w monoterapii w tym samym zakresie dawek.

### 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

#### Oksykodonu chlorowodorek

##### Wchłanianie

Biodostępność całkowita oksykodonu po podaniu doustnym wynosi do 87%.

### Dystrybucja

Po wchłonięciu oksykodon jest rozmieszczany w całym organizmie. W około 45% wiąże się z białkami osocza. Oksykodon przenika przez łożysko i może być wykrywany w mleku kobiecym.

### Metabolizm

Oksykodon jest metabolizowany w jelicie i wątrobie do noroksykodonu i oksymorfonu oraz różnych glukuronidów. W powstaniu noroksykodonu, oksymorfonu i noroksymorfonu uczestniczą enzymy układu cytochromu P450. Chinidyna zmniejsza wytwarzanie oksymorfonu u ludzi bez istotnego wpływu na farmakodynamikę oksykodonu. Udział metabolitów w całkowitym działaniu farmakodynamicznym jest nieznaczny.

### Wydalenie

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

### Naloksonu chlorowodorek

#### Wchłanianie

Po podaniu doustnym nalokson ma bardzo małą dostępność ogólnoustrojową (<3%).

#### Dystrybucja

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

#### Metabolizm i wydalanie

Po podaniu pozajelitowym okres półtrwania w osoczu wynosi około jednej godziny. Czas trwania działania zależy od dawki i drogi podania - podanie domięśniowe powoduje dłuższe działanie niż podanie dożylnie. Nalokson jest metabolizowany w wątrobie i wydalany w moczu. Głównymi metabolitami naloksonu są glukuronid naloksonu, 6β-naloksol i jego glukuronid.

### Połączenie oksykodonu chlorowodoru z naloksonu chlorowodorkiem (Xanconalon)

#### Zależności farmakokinetyczno- farmakodynamiczne

Charakterystyka farmakokinetyczna oksykodonu zawartego w produkcie Xanconalon jest równoważna z charakterystyką oksykodonu chlorowodoru w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu podawanych razem z tabletkami o przedłużonym uwalnianiu zawierającymi naloksonu chlorowodorek.

Wszystkie dawki produktu leczniczego Xanconalon można stosować wymienne.

Po podaniu doustnym maksymalnej dawki oksykodonu chlorowodoru z naloksonu chlorowodorkiem zdrowym osobom stężenie naloksonu w osoczu jest tak małe, że niemożliwe jest przeprowadzenie analizy farmakokinetycznej. W celu przeprowadzenia takiej analizy stosuje się jako znacznik zastępczy naloksono-3-glukoronid, gdyż osiąga on stężenie w osoczu wystarczające do oznaczenia.

Ogólnie, biodostępność i maksymalne stężenie oksykodonu w osoczu ( $C_{max}$ ) zwiększają się po spożyciu śniadania z dużą zawartością tłuszczów odpowiednio średnio o 16% i 30% w porównaniu z podaniem na czczo. Dane te uznano za nieistotne klinicznie, dlatego produkt leczniczy Xanconalon można przyjmować z pokarmem lub bez (patrz punkt 4.2).

Badania metabolizmu *in vitro* wykazały, że istotne klinicznie interakcje z udziałem oksykodonu chlorowodoru i naloksonu chlorowodoru są mało prawdopodobne.

### Pacjenci w podeszłym wieku

#### Oksykodon

W porównaniu z młodymi ochotnikami, wartość  $AUC_t$  oksykodonu u osób w podeszłym wieku zwiększyła się średnio do 118% (90% CI: 103, 135). Wartość  $C_{max}$  oksykodonu zwiększyła się średnio

do 114% (90% CI: 102, 127), a  $C_{\min}$  do 128% (90% CI: 107, 152).

#### Nalokson

W porównaniu z młodymi ochotnikami, wartość  $AUC_t$  naloksonu u osób w podeszłym wieku zwiększyła się średnio do 182% (90% CI: 123, 270). Wartość  $C_{\max}$  naloksonu zwiększyła się średnio do 173% (90% CI: 107, 280), a  $C_{\min}$  do 317% (90% CI: 142, 708).

#### Naloksono-3-glukuronid

W porównaniu z młodymi ochotnikami, wartość  $AUC_t$  naloksono-3-glukuronidu u osób w podeszłym wieku zwiększyła się średnio do 128% (90% CI: 113, 147). Wartość  $C_{\max}$  naloksono-3-glukuronidu zwiększyła się średnio do 127% (90% CI: 112, 144), a  $C_{\min}$  do 125% (90% CI: 105, 148).

#### Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

##### Oksykodon

W porównaniu z młodymi ochotnikami, średnie zwiększenie wartości  $AUC_{\text{INF}}$  oksykodonu u pacjentów z lekkimi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby wyniosło, odpowiednio, do 143% (90% CI: 111, 184), 319% (90% CI: 248, 411) i 310% (90% CI: 241, 398). Wartość  $C_{\max}$  oksykodonu zwiększyła się u nich w porównaniu ze zdrowymi osobami, odpowiednio, do 120% (90% CI: 99, 144), 201% (90% CI: 166, 242) i 191% (90% CI: 158, 231), a wartość  $t_{1/2Z}$  zwiększyła się do 108% (90% CI: 70, 146), 176% (90% CI: 138, 215) i 183% (90% CI: 145, 221).

##### Nalokson

W porównaniu z młodymi ochotnikami, średnie zwiększenie wartości  $AUC_t$  naloksonu u pacjentów z lekkimi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby wyniosło, odpowiednio, do 411% (90% CI: 152, 1112), 11518% (90% CI: 4259, 31149) i 10666% (90% CI: 3944, 28847). Wartość  $C_{\max}$  naloksonu zwiększyła się u nich w porównaniu ze zdrowymi osobami, odpowiednio, do 193% (90% CI: 115, 324), 5292% (90% CI: 3148, 8896) i 5252% (90% CI: 3124, 8830). Ze względu na niedostateczną liczbę danych, nie obliczono wartości  $t_{1/2Z}$  i odpowiadającej wartości  $AUC_{\text{INF}}$  naloksonu. Dlatego porównanie biodostępności naloksonu bazuje na wartościach  $AUC_t$ .

##### Naloksono-3-glukuronid

W porównaniu z młodymi ochotnikami, średnie zwiększenie wartości  $AUC_{\text{INF}}$  naloksono-3-glukuronidu u pacjentów z lekkimi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby wyniosło, odpowiednio, do 157% (90% CI: 89, 279), 128% (90% CI: 72, 227) i 125% (90% CI: 71, 222). Wartość  $C_{\max}$  naloksono-3-glukuronidu zwiększyła się u nich w porównaniu ze zdrowymi osobami, odpowiednio, do 141% (90% CI: 100, 197), 118% (90% CI: 84, 166) i zmniejszyła do 98% (90% CI: 70, 137), a wartość  $t_{1/2Z}$  zwiększyła się do 117% (90% CI: 72, 161), zmniejszyła do 77% (90% CI: 32, 121) i zmniejszyła do 94% (90% CI: 49, 139).

#### Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

##### Oksykodon

W porównaniu z młodymi ochotnikami, średnie zwiększenie wartości  $AUC_{\text{INF}}$  oksykodonu u pacjentów z lekkimi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek wyniosło, odpowiednio, do 153% (90% CI: 130, 182), 166% (90% CI: 140, 196) i 224% (90% CI: 190, 266). Wartość  $C_{\max}$  oksykodonu zwiększyła się u nich w porównaniu ze zdrowymi osobami, odpowiednio, do 110% (90% CI: 94, 129), 135% (90% CI: 115, 159) i 167% (90% CI: 142, 196), a wartość  $t_{1/2Z}$  zwiększyła się w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami średnio do 149%, 123% i 142%.

##### Nalokson

W porównaniu z młodymi ochotnikami, średnie zwiększenie wartości  $AUC_t$  naloksonu u pacjentów z lekkimi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek wyniosło, odpowiednio, do 2850% (90% CI: 369, 22042), 3910% (90% CI: 506, 30243) i 7612% (90% CI: 984, 58871). Wartość  $C_{\max}$  naloksonu zwiększyła się u nich w porównaniu ze zdrowymi osobami, odpowiednio, do 1076% (90% CI: 154, 7502), 858% (90% CI: 123, 5981) i 1675% (90% CI: 240, 11676). Ze względu na niedostateczną liczbę danych, nie obliczono wartości  $t_{1/2Z}$  i odpowiadającej wartości  $AUC_{\text{INF}}$

naloksonu. Dlatego porównanie biodostępności naloksonu bazuje na wartościach  $AUC_t$ . Na wskaźniki mogła wpływać niemożność pełnego scharakteryzowania profili naloksonu w osoczu zdrowych osób.

#### Naloksono-3-glukuronid

W porównaniu z młodymi ochotnikami, średnie zwiększenie wartości  $AUC_{INF}$  naloksono-3-glukuronidu u pacjentów z lekkimi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek wyniosło, odpowiednio, do 220% (90% CI: 148, 327), 370% (90% CI: 149, 550) i 525% (90% CI: 354, 781). Wartość  $C_{max}$  naloksono-3-glukuronidu zwiększyła się u nich w porównaniu ze zdrowymi osobami, odpowiednio, do 148% (90% CI: 110, 197), 202% (90% CI: 151, 271) i 239% (90% CI: 179, 320). W odniesieniu do średniej wartości  $t_{1/2Z}$  nie stwierdzono znaczących różnic między pacjentami z zaburzeniami czynności nerek a osobami zdrowymi.

#### Nadużywanie

W celu uniknięcia zniszczenia właściwości tabletek o przedłużonym uwalnianiu, tabletek produktu Xanconalon nie należy przełamywać, kruszyć ani żuć, gdyż prowadzi to do szybkiego uwalniania substancji czynnych. Należy jednak mieć na uwadze, że tabletki 20 mg + 10 mg można podzielić na równe dawki.

Ponadto, szybkość eliminacji naloksonu podawanego donosowo jest mniejsza. Obie cechy oznaczają, że nadużywanie produktu Xanconalon nie wywoła zamierzonych skutków. U szczurów uzależnionych od oksykodonu dożylnie podawanie oksykodonu chlorowodoru z naloksonu chlorowodorkiem w stosunku 2:1 wywoływało objawy z odstawienia.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Brak danych dotyczących toksycznego wpływu połączenia oksykodonu z naloksonem na reprodukcję. Badania z zastosowaniem pojedynczego składnika wykazały, że oksykodon w dawkach do 8 mg/kg masy ciała nie wpływał na płodność i wczesny rozwój zarodków samców i samic szczura ani nie indukował wad rozwojowych u szczurów w dawkach do 8 mg/kg mc. i u królików w dawkach do 125 mg/kg mc. Jednak w przypadku indywidualnej oceny poszczególnych płodów króliczych dla celów statystycznych zaobserwowano zależną od dawki różnicę w rozwoju (zwiększona częstość występowania 27. kręgu podkrzyżowego, dodatkowej pary żeber). Statystyczna ocena pełnego miotu wykazała tylko większą częstość występowania 27. kręgu podkrzyżowego i tylko w grupie otrzymującej dawkę 125 mg/kg mc. - dawkę o ciężkim toksycznym działaniu u ciężarnych samic. W badaniu dotyczącym rozwoju przed- i pourodzeniowego u szczurów stwierdzono mniejszą masę ciała u pokolenia F1 po podaniu dawki 6 mg/kg mc. na dobę w porównaniu z grupą kontrolną po podaniu dawek, które powodowały zmniejszenie masy ciała matek oraz ilości przyjmowanego przez nie pokarmu (NOAEL 2 mg/kg mc.). Nie odnotowano wpływu na parametry rozwoju fizycznego, odruchowego i czuciowego ani na zachowanie i wskaźniki rozrodczości. Standardowe badania toksycznego wpływu na reprodukcję z zastosowaniem naloksonu wykazały, że duże jego dawki doustne nie mają działania teratogenne ani toksyczne na zarodek i (lub) płód, nie wpływały też na rozwój przed- i pourodzeniowy. Nalokson w bardzo dużych dawkach (800 mg/kg mc. na dobę), które wywoływały znaczące działanie toksyczne na matki (np. zmniejszenie masy ciała, drgawki), powodował zwiększoną śmiertelność noworodków szczura w okresie wczesno-pourodzeniowym. Jednak u noworodków, które przeżyły, nie zaobserwowano wpływu na rozwój lub zachowanie.

Nie przeprowadzono długotrwałych badań działania rakotwórczego połączenia oksykodonu z naloksonem ani oksykodonu jako oddzielnego związku. Przeprowadzono 24-miesięczne badanie rakotwórczości u szczurów po podaniu doustnym naloksonu w dawkach do 100 mg/kg mc. na dobę. Wyniki wskazują, że w tych warunkach nalokson nie działa rakotwórczo.

Oksykodon i nalokson, jako pojedyncze związki, wykazują potencjał klastogenny w badaniach *in vitro*. Podobnego działania nie obserwowano jednak w warunkach *in vivo*, nawet w dawkach toksycznych. Wyniki wskazują, że ryzyko mutagenności oksykodonu z naloksonem w dawkach leczniczych u ludzi można z odpowiednim stopniem pewności wykluczyć.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki

Poliwinylooctan  
Powidon  
Sodu laurylosiarczan  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Magnezu stearynian

#### Otoczka

Alkohol poliwinylowy  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Makrogol 3350  
Talk

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

Blister: 3 lata

Butelki: 3 lata

Okres ważności po pierwszym otwarciu: 3 miesiące

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Blister:

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Butelki:

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

#### Blistry

Zabezpieczone przed dostępem dzieci, perforowane, podzielne na pojedyncze dawki blistry z folii Aluminium/PVC/PE/PVDC typu „push-through” w tekturowym pudełku.

Zabezpieczone przed dostępem dzieci, perforowane, podzielne na pojedyncze dawki blistry z folii Aluminium/PVC/PE/PVDC typu „peel-off” w tekturowym pudełku.

Zabezpieczone przed dostępem dzieci blistry z folii Aluminium/PVC/PE/PVDC w tekturowym pudełku.

#### Butelka

Butelki z HDPE z zakrętką z PP zabezpieczoną przed dostępem dzieci i z zabezpieczeniem gwarancyjnym.

#### Wielkość opakowań

Blistry: 10x1 (opakowania szpitalne), 14x1, 20x1, 28x1, 30x1, 50x1, 56x1, 60x1, 98x1, 100x1 tabletek o przedłużonym uwalnianiu

Blistry: 28, 56 i 84 tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Butelki: 50 i 100 tabletek o przedłużonym uwalnianiu

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Bez szczególnych wymagań dotyczących usuwania.

#### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl, Austria

#### **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 24259

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15.09.2017 r.

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

24.09.2019