

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Oxynador, 10 mg + 5 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Oxynador, 20 mg + 10 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Oxynador, 40 mg + 20 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

10 mg + 5 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

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

20 mg + 10 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

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

40 mg + 20 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

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.

Substancje o znanym działaniu: laktoza jednowodna

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu o mocy 10 mg + 5 mg zawiera 66,45 mg (w postaci laktozy jednowodnej).

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu o mocy 20 mg + 10 mg zawiera 51,78 mg (w postaci laktozy jednowodnej).

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu o mocy 40 mg + 20 mg zawiera 103,55 mg (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu (tabletki)

10 mg + 5 mg: białe, owalne, lekko obustronnie wypukłe tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu z wytłoczoną „10” po jednej stronie tabletki (wymiary: 9,5 mm x 4,5 mm)

20 mg + 10 mg: jasnoróżowe, owalne, lekko obustronnie wypukłe tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu z wytłoczoną „20” po jednej stronie tabletki (wymiary: 9,5 mm x 4,5 mm)

40 mg + 20 mg: brązowożółte, w kształcie kapsułki, lekko obustronnie wypukłe tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu z wytłoczoną „40” po jednej stronie tabletki (wymiary: 14,0 mm x 6,0 mm)

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

Antagonista receptora opioidowego, nalokson, jest dodany aby przeciwdziałać występowaniu niektórych działań niepożądanych wywołanych przez oksykodon.

Oxynador jest wskazany do stosowania u dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Leczenie przeciwbólowe

Skuteczność działania przeciwbólowego produktu leczniczego Oxynador jest równoważna działaniu leków o przedłużonym uwalnianiu zawierających oksykodonu chlorowodorek.

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

Dorośli

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

Dostępne są małe dawki produktu leczniczego w celu ułatwienia dostosowania dawki w początkowym okresie stosowania opioidu oraz do dostosowania indywidualnej dawki.

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

Maksymalna dawka dobową to 160 mg oksykodonu chlorowodoru i 80 mg naloksonu chlorowodoru. Maksymalna dawka dobową jest przeznaczona dla pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali stałą dawkę dobową i u których zaistniała konieczność zwiększenia dawki. Szczególną uwagę należy zwrócić na pacjentów z zaburzeniami czynności nerek oraz na pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby, jeśli rozważane jest zwiększenie dawki. Jeśli konieczne jest zastosowanie większych dawek, należy rozważyć jednoczesne, dodatkowe podanie oksykodonu chlorowodoru w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu w takich samych odstępach pomiędzy dawkami, przy czym należy pamiętać, że maksymalna dawka dobową oksykodonu chlorowodoru podawanego w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu to 400 mg. W przypadku zastosowania dodatkowych dawek oksykodonu chlorowodoru korzyści z wpływu naloksonu chlorowodoru na czynność jelit mogą być mniejsze.

Po zaprzestaniu leczenia produktem leczniczym Oxynador i włączeniu terapii innym opioidem można spodziewać się pogorszenia czynności jelit.

U niektórych pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Oxynador regularnie według schematu dawkowania może zajść konieczność zastosowania leku przeciwbólowego o natychmiastowym uwalnianiu, jako leku pomocniczego w przypadku bólu przebijającego. Oxynador to produkt leczniczy 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 zwykle wskazuje na potrzebę dobrania większej dawki. Zwiększania dawki należy dokonywać co 1-2 dni. Ma to na celu ustalenie indywidualnej dla danego pacjenta dawki podawanej dwa razy na dobę, która zapewni odpowiednie działanie przeciwbólowe i stosowanie możliwie najmniejszej dawki leku pomocniczego przez cały okres, w którym konieczne jest leczenie bólu.

Produkt leczniczy Oxynador 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 najmniejszą skuteczną dawkę leku przeciwbólowego.

W leczeniu bólu nienowotworowego wystarczająca jest zwykle dawka dobową 40 mg oksykodonu chlorowodoru + 20 mg naloksonu chlorowodoru, jednak może być konieczne zwiększenie dawki. Dla dawek nieosiągalnych i (lub) niepraktycznych dla tej mocy dostępne są inne moce tego produktu leczniczego.

Czas stosowania

Nie należy stosować produktu leczniczego Oxynador dłużej niż to bezwzględnie konieczne. Jeśli charakter i stopień ciężkości choroby wymaga długotrwałego leczenia, wymagana jest dokładna i regularna ocena czy i w jakim zakresie dalsze leczenie jest konieczne.

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Badanie kliniczne wykazało, że u pacjentów z zaburzeniami czynności 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 stosując produkt leczniczy Oxynador u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4). Produkt leczniczy Oxynador jest przeciwwskazany u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt leczniczy Oxynador należy przyjmować w określonej dawce dwa razy na dobę w stałym schemacie dawkowania.

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu można przyjmować z pokarmem lub bez pokarmu. Popijać dużą ilością płynu. Produkt leczniczy Oxynador należy połykać w całości, nie dzielić, nie łamać, nie żuć ani nie kruszyć (patrz punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub 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 przy podawaniu tych tabletek pacjentom z:

- Ciężko zaburzoną czynnością układu oddechowego
- Bezdechem sennym
- Jednocześnie stosujących leki działających depresyjnie na OUN (patrz poniżej i punkt 4.5)
- Inhibitory monoaminooksydazy (MAOI, patrz poniżej i punkt 4.5)
- Tolerancją, zależnością fizyczną i odstawieniem (patrz poniżej)
- Zależnością psychiczną [uzależnieniem], profilem nadużywania i nadużywaniem substancji i (lub) alkoholu w wywiadzie (patrz poniżej)
- Osoby starsze lub niedołążne
- Urazem głowy, zmianami wewnątrzczaszkowymi lub zwiększonym ciśnieniem wewnątrzczaszkowym, obniżonym poziomem świadomości o niepewnym pochodzeniu
- Zaburzeniami padaczkowymi lub predyspozycjami do drgawek
- Niedociśnieniem tętniczym
- Nadciśnieniem tętniczym
- Zapaleniem trzustki
- Łagodnym upośledzeniem czynności wątroby
- Zaburzeniami czynności nerek
- Niedrożnością porażenną jelit wywołaną przez opioidy
- Obrzękiem śluzowatym
- Niedoczynnością tarczycy
- Chorobą Addisona (niewydolność kory nadnerczy)
- Przerostem gruczołu krokowego
- Psychozą toksyczną
- Alkoholizmem
- Majaczeniem drżennym
- Kamicią żółciową
- Chorobami układu sercowo-naczyniowego

Depresja oddechowa

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

Zaburzenia oddychania związane ze snem

Opioidy mogą powodować zaburzenia oddychania związane ze snem, w tym ośrodkowy bezdech senny (OBS) i hipoksemię związaną ze snem. Stosowanie opioidów zwiększa ryzyko wystąpienia OBS w sposób zależny od dawki. U pacjentów, u których występuje OBS, należy rozważyć zmniejszenie całkowitej dawki opioidów.

Ryzyko związane z równoczesnym stosowaniem leków uspokajających, takich jak benzodiazepiny lub leki podobne:

Jednoczesne stosowanie opioidów, w tym chlorowodoru oksykodonu i leków uspokajających, takich jak benzodiazepiny lub leki podobne, może powodować sedację, depresję oddechową, śpiączkę i śmierć. Ze względu na te zagrożenia, jednoczesne przepisywanie leków uspokajających należy stosować u pacjentów, u których alternatywne sposoby leczenia są niewystarczające. W przypadku

podjęcia decyzji o przepisaniu leku Oxynador jednocześnie z lekami uspokajającymi, należy przepisywać leki w najmniejszych skutecznych dawkach oraz na możliwie najkrótszy czas jednoczesnego stosowania.

Należy obserwować pacjentów, czy nie występują u nich objawy przedmiotowe i podmiotowe, depresji oddechowej i sedacji. W związku z tym zdecydowanie zaleca się, by poinformować pacjentów i ich opiekunów, by byli świadomi tych objawów (patrz punkt 4.5).

MAOIs

Oxynador musi być podawany z zachowaniem ostrożności u pacjentów przyjmujących MAOI lub stosujących MAOI w ciągu ostatnich dwóch tygodni.

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

Należy rozważyć występowanie biegunki jako możliwy skutek stosowania naloksonu.

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

Produkt leczniczy Oxynador nie jest odpowiedni do leczenia objawów z odstawienia.

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

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

Pacjentów, u których wystąpiła senność i (lub) epizod nagłego napadu snu należy poinformować o konieczności powstrzymywania się od kierowania pojazdami lub obsługi maszyn. Ponadto należy rozważyć zmniejszenie dawki produktu leczniczego Oxynador lub zakończenie terapii. W związku z możliwym wystąpieniem działania addytywnego należy zachować szczególną ostrożność w przypadku pacjentów przyjmujących inne środki o działaniu sedatywnym równocześnie z produktem leczniczym Oxynador (patrz punkty 4.5 i 4.7).

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

Nie przeprowadzono badań dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego Oxynador 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.

Brak doświadczenia klinicznego 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 leczniczego Oxynador u tych pacjentów nie jest zalecane.

Produkt leczniczy Oxynador nie jest zalecany do stosowania przed operacjami ani w ciągu pierwszych

12-24 godzin po operacji. Czas, w którym rozpoczyna się stosowanie produktu leczniczego Oxynador 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.

Zdecydowanie odradza się nadużywania produktu leczniczego Oxynador przez osoby uzależnione od leków.

Przewiduje się, że produkt leczniczy Oxynador, 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).

Produkt leczniczy Oxynador zawiera podwójną matrycę polimerową, przeznaczoną wyłącznie do stosowania doustnego. Niewłaściwe stosowanie produktu leczniczego Oxynador poprzez parenteralne podanie składników tabletki (zwłaszcza talku) może spowodować miejscową martwicę tkanek oraz ziarniniaki płuc lub może prowadzić do innych, poważnych, potencjalnie śmiertelnych działań niepożądanych.

Pozostałość pustej tabletki o przedłużonym uwalnianiu może być zauważalna w kale.

Opioidy, takie jak chlorowodorek oksykodonu, mogą wywierać wpływ na oś podwzgórze-przysadka-nadnercza lub gonady. Do stwierdzanych zmian należą zwiększenie stężenia prolaktyny w surowicy i zmniejszenie stężenia kortyzolu i testosteronu w osoczu. Te zmiany hormonalne mogą powodować objawy kliniczne.

U pacjentów długotrwale leczonych opioidami rozpoczęcie leczenia lekiem Oxynador może początkowo wywołać objawy odstawienia lub biegunkę.

Szpecólnie w przypadku przyjmowania dużych dawek oksykodonu może wystąpić hiperalgezia, oporna na dalsze zwiększanie dawki oksykodonu. Konieczne może być zmniejszenie dawki oksykodonu lub zmiana opioidu.

Stosowanie produktu leczniczego Oxynador może wykazać pozytywny wynik w testach antydopingowych. Stosowanie produktu leczniczego Oxynador, jako środka pobudzającego, zagraża życiu.

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie opioidów z lekami uspokajającymi, takimi jak benzodiazepiny lub podobne leki, zwiększa ryzyko sedacji, depresji oddechowej, śpiączki i śmierci z powodu nasilenia depresyjnego działania na ośrodkowy układ nerwowy. Dawka i czas jednoczesnego stosowania powinny być ograniczone (patrz punkt 4.4).

Leki wpływające hamująco na OUN obejmują, choć nie ograniczają się do grup leków, takich jak: inne opioidy, leki przeciwłękowe, nasenne oraz uspokajające (w tym benzodiazepiny), leki przeciwdepresyjne, przeciwpyschotyczne, przeciwhistaminowe i przeciwwymiotne.

Oxynador musi być podawany z zachowaniem ostrożności u pacjentów przyjmujących MAOI (inhibitory monoaminooksydazy) lub pacjentów zażywających MAOI w ciągu ostatnich dwóch tygodni.

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.

Alkohol może wzmacniać działanie farmakodynamiczne produktu leczniczego Oxynador; należy unikać jednoczesnego 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 produktu leczniczego Oxynador.

Inhibitory CYP3A4, takie jak antybiotyki makrolidowe (np. klarytromycyna, erytromycyna, telitromycyna), azolowe leki przeciwgrzybiczne (np. ketokonazol, worykonazol, itraconazol, pozakonazol), inhibitory proteazy (np. rytonawir, indinawir, nelfinawir, sakwinawir), cymetydyna, a także sok grejfrutowy mogą powodować zmniejszenie klirensu oksykodonu, co może prowadzić do zwiększenia stężenia oksykodonu w osoczu. Konieczne może być zmniejszenie dawki leku Oxynador 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 obniżenia stężenia oksykodonu w osoczu. Konieczne jest zachowanie szczególnej ostrożności, a następnie dostosowanie dawkowania w celu utrzymania odpowiedniej kontroli bólu.

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

Badania metabolizmu *in vitro* wskazują, że nie należy oczekiwać istotnych klinicznie interakcji między oksykodonem i naloksonem.

Prawdopodobieństwo wystąpienia klinicznie istotnych interakcji między paracetamolem, kwasem acetylosalicylowym lub naltreksonem i połączeniem oksykodonu z naloksonem w stężeniach terapeutycznych jest minimalne.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i karmienie piersią

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Oxynador 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 leczniczego Oxynador 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 leczniczy Oxynador można stosować 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 leczniczego Oxynador ogólnoustrojowe stężenie naloksonu jest bardzo małe (patrz punkt 5.2). Nie można wykluczyć ryzyka dla karmionego piersią niemowlęcia w przypadku stosowania przez karmiącą matkę wielokrotnych dawek produktu leczniczego Oxynador. Na czas leczenia produktem leczniczym Oxynador należy zaprzestać karmienia piersią.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

Pacjentów, u których wystąpiła senność i (lub) epizod nagłego napadu snu należy poinformować o konieczności powstrzymywania się od kierowania pojazdami mechanicznymi lub angażowania się w działania, w których obniżony poziom koncentracji może narażać ich samych lub inne osoby na ryzyko odniesienia obrażeń lub śmierci (np. w trakcie obsługiwanie maszyn), do czasu ustąpienia objawów senności lub nawracających epizodów nagłego snu (patrz także punkty 4.4 i 4.5).

4.8 Działania niepożądane

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	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego		nadwrażliwość		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zmniejszenie apetytu do utraty apetytu			

Zaburzenia psychiczne	bezsenność	nieprawidłowe myślenie, lęk, stan splątania, depresja, zmniejszenie libido, nerwowość, niepokój ruchowy	uzależnienie od leku	stan euforii, omamy, koszmary senne, agresja
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy, ból głowy, senność	drgawki ¹ , zaburzenia koncentracji uwagi, zaburzenia smaku, zaburzenia mowy, omdlenia, drżenie, letarg		parestezje, uspokojenie, zespół bezdechu sennego (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia oka		zaburzenia widzenia		
Zaburzenia ucha	zawroty głowy pochodzenia błędnikowego			
Zaburzenia serca		dławica piersiowa ² , kołatanie serca	tachykardia	
Zaburzenia naczyniowe	uderzenia gorąca	zmniejszenie ciśnienia krwi, zwiększenie ciśnienia krwi		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		duszność, wyciek wodnisty z nosa, kaszel	ziewanie	depresja oddechowa
Zaburzenia żołądka i jelit	ból brzucha, zaparcia, biegunka, suchość w jamie ustnej, niestrawność, wymioty, nudności, wzdęcia z oddawaniem wiatrów	wzdęcie brzucha	zaburzenia dotyczące zębów	odbijanie się ze zwracaniem treści żołądkowej
Zaburzenia wątroby i dróg 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, 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, zespół z odstawienia, złe samopoczucie, ból, obrzęk obwodowy, pragnienie		
Badania diagnostyczne		zmniejszenie masy ciała	zwiększenie masy ciała	
Urazy, zatrucia urazy 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 chlorowodorek może powodować depresję oddechową, zwężenie źrenic, skurcz oskrzeli i skurcze mięśni gładkich, a także hamować odruch kaszlu.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	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 aktywność psychomotoryczna	pobudzenie, zaburzenia percepcji (np. derealizacja)		
Zaburzenia układu nerwowego		zaburzenia koncentracji uwagi, migrena, hipertonia, mimowolne skurcze mięśni, niedoczulica, nieprawidłowa koordynacja		Przeczulica bólowa
Zaburzenia ucha i błędnika		zaburzenia słuchu		

Zaburzenia naczyniowe		rozszerzenie naczyń		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		dysfonia		
Zaburzenia żołądka i jelit	czkawka	utrudnione połykanie, niedrożność jelita, owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	smoliste stolce, krwawienie z dziąseł	Próchnica zębów
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				cholestaza
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		suchość skóry	pokrzywka	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	bolesne lub utrudnione oddawanie moczu			
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		hypogonadyzm		brak miesiączki
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		obrzęk, tolerancja na lek		noworodkowy zespół odstawienny

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 leczniczego Oxynador może się ujawniać w postaci objawów wywoływanych przez oksykodon (agonistę receptorów opioidowych) lub nalokson (antagonistę receptorów opioidowych).

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

Wystąpienie objawów przedawkowania samego naloksonu jest mało prawdopodobne.

Leczenie przedawkowania

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

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

Można rozważyć wykonanie płukania żołądka.

W razie potrzeby należy zastosować leczenie podtrzymujące (sztuczna wentylacja, tlen, leki wazopresyjne lub podanie płynów), w celu zwalczenia 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: 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 wpływa na zmniejszanie bólu poprzez wiązanie się z endogennymi receptorami opioidowymi w ośrodkowym układzie nerwowym. W przeciwieństwie do tego nalokson jest czystym antagonistą, oddziaływującym na wszystkie rodzaje receptorów opioidowych.

Działanie farmakodynamiczne

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W zakresie wpływu na układ hormonalny – patrz punkt 4.4.

Badania przedkliniczne wykazują różne działania naturalnych opioidów na elementy układu immunologicznego. Ich znaczenie kliniczne nie jest znane. Nie wiadomo, czy oksykodon, półsyntetyczny opioid, działa podobnie do naturalnych opioidów na układ immunologiczny.

Leczenie przeciwbólowe

W podwójnie zaślepionym 12-tygodniowym badaniu z grupami równoległymi u 322 pacjentów z zaparciem wywołanym opioidami, leczonych połączeniem oksykodon-nalokson wystąpiło średnio jedno dodatkowe spontaniczne wypróżnienie (bez zastosowania leków rozwalniających) w ostatnim tygodniu badania w porównaniu do pacjentów przyjmujących podobne dawki oksykodonu w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu ($p < 0,0001$). Zużycie środków rozwalniających w pierwszych 4 tygodniach było znacząco niższe w grupie pacjentów stosujących oksykodon-nalokson w porównaniu do grupy stosującej monoterapię oksykodonem (odpowiednio 31% vs. 55%, $p < 0,0001$).

Podobne wyniki uzyskano w badaniu z udziałem 265 pacjentów z bólem nienowotworowym zestawiając dawkę dobową połączenia oksykodon-nalokson od 60 mg + 30 mg do 80 mg + 40 mg z takimi samymi dawkami oksykodonu chlorowodorek 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.

Metabolizm

Oksykodon jest metabolizowany w jelicie i wątrobie do noroksykodonu i oksymorfonu oraz różnych koniugatów glukuronidu. Noroksykodon, oksymorfon i noroksymorfon powstają 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 nieznaczny.

Eliminacja

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

Naloksonu chlorowodorek

Wchłanianie

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

Dystrybucja

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

Metabolizm 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 (Oxynador)

Zależności farmakokinetyka/farmakodynamika

Charakterystyka farmakokinetyczna oksykodonu pochodzącego z produktu leczniczego Oxynador 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 Oxynador można stosować wymiennie.

Po podaniu doustnym maksymalnej dawki produktu leczniczego Oxynador 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 leczniczy Oxynador może być przyjmowany z pokarmem lub bez (patrz punkt 4.2).

Badania *in vitro* metabolizmu wykazały, że występowanie istotnych klinicznie interakcji produktu leczniczego Oxynador 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 łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności 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 łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności 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 łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności 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 łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności 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_{τ} .

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 łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności 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 łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, natomiast u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności 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 łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności 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 łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności 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 łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Dla $t_{1/2Z}$ oksykodonu wzrost wynosił średnio 149%, 123% i 142%, odpowiednio u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności 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 łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności 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 łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności 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 z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności 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 łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności 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 o przedłużonym uwalnianiu produktu leczniczego Oxynador nie należy dzielić, 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 Oxynador 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 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 teratogennego ani toksycznego na zarodek ani płód, nie zakłóciły również rozwoju przed- i pourodzeniowego. Nalokson w dużych dawkach (800 mg/kg na dobę) powodował zwiększoną śmiertelność noworodków szczurzych w okresie wczesno-pourodzeniowym, odnosiło się to jednak do dawek, przy których stwierdzono wysoce toksyczny wpływ na ciężarne samice (np. zmniejszenie masy ciała, drgawki). Jednakże u noworodków szczurzych, które przeżyły nie zaobserwowano nieprawidłowości w rozwoju lub zachowaniu.

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Hydroksypropyloceluloza
Etyloceluloza
Glicerolu distearynian
Laktoza jednowodna
Talk
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 3350
Talk
Żelaza tlenek czerwony (E 172) - tylko w tabletkach o mocy 20 mg + 10 mg
Żelaza tlenek żółty (E 172) - tylko w tabletkach o mocy 40 mg + 20 mg

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

10 mg + 5 mg:

Blister z folii PVC/PVDC/Papier/Aluminium, z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci, w tekturowym pudełku.

Opakowania: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 lub 112 tabletek o przedłużonym uwalnianiu

Blister jednodawkowy z folii PVC/PVDC/PET/Aluminium, z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci, w tekturowym pudełku.

Opakowania: 10x1, 14x1, 20x1, 28x1, 30x1, 50x1, 56x1, 60x1, 90x1, 98x1, 100x1 lub 112x1 tabletki o przedłużonym uwalnianiu

20 mg + 10 mg, 40 mg + 20 mg:

Blister z folii PVC/PVDC/Papier/Aluminium, z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci, w tekturowym pudełku.

Opakowania: 10, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 lub 112 tabletek o przedłużonym uwalnianiu

Blister jednodawkowy z folii PVC/PVDC/PET/Aluminium, z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci, w tekturowym pudełku.

Opakowania: 10x1, 20x1, 28x1, 30x1, 50x1, 56x1, 60x1, 90x1, 98x1, 100x1 lub 112x1 tabletki 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 specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

10 mg + 5 mg: pozwolenie nr 23951

20 mg + 10 mg: pozwolenie nr 23952

40 mg + 20 mg: pozwolenie nr 23953

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04.05.2017 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 09.07.2021 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

07.07.2022 r.