

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Характеристика на продукта	Приложение 1
Към Ряз. №	20160062/63
Разрешение №	67675-6 24-01-2025
ВС/МА/МР	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Оксикодон/Налоксон Тева 10 mg/5 mg таблетки с удължено освобождаване
Oxycodone/Naloxone Teva 10 mg/5 mg prolonged-release tablets

Оксикодон/Налоксон Тева 20 mg/10 mg таблетки с удължено освобождаване
Oxycodone/Naloxone Teva 20 mg/10 mg prolonged-release tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Оксикодон/Налоксон Тева 10 mg/5 mg таблетки с удължено освобождаване

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 10 mg оксикодонов хидрохлорид (oxycodone hydrochloride), (еквивалентен на 9 mg оксикодон (oxycodone)) и 5 mg налоксонов хидрохлорид (naloxone hydrochloride) (като 5,45 mg налоксонов хидрохлорид дихидрат (naloxone hydrochloride dihydrate), еквивалентен на 4,5 mg налоксон (naloxone)).

Оксикодон/Налоксон Тева 20 mg/10 mg таблетки с удължено освобождаване

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 20 mg оксикодонов хидрохлорид (oxycodone hydrochloride), (еквивалентен на 18,0 mg оксикодон (oxycodone)) и 10 mg налоксонов хидрохлорид (naloxone hydrochloride) (като 10,9 mg налоксонов хидрохлорид дихидрат (naloxone hydrochloride dihydrate), еквивалентен на 9 mg налоксон (naloxone)).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с удължено освобождаване.

Оксикодон/Налоксон Тева 10 mg/5 mg таблетки с удължено освобождаване

Розови, продълговати, двойноизпъкнали таблетки с удължено освобождаване, с делителни черти от двете страни, с дължина 10,2 mm, широчина 4,7 mm и височина 3,0 – 4,0 mm в изпъкналата част.

Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

Оксикодон/Налоксон Тева 20 mg/10 mg таблетки с удължено освобождаване

Бели, продълговати, двойноизпъкнали таблетки с удължено освобождаване, с делителни черти от двете страни, с дължина 11,2 mm, широчина 5,2 mm и височина 3,3 – 4,3 mm в изпъкналата част.

Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

За лечение на силна болка, която може да бъде повлияна в достатъчна степен единствено от наркотични аналгетици.

Опиоидният антагонист налоксон е добавен да противодейства на предизвиканата от опиоидните вещества констипация посредством локално блокиране действието на оксикодон върху наркотичните рецептори в червата.



Оксикодон/Налоксон Тева е показан при възрастни.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Аналгезия

Аналгетичният ефект на Оксикодон/Налоксон Тева е еквивалентен с този на лекарствените форми с удължено освобождаване на оксикодонов хидрохлорид.

Дозировката трябва да се определя в зависимост от интензитета на болката и индивидуалната чувствителност на пациента. При отсъствие на друго предписание, Оксикодон/Налоксон Тева трябва да се прилага в следната дозировка:

Възрастни

Обичайната начална доза за пациенти, които до момента не са лекувани с опиоиди е 10 mg/5 mg оксикодонов хидрохлорид/налуксонов хидрохлорид приложени през 12 часови интервали.

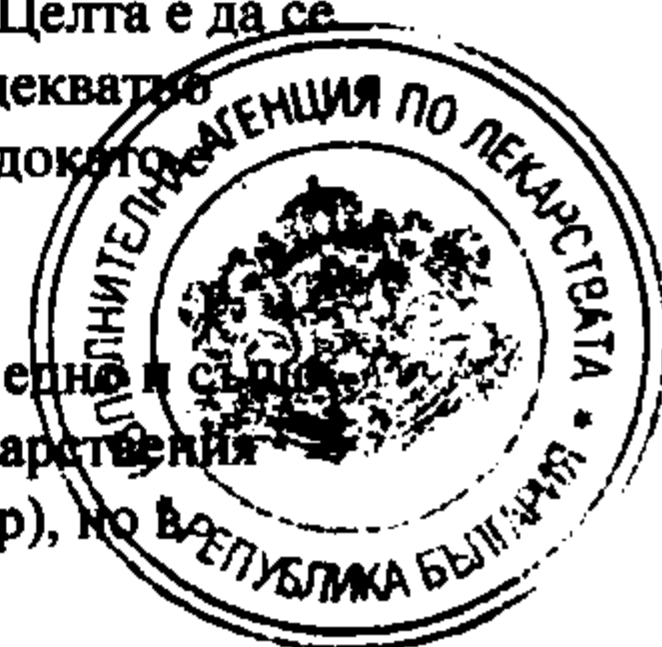
При пациенти, които вече са приемали опиоиди, лечението може да започне с по-високи дози Оксикодон/Налоксон Тева, като се има предвид техния предишен опит от прилагане на наркотични аналгетици.

Максималната дневна доза на Оксикодон/Налоксон Тева е 160 mg оксикодонов хидрохлорид и 80 mg налуксонов хидрохлорид. Максималната дневна доза е предназначена за пациенти, които преди това са били поддържани със стабилна дневна доза Оксикодон/Налоксон Тева и които се нуждаят от повишена доза. Специално внимание трябва да се обърне на пациенти с увредена бъбречна функция и пациенти с леко чернодробно увреждане, ако се предвижда повишаване на дозата. За пациенти, които се нуждаят от по-високи дози Оксикодон/Налоксон Тева, трябва да се обмисли допълнително използване на оксикодонов хидрохлорид с удължено освобождаване, приложен през същите интервали от време, като се има предвид че максималната дневна доза на оксикодонов хидрохлорид с удължено освобождаване е 400 mg. В случаите на допълнително използване на оксикодонов хидрохлорид благоприятният ефект на налуксонов хидрохлорид по отношение на чревната функция може да се наруши.

След като напълно се преустанови лечението с Оксикодон/Налоксон Тева и последващо се премине на терапия с друг наркотичен аналгетик може да се очаква влошаване на чревната функция .

При някои пациенти, които приемат Оксикодон/Налоксон Тева по определена схема, е необходимо използване на аналгетици с незабавно освобождаване като „спасителна медикация“ за овладяване на пробивна болка. Оксикодон/Налоксон Тева е с удължено освобождаване и по тази причина не е показан за овладяване на пробивна болка. За овладяване на пробивна болка дозата на „спасителната медикация“ трябва да бъде около една шеста от еквивалентната дневна доза на оксикодонов хидрохлорид. Нуждата от „спасителна медикация“ повече от два пъти дневно обикновено е показател, че дозата на Оксикодон/Налоксон Тева трябва да се коригира. Коригирането трябва да се извършва всеки 1 -2 дни постепенно с по 5 mg/2,5 mg два пъти дневно или при необходимост с 10 mg/5 mg оксикодонов хидрохлорид/налуксонов хидрохлорид до определяне на стабилна дозировка. Целта е да се определи специфична за пациента доза два пъти дневно, която да поддържа адекватно обезболяване и използване на възможно най-малко „спасителна медикация“, докато е необходима аналгетична терапия.

Оксикодон/Налоксон Тева се приема в определените дози два пъти дневно по едно и също време. При повечето пациенти е достатъчно прилагане на еднакви дози на лекарствения продукт на всеки 12 часа по фиксирана схема (една и съща доза сутрин и вечер), но в



зависимост от индивидуалната ситуация при някои пациенти е възможно постигане на по-добър ефект с неравномерно разпределяне на дозите. По принцип, трябва да се избира най-ниската ефективна за обезболяване доза.

За лечение на болка, която не е свързана със злокачествено заболяване, обикновено е достатъчна доза от 40 mg/20 mg оксикодонов хидрохлорид/налоксонов хидрохлорид, но е възможно да се наложи използване на по-високи дози.

За дози, които не могат да се приложат/не са практични с тази концентрация, се предлагат други концентрации на лекарствения продукт.

Пациенти в старческа възраст

Както при възрастните в по-млада възраст, дозата трябва да се титрира в зависимост от интензитета на болката и чувствителността на отделния пациент.

Чернодробно увреждане

Данните от клинично проучване показват, че плазмените концентрации както на оксикодон, така и на налоксон са повишени при пациенти с увреждане на черния дроб. Концентрациите на налоксон се повишават в по-голяма степен от тези на оксикодон (вж. точка 5.2). Клиничното значение на относително високите стойности на налоксон при пациенти с чернодробно увреждане все още не е известно. Оксикодон/Налоксон Тева трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с леко изразено чернодробно увреждане (вж. точка 4.4). При пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане приложението на Оксикодон/Налоксон Тева е противопоказано (вж. точка 4.3).

Бъбречно увреждане

Данните от клинично проучване показват, че плазмените концентрации както на оксикодон, така и на налоксон са повишени при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 5.2). Концентрациите на налоксон се повишават в по-голяма степен от тези на оксикодон. Клиничното значение на относително високите стойности на налоксон при пациенти с бъбречно увреждане все още не е известно. Оксикодон/Налоксон Тева трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Оксикодон/Налоксон Тева при деца под 18-годишна възраст не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Перорално приложение.

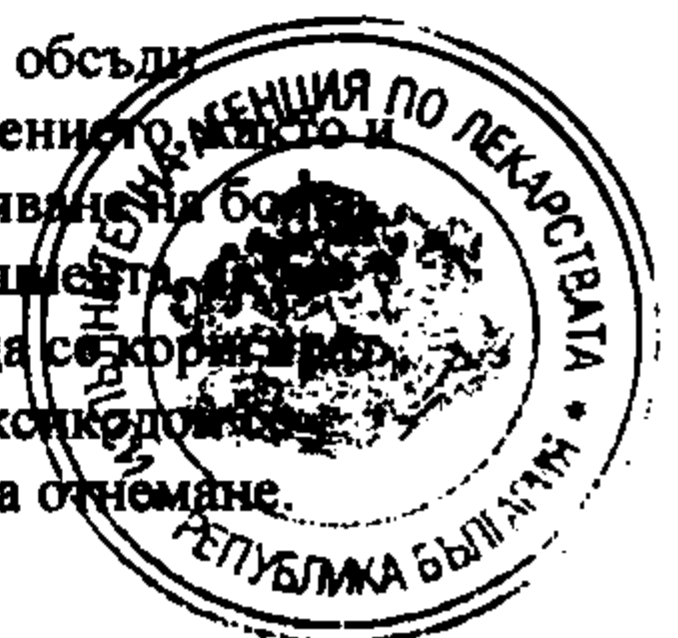
Оксикодон/Налоксон Тева се приема два пъти дневно по едно и също време.

Таблетките с удължено освобождаване могат да се приемат независимо от приема на храна с достатъчно количество течности.

Таблетките Оксикодон/Налоксон Тева могат да се разделят на равни дози, но не трябва да се дъвчат или размачкват (вж. точка 4.4).

Цели на лечението и преустановяване (аналгезия)

Преди започване на лечение с Оксикодон/Налоксон Тева с пациента трябва да се обсъди стратегия за лечение, включително продължителност на лечението и цели на лечението, както и схема за преустановяване на лечението, в съответствие с ръководствата за овладяване на болката. По време на лечението трябва да се осъществява чест контакт между лекаря и пациента, за да се оцени нуждата от продължително лечение, да се обмисли преустановяване и да се коригират дозите, ако е необходимо. Когато даден пациент вече няма нужда от лечение с оксикодон, препоръчва постепенно понижаване на дозата, за да се предотвратят симптоми на отнемане.



При липса на подходящ контрол на болката трябва да се обмисли възможността за хипералгезия, толеранс и прогресия на основното заболяване (вж. точка 4.4).

Продължителност на приложението

Оксикодон/Налоксон Тева не трябва да се приема по-дълго, отколкото е необходимото.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някои от помощните вещества, описани в точка 6.1,
- Тежка респираторна депресия с хипоксия и/или хиперкапния,
- Тежка хронична обструктивна белодробна болест,
- Кор пулмонале,
- Тежка бронхиална астма,
- Паралитичен илеус, който не е предизвикан от употреба на опиоиди,
- Умерено до тежко чернодробно увреждане.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Изисква се повишено внимание, когато Оксикодон/Налоксон Тева се прилага при пациенти:

- с тежко увредена белодробна функция,
- със сънна апнея,
- приемащи ЦНС депресанти (вж. по-долу и точка 4.5),
- приемащи инхибитори на моноамин оксидазата (МАО-инхибитори, вж. по-долу и точка 4.5)
- с признаци на разстройство, дължащо се на употреба на опиоиди (вж. по-долу),
- пациенти в старческа възраст или немощни пациенти,
- с нараняване на главата, вътречерепни лезии или повишено вътречерепно налягане, намалено ниво на съзнание с неизяснен произход,
- с епилептично разстройство или предразположение към гърчове,
- с хипотония,
- с хипертония,
- с панкреатит,
- с леко чернодробно увреждане,
- с бъбречно увреждане,
- с опиоидно-индуциран паралитичен илеус,
- с микседем,
- с хипотиреоидизъм,
- с болестта на Адисон (недостатъчност на надбъбречната кора),
- с хипертрофия на простатата,
- с токсична психоза,
- с алкохолизъм,
- с делириум тременс,
- с холелитиаза,
- с вече съществуващи сърдечно-съдови заболявания.

Респираторна депресия

Потискането на дишането представлява най-големия риск при предозиране на опиоиди.

Дихателни нарушения, свързани със съня

Опиоидите могат да предизвикат дихателни нарушения, свързани със съня, включително централна сънна апнея (ЦСА) и свързана със съня хипоксемия. Употребата на опиоиди увеличава дозозависимо риска от ЦСА. При пациенти с ЦСА трябва да се обмисли намаляване на общата доза опиоиди.



Риск при съпътстваща употреба на седативни лекарства като бензодиазепини или подобни на тях лекарства:

Едновременната употреба на опиоиди (включително оксикодонов хидрохлорид) и седативни лекарства като бензодиазепини или подобни на тях лекарства може да доведе до седация, респираторна депресия, кома и смърт. Поради тези рискове едновременното предписване с тези седативни лекарства трябва да се запази за пациенти, при които не са възможни алтернативни възможности за лечение. Ако се взема решение за предписване на Оксикодон/Налоксон Тева едновременно със седативни лекарства, трябва да се използва най-ниската ефективна доза и продължителността на лечението трябва да бъде възможно най-кратка.

Пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани за признаци и симптоми на респираторна депресия и седиране. По тази причина се препоръчва настоятелно пациентите и грижещите се за тях да бъдат запознати с тези симптоми (вж. точка 4.5).

При пациенти със синдрома на неспокойните крака, които допълнително страдат от синдром на сънна апнея се препоръчва повишено внимание при лечение с Оксикодон/Налоксон Тева, поради адитивен риск от респираторна депресия. Няма данни относно съществуващия риск, тъй като в клиничното изпитване са изключени пациенти със синдром на сънна апнея.

МАО-инхибитори

Оксикодон/Налоксон Тева трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, приемащи МАО-инхибитори или пациенти, които са приемали МАО-инхибитори две седмици преди това.

Чернодробно или бъбречно увреждане

Оксикодон/Налоксон Тева трябва да се прилага внимателно при пациенти с леко чернодробно или бъбречно увреждане. Пациентите с тежко увреждане на бъбреците трябва да бъдат под медицинско наблюдение.

Диария

Диарията може да се приеме като евентуален ефект на налоксон.

Разстройство, дължащо се на употребата на опиоиди (злоупотреба и зависимост)

Може да се развият толерантност и физическа и/или психична зависимост при многократно приложение на опиоиди, като оксикодон.

Многократната употреба на Оксикодон/Налоксон Тева може да доведе до разстройство, дължащо се на употребата на опиоиди (Opioid Use Disorder, OUD). По-висока доза и по-дълга продължителност на лечението с опиоид може да увеличат риска от развитие на OUD. Злоупотребата или умишлената неправилна употреба на Оксикодон/Налоксон Тева може да доведе до предозиране и/или смърт. Рискът от развитие на OUD се увеличава при пациенти с лична или фамилна анамнеза (на родители или братя/сестри) за разстройство, дължащо се на употребата на вещества (включително злоупотреба с алкохол), при пациенти, понастоящем използващи тютюневи продукти, или при пациенти с лична анамнеза за други психични разстройства (напр. тежка депресия, тревожност и личностни разстройства).

Преди започване на лечение с Оксикодон/Налоксон Тева и по време на лечението с пациента трябва да бъдат обсъдени целите на лечението и схема за преустановяване (вж. точка 4.2).

Преди и по време на лечението, пациентът трябва също така да бъде информиран за рисковете и признаците на OUD. Пациентът трябва да бъде посъветван да се свърже със своя лекар при поява на тези признаци.

При пациентите ще се изисква наблюдение за признаци на поведение, свързано с повишена необходимост от лекарството (напр. търсене на начин за преждевременно придобиване на лекарството). Това включва преглед на съпътстващи опиоиди и психоактивни вещества.



бензодиазепини). При пациенти с признаци и симптоми на OUD трябва да се обмисли консултация със специалист по зависимости.

Прекратяване на лечението и синдром на отнемане

Многократната употреба на Оксикодон/Налоксон Тева може да доведе до физическа зависимост, а при рязко прекратяване на лечението могат да се наблюдават симптоми на отнемане. В случай, че повече не е необходимо провеждане на терапия се препоръчва постепенно понижаване на дневната доза, за да се предотврати появата на синдром на отнемане (вж. точка 4.2).

Оксикодон/Налоксон Тева не е подходящ за лечение на симптоми на отнемане.

Потенциално фатална доза оксикодон

За да не се наруши свойството за удължено освобождаване на таблетките с удължено освобождаване, те не трябва да се дъвчат или размачкват. Дъвченето или разчупването на таблетките с удължено освобождаване води до по-бързо освобождаване на активното вещество и до абсорбция на потенциално фатална доза оксикодон (вж. точка 4.9).

Сомнолентност и/или случай на внезапно заспиване

Пациенти, които са имали прояви на сънливост и/или случай на внезапно заспиване, трябва да се въздържат от шофиране или работа с машини. Освен това може да се обмисли понижаване на дозата или прекратяване на лечението. Поради възможните адитивни ефекти, се препоръчва повишено внимание при пациенти, които приемат други седращи лекарствени продукти в комбинация с Оксикодон/Налоксон Тева (вж. точки 4.5 и 4.7).

Алкохол

При едновременната употреба на алкохол и Оксикодон/Налоксон Тева, нежеланите реакции на Оксикодон/Налоксон Тева може да се засилят. Едновременната им употреба трябва да се избягва.

Рак

Няма клиничен опит от използване на лекарствения продукт при пациенти с рак, свързан с перитонеална карциноматоза или със субоклузивен синдром при карцином на храносмилателния тракт или тазовите органи в напреднал стадий. По тази причина, не се препоръчва употребата на Оксикодон/Налоксон Тева при тази популация пациенти.

Хирургия

Не се препоръчва употреба на Оксикодон/Налоксон Тева предоперативно или в първите 12-24 часа след хирургическата интервенция. В зависимост от вида и обема на оперативната намеса, избраната анестетична процедура, приложеното допълнително медикаментозно лечение и индивидуалното състояние на пациента, моментът за започване на следоперативно лечение с Оксикодон/Налоксон Тева зависи от внимателната преценка на съотношението риск-полза при всеки пациент.

Злоупотреба

Всяка злоупотреба с Оксикодон/Налоксон Тева от наркозависими трябва да бъде предотвратена.

При парентерална, интраназална или перорална злоупотреба от лица зависими от наркотични аналгетици, като хероин, морфин или метадон, се очаква Оксикодон/Налоксон Тева да предизвика поява на изразени симптоми на отнемане поради свойствата на опиоидния рецепторен антагонист налоксон или да усилви проявените вече симптоми на отнемане (вж. точка 4.9).



При злоупотреба с парентерално инжектиране, помощните вещества на таблетките с удължено освобождаване (особено талк) може да предизвикат некроза на тъканите и белодробни грануломи, или може да доведат до други сериозни, потенциално фатални нежелани реакции.

Остатъци в изпразненията

Празната матрица на таблетките с удължено освобождаване може да се види с просто око в изпразненията.

Ефекти върху ендокринната система

Опиоидите, като например оксикодон, могат да окажат влияние върху хипоталамо-хипофизо-надбъбречната или -гонадната оси. Някои от промените, които могат да се установят са: повишаване на серумния пролактин и намаляване на плазмения кортизол и тестостерон. Вследствие на тези хормонални промени могат да се изявят клинични симптоми.

Дългосрочно лечение

При пациенти на дългосрочно опиоидно лечение, е възможно преминаването към Оксикодон/Налоксон Тева да предизвика симптоми на отнемане или диария.

Хипералгезия

Възможно е да възникне хипералгезия, особено при прием на високи дози, която не се повлиява от по-нататъшно повишаване на дозата оксикодон. Може да се наложи понижаване на дозата на оксикодон или промяна на опиоида.

Хепатобилиарни нарушения

Оксикодон може да предизвика нарушена функция и спазъм на сфинктера на Oddi, като по този начин повишава риска от поява на свързани с жлъчните пътища симптоми и панкреатит. Поради това оксикодон/налуксон трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с панкреатит и заболявания на жлъчните пътища.

Допинг

Атлетите трябва да бъдат предупредени, че това лекарство може да даде положителна реакция при „анти-допингови“ тестове. Употребата на Оксикодон/Налоксон Тева като допинг може да е опасна за здравето.

Педиатрична популация

Не са провеждани клинични проучвания по отношение на безопасността и ефикасността от употребата на Оксикодон/Налоксон Тева при деца и юноши под 18 години. По тази причина, не се препоръчва прилагане на лекарствения продукт при деца и юноши под 18-годишна възраст.

Помощни вещества

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) в една таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременната употреба на опиоиди със седативни лекарствени продукти, като бензодиазепини или подобни на тях лекарства повишава риска от седация, респираторна депресия, кома и смърт поради адитивен ЦНС потискащ ефект. Дозата и продължителността на съпътстващата употреба трябва да бъдат ограничени (вж. точка 4.4).

Лекарствата, които потискат ЦНС са (но не само) следните: други опиоиди, габапентин, прегабалин, анксиолитици, сънотворни и седативи (включително бензодиазепини), антидепресанти, антипсихотици, антихистамини и антиеметици.

Оксикодон/Налоксон Тева трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, които приемат или са приемали MAO-инхибитори през последните две седмици.



Едновременно приложение на оксикодон със серотонинови средства, като селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI) и инхибитори на обратното захващане на серотонина-норадреналина (SNRI), може да предизвика серотонинова токсичност.

Симптомите на серотонинова токсичност могат да включват промени в психичното състояние (напр. възбуда, халюцинации, кома), вегетативна нестабилност (напр. тахикардия, нестабилно кръвно налягане, хипертермия), невромускулни аномалии (напр. хиперрефлексия, нарушена координация, скованост) и/или стомашно-чревни симптоми (например гадене, повръщане, диария). При пациенти, използващи тези лекарства оксикодон трябва да се използва с повишено внимание и може да се наложи понижаване на дозата.

Съпътстващото приложение на оксикодон с антихолинергичи или лекарства с антихолинергично действие (напр. трициклически антидепресанти, антихистамини, антипсихотици, миорелаксанти, антипаркинсонови лекарства) може да доведе до повишени антихолинергични нежелани реакции.

Алкохолът може да засили фармакодинамичните ефекти на Оксикодон/Налоксон Тева. Едновременната употреба трябва да се избягва.

Отбелязани са клинично значими промени и в двете посоки на Международното нормализирано съотношение (INR или стойност на Quick), при едновременна употреба на оксикодон и кумаринови антикоагуланти.

Оксикодон се метаболизира основно чрез пътищата на CYP3A4 и частично чрез пътя на CYP2D6 (вж. точка 5.2). Дейността на тези пътища на метаболизиране може да бъде индуцирана или потисната от различни едновременно приемани лекарства или хранителни добавки. Може да се наложи съответна корекция на дозата Оксикодон/Налоксон Тева.

CYP3A4 инхибиторите, като макролидни антибиотици (напр. кларитромицин, еритромицин, телитромицин), азолови антимиотици (напр. кетоконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол), протеазни инхибитори (напр. ритонавир, индинавир, нелфинавир, саквинавир), циметидин и сок от грейпфрут, могат да намалят клирънса на оксикодон, което може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на оксикодон. Може да се наложи намаляване на дозата Оксикодон/Налоксон Тева и последващо повторно титриране.

CYP3 A4 индукторите, като рифампицин, карбамазепин, фенитоин и жълт кантарион могат да индуцират метаболизма на оксикодон и да повишат клирънса на лекарственото вещество, което в резултат да намали плазмените концентрации на оксикодон. Препоръчва се повишено внимание и може да се наложи допълнително титриране, за да се достигне подходящо ниво на контрол на болката.

Теоретично лекарствените продукти, които инхибират действието на CYP2D6, като пароксетин, флуоксетин и хинидин, могат да намалят клирънса на оксикодон, което може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на оксикодон. Едновременната употреба с CYP2D6 инхибитори има незначителен ефект върху елиминацията на оксикодон, а също не оказва никакво влияние върху фармакодинамичните ефекти на оксикодон.

Проведените *in vitro* проучвания по отношение на метаболизма показват, че не се очаква клинично значимо взаимодействие между оксикодон и налоксон. Сходството в клинично значимите взаимодействия между парацетамол, ацетилсалицилова киселина и налтрексона комбинацията на оксикодон и налоксон, приложени в терапевтични концентрации, е минимална.



4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни за употребата на Оксикодон/Налоксон Тева при бременни жени и по време на раждането. Ограничените данни за употреба на оксикодон по време на бременност при хора с повишен риск от вродени аномалии. По отношение на налоксон липсват достатъчно клинични данни за експозиция по време на бременност. Обаче относително малък брой жени са излагани системно на ефектите на налоксон след употреба на Оксикодон/Налоксон Тева (вж. точка 5.2).

Както оксикодон, така и налоксон преминават през плацентата. Не са провеждани проучвания при опитни животни с комбинация от оксикодон и налоксон (вж. точка 5.3). При проведените проучвания при опитни животни с оксикодон или налоксон приложени поотделно, не са установени тератогенни или ембриотоксични ефекти.

Продължителната употреба на оксикодон по време на бременност може да предизвика симптоми на отнемане при новороденото. Използването на оксикодон по време на раждане може да предизвика потискане на дишането при новороденото.

Оксикодон/Налоксон Тева трябва да се използва по време на бременност, само ако ползата надвишава евентуалните рискове за плода или новороденото.

Кърмене

Оксикодон се екскретира в майчиното мляко. Съотношението на концентрациите мляко/плазма е определено на 3,4:1, с което може да се обяснят ефектите на оксикодон по отношение на кърмачето. Не е известно дали налоксон също се екскретира в майчиното мляко. Отбелязва се, обаче, че след употреба на Оксикодон/Налоксон Тева системните концентрации на налоксон са много ниски (вж. точка 5.2).

Не може да се изключи риск за кърмачето, особено при многократен прием на Оксикодон/Налоксон Тева от кърмещата майка.

По време на лечението с Оксикодон/Налоксон Тева трябва да се преустанови кърменето.

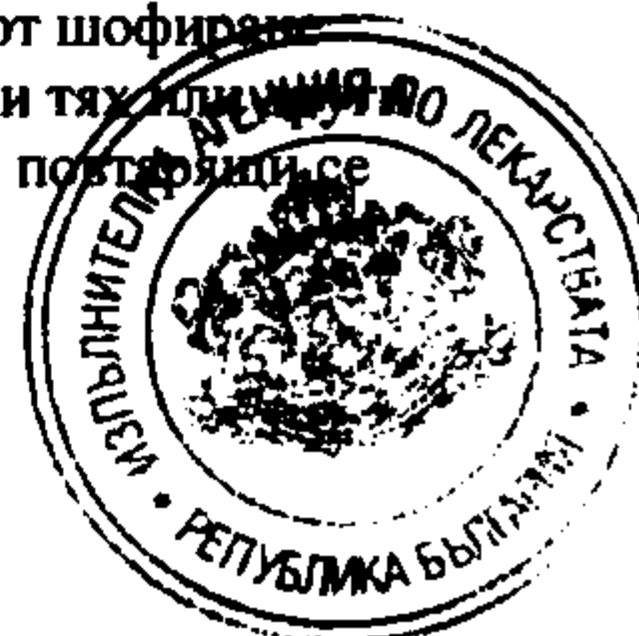
Фертилитет

Няма данни при хора за ефекта на оксикодон и налоксон върху фертилитета. При плъхове няма ефект върху чифтосването или фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Оксикодон/Налоксон Тева повлиява в умерена степен способността за шофиране или работата с машини. Най-вероятно е това да се случи в началото на лечението с Оксикодон/Налоксон Тева, след повишаване на дозата или преминаване на лечение с други продукта, и при комбиниране на Оксикодон/Налоксон Тева с други средства, потискащи ЦНС. При установяване на стабилна доза не се налага задължителна забрана. По тази причина, пациентите трябва да се консултират с лекуващия лекар дали им се разрешава да шофират или работят с машини.

Пациентите, които се лекуват с Оксикодон/Налоксон Тева и имат прояви на сънливост и/или епизоди на внезапно заспиване, трябва да бъдат информирани да се въздържат от шофиране или участие в дейности, при които нарушаването на вниманието може да изложи тях или другите хора на риск от сериозна травма или смърт (напр. работа с машини) докато тези симптоми се епизоди и сънливостта не отминат (вж. също точки 4.4 и 4.5).



4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции са представени по-долу в три точки: нежелани реакции при лечение на болката, допълнителни нежелани реакции, известни за активното вещество оксикодонов хидрохлорид и нежелани реакции при лечение на друга индикация.

Въз основа на тяхната честота нежеланите реакции се определят като:

Много чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$)

Редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$)

Много редки ($< 1/10\,000$)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

При всяко групиране по честота, нежеланите реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Нежелани реакции при лечение на болка

Системо-органен клас по MedDRA	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Нарушения на имунната система		Свръхчувствителност		
Нарушения на метаболизма и храненето	Намален апетит или загуба на апетит			
Психични нарушения	Безсъние	Абнормно мислене Тревожност Състояние на обърканост Депресия Намалено либидо Нервност Безпокойство	Лекарствена зависимост (вж. точка 4.4)	Еуфорично настроение Халюцинации Кошмари Агресия
Нарушения на нервната система	Замаяност Главоболие Сънливост	Конвулсии ¹ Нарушения на вниманието Дисгеузия Говорни нарушения Синкоп Тремор Летаргия		Парестезия Седация
Нарушения на очите		Нарушения на зрението		
Нарушения на ухото и лабиринта	Световъртеж			
Сърдечни нарушения		Стенокардия ² Палпитации	Тахикардия	
Съдови нарушения	Горещи вълни	Понижено кръвно налягане Повишено кръвно налягане		
Респираторни, гръдни и		Диспнея Ринорея	Прозяване	Респираторна депресия



Системо-органен клас по MedDRA	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
медиастинални нарушения		Кашлица		Синдром на централна сънна апнея
Стомашно-чревни нарушения	Коремна болка Запек Диария Сухота в устата Диспепсия Повръщане Гадене Флатуленция	Раздуване на корема	Увреждане на зъбите	Оригване
Хепатобилиарни нарушения		Повишени стойности на чернодробните ензими Жлъчни колики		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Пруритус Кожни реакции Хиперхидроза			
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Мускулни спазми Мускулни потрепвания Миалгия		
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Микционни смущения		Ретенция на урина
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата				Еректилна дисфункция
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения Умора	Болка в гърдите Втрисане Синдром на лекарствена абстиненция Неразположение Болка Периферен оток Жажда		
Изследвания		Намалено тегло	Повишено тегло	
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенция		Наранявания от инциденти		

¹ особено при пациенти с епилептични нарушения или предразположение към конвулсии

² особено при пациенти с анамнеза за заболяване на коронарните артерии



По отношение на активното вещество оксикодонов хидрохлорид са известни и следните допълнителни нежелани реакции:

Поради фармакологичното му действие оксикодонов хидрохлорид може да предизвика потискане на дишането, миоза, бронхоспазъм и спазъм на гладката мускулатура, както и потискане на кашличния рефлекс.

Системо-органен клас по MedDRA	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации			Херпес симплекс	
Нарушения на имунната система				Анафилактични реакции
Нарушения на метаболизма и храненето		Дехидратация	Повишен апетит	
Психични нарушения	Промени в настроението и личностни промени Намалена активност Психомоторна хиперактивност	Възбуда Промени във възприятието (напр. чувство на недействителност)		
Нарушения на нервната система		Нарушение на концентрацията Мигрена Хипертония Неволеви мускулни контракции Хипоестезия Абнормна координация		Хипералгезия
Нарушения на ухото и лабиринта		Нарушения на слуха		
Съдови нарушения		Вазодилатация		
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Дисфония		
Стомашно-чревни нарушения	Хълцане	Дисфагия Илеус Улцерации на устната кухина Стоматит	Мелена Кървене на венците	Зъбен кариес
Хепатобилиарни нарушения				Холестаза Дисфункция на сфинктера на Oddi
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Сухота на кожата	Уртикария	



Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Дизурия			
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата		<u>Хипогонадизъм</u>		Аменорея
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Оток Лекарствена поносимост		Абстинентен синдром при новороденото

Нежелани лекарствени реакции при лечение на друга индикация

Списъкът по-долу отразява нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани при оксикодонов хидрохлорид/налоксонов хидрохлорид в 12-седмично, рандомизирано, контролирано с плацебо клинично изпитване, включващо общо 150 пациенти на оксикодонов хидрохлорид/налоксонов хидрохлорид и 154 пациенти на плацебо, с дневни дози между 10 mg/5 mg и 80 mg/40 mg оксикодонов хидрохлорид/налоксонов хидрохлорид. Нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани за оксикодонов хидрохлорид/налоксонов хидрохлорид при болка, са добавени като такива с неизвестна честота.

Системо-органен клас по MedDRA	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Нарушения на имунната система				Свръхчувствителност
Нарушения на метаболизма и храненето		Намален апетит до загуба на апетит		
Психични нарушения		Безсъние Депресия	Намалено либидо Пристъпи на заспиване	Абнормно мислене Тревожност Състояние на обърканост Нервност Безпокойство Еуфорично настроение Халюцинации Кошмари Лекарствена/накотишна зависимост Агресия
Нарушения на нервната система	Главоболие Сънливост	Замаяност, Нарушено внимание Тремор Парестезия	Дисгеузия	Конвулсии ¹ Седиране Нарушен говор Синкоп Летаргия
Нарушения на очите		Нарушения на зрението		
Нарушения на ухото и лабиринта		Световъртеж		
Сърдечни нарушения				Стенокардия ² Палпитации Тахикардия
Съдови нарушения		Горещи вълни		



		Понижено кръвно налягане Повишено кръвно налягане		
Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения			Диспнея	Кашлица Ринорея Потискане на дишането Прозяване
Стомашно-чревни нарушения	Запек Гадене	Коремна болка Сухота в устата Повръщане	Флатуленция	Раздуване на корема Диария Диспепсия Оригване Увреждане на зъбите
Хепатобилиарни нарушения		Повишени чернодробни и ензими ³		Жлъчна колика
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Хиперхидроз а	Пруритус Кожни реакции		
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителната тъкан				Мускулни спазми Мускулни потрепвания Миалгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища				Чести позиви за уриниране Задръжка на урина
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			Еректилна дисфункция	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора	Болка в гърдите Втрисане Жажда Болка	Синдром на лекарствена абстиненция Периферен оток	Неразположение Астения
Изследвания				Намалено тегло Повишено тегло
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенция			Наранявания от инциденти	

¹ особено при пациенти с епилептични нарушения или предразположение към конвулсии

² по-специално при пациенти с анамнеза за заболяване на коронарните артерии

³ повишена аланин аминотрансфераза, повишена гама-глутамил трансфераза

Лекарствена зависимост

Многократната употреба на Оксикодон/Налоксон Тева може да доведе до лекарствена зависимост, дори в терапевтични дози. Рискът от лекарствена зависимост може да варира в зависимост от индивидуалните рискови фактори на пациента, дозата и продължителността на лечението с опиоид (вж. точка 4.4).



Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно, Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел. +35 928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптоми на интоксикация

В зависимост от анамнезата на пациента, предозирането с Оксикодон/Налоксон Тева може да се прояви със симптоми, които се дължат на действието на оксикодон (агонист на опиоидните рецептори) или на налоксон (антагонист на опиоидните рецептори).

Симптомите на предозиране с оксикодон включват миоза, респираторна депресия, сомнолентност, прогресираща до ступор, хипотонус, брадикардия, както и хипотония. При по-тежки случаи е възможно да настъпят кома, некардиогенен белодробен оток, циркулаторен колапс, които може да доведат до фатален изход.

При предозиране с оксикодон е наблюдавана токсична левкоенцефалопатия.

Симптоми при предозиране само на налоксон са малко вероятни.

Лечение на интоксикацията

Симптомите на отнемане вследствие на предозиране с налоксон трябва да се третират симптоматично в среда, осигуряваща внимателно наблюдение.

Клиничните симптоми, характерни за предозиране с оксикодон може да бъдат овладени с прилагане на опиоидни антагонисти (напр. налоксонов хидрохлорид 0,4-2 mg интравенозно). В зависимост от клиничната картина, при необходимост дозата трябва да се повтаря през 2-3 минути. Възможно е също да се приложи интравенозна инфузия на 2 mg налоксонов хидрохлорид, разтворен в 500 ml 0,9% разтвор на натриев хлорид или 5% декстрозен разтвор (съответства на 0,004 mg/ml налоксон). Скоростта на инфузията трябва да бъде съобразена с предшестващата болусна доза и с повлияването на пациента.

Може да се обмисли извършване на стомашна промивка.

При необходимост, за овладяване на съпътстващия циркулаторен колапс трябва предприемат съответните поддържащи мерки (апаратно дишане, подаване на кислород, вазопресори и вливания на течности), за да се овладее циркулаторния шок, съпровождащ предозирането. При сърдечен арест или аритмии може да се наложи провеждане на сърдечен масаж или дефибрилация. При необходимост трябва да се използва апаратно дишане. Трябва да се поддържат водното и електролитно равновесие.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Нервна система; Аналгетици, Опиоидни аналгетици; природни опиоидни алкалоиди, АТС код: N02AA55

Механизъм на действие

Оксикодон и налоксон имат афинитет към капа-, мю- и делта-опиоидните рецептори, локализирани в мозъка, гръбначния мозък и периферните органи (напр. червата). Оксикодон е агонист на опиоидните рецептори и оказва аналгетично действие, като се свързва с ендогенните



опиоидни рецептори в ЦНС. Обратно, налоксон е чист антагонист с действие върху всички видове опиоидни рецептори.

Фармакодинамични ефекти

Поради изразения *first-pass* метаболизъм, бионаличността на налоксон след перорално приложение е < 3% и по тази причина е малко вероятна появата на клинично значими системни ефекти. Вследствие на локален конкурентен антагонизъм за опиоидните рецептори в червата ефектът, предизвикан от оксикодон се повлиява от налоксон, като налоксон намалява характерните за лечението с опиоиди чревни функционални разстройства.

Клинична ефикасност и безопасност

За ефектите на опиоидите върху ендокринната система вижте точка 4.4.

При предклиничните проучвания са установени различни ефекти на природните опиоиди върху отделни компоненти на имунната система. Клиничното значение на тези данни не е известно. Не е известно дали оксикодон, който е полусинтетичен опиоид оказва подобен ефект върху имунната система като този на природните опиоиди.

Аналгезия

В 12-седмично, двойно-сляпо проучване с паралелни групи, проведено при 322 пациенти с констипация, предизвикана от опиоиди, които са лекувани с оксикодонов хидрохлорид/налоксонов хидрохлорид, е отчетена средно една допълнителна спонтанна (без употреба на лаксативни средства) дефекация през последната седмица от лечението, в сравнение с пациентите, които използвали сходни дози оксикодонов хидрохлорид таблетки с удължено освобождаване ($p < 0,0001$). Употребата на лаксативи през първите четири седмици е значително по-ниска при групата лекувана с оксикодон-налоксон в сравнение с пациентите приемали само оксикодон (31% спрямо 55%, респективно $p < 0,0001$). Подобни резултати са наблюдавани и в проучване при 265 пациенти без карцином, при които са сравнени дневни дози от 60 mg/30 mg до 80 mg/40 mg оксикодонов хидрохлорид/налоксонов хидрохлорид с монотерапия с оксикодонов хидрохлорид в същия дозов диапазон..

5.2 Фармакокинетични свойства

Оксикодонов хидрохлорид

Абсорбция

Оксикодон има висока абсолютна бионаличност, достигаща до 87% след перорално приложение

Разпределение

След абсорбцията, оксикодон се разпределя в цялото тяло. Около 45% е свързан с плазмените протеини. Оксикодон преминава през плацентата и може да се открие в майчиното мляко.

Биотрансформация

Оксикодон се метаболизира в червата и черния дроб до нороксикодон и оксиморфон, и до различни глюкуронови конюгати. Нороксикодон, оксиморфон и нороксиморфон се образуват посредством Р450 цитохромната система. При хора хинидин намалява образуването на оксиморфон в организма без това да окаже значимо влияние върху фармакодинамиката на оксикодон. Метаболитите имат незначителен принос към цялостния фармакодинамичен ефект.

Елиминиране

Оксикодон и неговите метаболити се екскретират едновременно в урината и фекалията.

Налоксонов хидрохлорид

Абсорбция

След перорален прием, налоксон има много ниска системна наличност от <3%.



Разпределение

Налоксон преминава през плацентата. Не е известно дали преминава в майчиното мляко.

Биотрансформация и елиминация

Елиминационният плазмен полуживот след парентерално приложение е около един час. Продължителността на действието зависи от дозата и начина на приложение, като след интрамускулно инжектиране ефектът е по-продължителен, отколкото след интравенозното. Метаболизира се в черния дроб и се екскретира чрез урината. Основните метаболити са налоксон глюкуронид, 6 β -налоксон и неговият глюкуронид.

Комбинация от оксикодонов хидрохлорид/налоксонов хидрохлорид (Оксикодон/Налоксон Тева)

Връзка фармакокинетика-фармакодинамика

Фармакокинетичните свойства на оксикодон, влизащ в състава на Оксикодон/Налоксон Тева са еднакви с тези на оксикодонов хидрохлорид под форма на таблетки с удължено освобождаване, когато се приемат заедно с налоксонов хидрохлорид под форма на таблетки с удължено освобождаване.

Всички дозировки в комбинацията Оксикодон/Налоксон Тева са взаимно заменяеми.

След перорално приложение на Оксикодон/Налоксон Тева в максимална доза при здрави лица, плазмените концентрации на налоксон са толкова ниски, че не е възможно провеждане на фармакокинетичен анализ. За изготвяне на фармакокинетичен анализ като сурогатен маркер се използва налоксон-3-глюкуронит, тъй като плазмените му концентрации са достатъчно високи, за да бъдат измерени.

Установено е, че след прием на богата на мазнини закуска, бионаличността и максималните плазмени концентрации (C_{max}) на оксикодон се повишават средно с 16%, респективно с 30% в сравнение с прием на гладно. Преценено е, че това няма клинично значение, поради което Оксикодон/Налоксон Тева таблетки с удължено освобождаване могат да се приемат със или без храна (вж. точка 4.2).

При *in vitro* проучвания на лекарствения метаболизъм е установено, че клинично значими взаимодействия с Оксикодон/Налоксон Тева са малко вероятни.

Пациенти в старческа възраст

Оксикодон

При пациенти в старческа възраст е установено средно повишаване на AUC_T на оксикодон до 118% (90% C.I.: 103, 135) в сравнение с млади доброволци. По отношение на C_{max} на оксикодон е установено средно повишаване до 114% (90% C.I.: 102, 127). По отношение на C_{min} на оксикодон е установено средно повишаване до 128% (90% C.I.: 107, 152).

Налоксон

При пациенти в старческа възраст е установено средно повишаване на AUC_T на налоксон до 182% (90% C.I.: 123, 270) в сравнение с млади доброволци. По отношение на C_{max} на налоксон е установено средно повишаване до 173% (90% C.I.: 107, 280). По отношение на C_{min} на налоксон е установено средно повишаване до 317% (90% C.I.: 142, 708).



Налоксон-3-глюкуронид

При пациенти в старческа възраст е установено средно повишаване на AUC_T на налоксон-3-глюкуронид до 128% (90% C.I.: 113, 147) в сравнение с млади доброволци. По отношение на C_{max} на налоксон-3-глюкуронид е установено средно повишаване до 127% (90% C.I.: 112, 144). По отношение на C_{min} на налоксон-3-глюкуронид е установено средно повишаване до 125% (90% C.I.: 105, 148).

Пациенти с увредена чернодробна функция

Оксикодон

При пациенти с леко, умерено и тежко увреждане на черния дроб, е установено средно повишаване на AUC_{INF} на оксикодон съответно до 143% (90% C.I.: 111, 184), 319% (90% C.I.: 248, 411) и 310% (90% C.I.: 241, 398) в сравнение със здрави доброволци. По отношение на C_{max} на оксикодон е установено средно повишаване до 120% (90% C.I.: 99, 144), 201% (90% C.I.: 166, 242) и 191% (90% C.I.: 158, 231) при пациенти със съответно леко, умерено и тежко увреждане на черния дроб в сравнение със здрави доброволци. По отношение на $t_{1/2Z}$ на оксикодон е установено средно повишаване до 108% (90% C.I.: 70, 146), 176% (90% C.I.: 138, 215) и 183% (90% C.I.: 145, 221) при пациенти със съответно леко, умерено и тежко увреждане на черния дроб в сравнение със здрави доброволци.

Налоксон

При пациенти с леко, умерено и тежко увреждане на черния дроб, е установено средно повишаване на AUC_t на налоксон, съответно до 411% (90% C.I.: 152, 1112), 11518% (90% C.I.: 4259, 31149) и 10666% (90% C.I.: 3944, 28847) в сравнение със здрави доброволци. По отношение на C_{max} на налоксон е установено средно повишаване до 193% (90% C.I.: 115, 324), 5292% (90% C.I.: 3148, 8896) и 5252% (90% C.I.: 3124, 8830) при пациенти със съответно леко, умерено и тежко увреждане на черния дроб в сравнение със здрави доброволци. Поради липсата на достатъчен обем данни по отношение на $t_{1/2Z}$ и съответстващата AUC_{INF} на налоксон не са определени. По тази причина, сравненията по отношение на бионаличността на налоксон се основават на стойностите на AUC_t .

Налоксон-3-глюкуронид

При пациенти със съответно леко, умерено и тежко увреждане на черния дроб, е установено средно повишаване на AUC_{INF} на налоксон-3-глюкуронид, до 157% (90% C.I.: 89, 279), 128% (90% C.I.: 72, 227) и 125% (90% C.I.: 71, 222) в сравнение със здрави доброволци. По отношение на C_{max} на налоксон-3-глюкуронид, било установено средно повишаване до 141% (90% C.I.: 100, 197), 118% (90% C.I.: 84, 166) и понижаване до 98% (90% C.I.: 70, 137) при пациенти със съответно леко, умерено и тежко увреждане на черния дроб в сравнение със здрави доброволци. По отношение на $t_{1/2Z}$ на налоксон-3-глюкуронид, било установено средно повишаване до 117% (90% C.I.: 72, 161), понижаване до 77% (90% C.I.: 32, 121) и понижаване до 94% (90% C.I.: 49, 139) при пациенти със съответно леко, умерено и тежко увреждане на черния дроб в сравнение със здрави доброволци.

Пациенти с увредена бъбречна функция

Оксикодон

При пациенти със съответно леко, умерено и тежко бъбречно увреждане, е установено средно повишаване на AUC_{INF} на оксикодон до 153% (90% C.I.: 130, 182), 166% (90% C.I.: 140, 196) и 224% (90% C.I.: 190, 266) в сравнение със здрави доброволци. По отношение на C_{max} на оксикодон е установено средно повишаване до 110% (90% C.I.: 94, 129), 135% (90% C.I.: 115, 159) и 167% (90% C.I.: 142, 196) при пациенти със съответно леко, умерено и тежко бъбречно увреждане в сравнение със здрави доброволци. По отношение на $t_{1/2Z}$ на оксикодон е установено средно повишаване до 149%, 123% и 142% при пациенти със съответно леко, умерено и тежко бъбречно увреждане в сравнение със здрави доброволци.



Налоксон

При пациенти със съответно леко, умерено и тежко бъбречно увреждане, е установено средно повишаване на AUC_t на налоксон до 2850% (90% C.I.: 369, 22042), 3910% (90% C.I.: 506, 30243) и 7612% (90% C.I.: 984, 58871) в сравнение със здрави доброволци. По отношение на C_{max} на налоксон било установено средно повишаване до 1076% (90% C.I.: 154, 7502), 858% (90% C.I.: 123, 5981) и 1675% (90% C.I.: 240, 11676) при пациенти със съответно леко, умерено и тежко увреждане на черния дроб в сравнение със здрави доброволци. Поради липсата на достатъчно данни не са определяни $t_{1/2}$ и съответната AUC_{inf} на налоксон. По тази причина сравненията по отношение на бионаличността на налоксон се основават на стойностите на AUC_t . Съотношенията може да бъдат повлияни от невъзможността за пълна характеристика на плазмените профили на налоксон при здрави лица.

Налоксон-3-глюкуронид

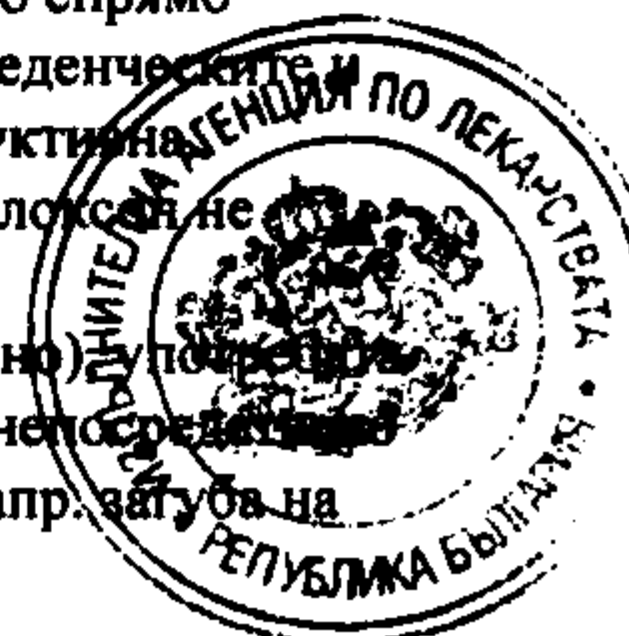
При пациенти със съответно леко, умерено или тежко бъбречно увреждане, е установено средно повишаване на AUC_{inf} на налоксон-3-глюкуронид до 220% (90% C.I.: 148, 327), 370% (90% C.I.: 249, 550) и 525% (90% C.I.: 354, 781) в сравнение със здрави доброволци. По отношение на C_{max} на налоксон-3-глюкуронид е установено средно повишаване до 148% (90% C.I.: 110, 197), 202% (90% C.I.: 151, 271) и 239% (90% C.I.: 179, 320) при пациенти със съответно леко, умерено или тежко увреждане на черния дроб в сравнение със здрави доброволци. По отношение на $t_{1/2}$ на налоксон-3-глюкуронид не били установени значителни разлики между пациентите с бъбречно увреждане и здравите лица.

Злоупотреба

За да не се увреди свойството за удължено освобождаване от таблетките, таблетките Оксикодон/Налоксон Тева не трябва да се чупят, размачкват или дъвчат, тъй като това води до бързо освобождаване на активните вещества. Освен това, при назално приложение, елиминацията на налоксон е по-бавна. Двете свойства означават, че евентуалната злоупотреба с Оксикодон/Налоксон Тева не би имала желания ефект. Интравенозното приложение на оксикодонов хидрохлорид/налоксонов хидрохлорид в съотношение 2:1 при оксикодон-зависими плъхове води до поява на симптоми на отнемане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Няма достатъчно данни от проучвания относно репродуктивната токсичност на комбинацията от оксикодон и налоксон. При проучвания с отделните компоненти приложени самостоятелно, е установено, че оксикодон, приложен в дози до 8 mg/kg телесно тегло при мъжки и женски плъхове не оказва влияние върху фертилитета и ранното ембрионално развитие, а при зайци в доза 125 mg/kg телесно тегло, не предизвиква поява на малформации. Въпреки това, при включване на зародишите на зайците в статистическата оценка, е установено свързано с използваната доза увеличаване на отклоненията в развитието (повишена честота на инциденти на 27 пресакрален прешлен, допълнителни чифтове ребра). При статистическа обработка след отпадане на отделни случаи, е установено повишаване единствено на инцидентите с 27 пресакрален прешлен и то само в групата на 125 mg/kg ниво на дозата, което предизвикало тежки фармакотоксични ефекти прибременните животни. В проучване по отношение на пери- и постнаталното развитие на плъхове F1 телесните тегла са по-ниски с 6 mg/kg/дневно при сравняване с теглото на контролните групи при дози редуциращи майчиното телесно тегло и приема на храна (NOAEL 2 mg/kg/телесно тегло). Не са установени ефекти както спрямо физическите, рефлексните и сензорните параметри, така и по отношение на поведенческите и репродуктивни показатели. При стандартните проучвания за перорална репродуктивна токсичност на налоксон е отчетено, че приложен перорално във високи дози, налоксон не притежава тератогенен и/или ембриотоксичен ефект и не оказва влияние върху перинаталното/постнаталното развитие. При много високи дози (800mg/kg/дневно) употребата на налоксон води до повишен брой на смъртни случаи сред новородени кучета непосредствено след раждането, в дози довели до значителна токсичност при плъхове майки (напр. загуба на



телесно тегло, конвулсии). При оцелелите новородени кучета обаче, не са наблюдавани ефекти по отношение на развитието или поведението.

Не са провеждани дългосрочни проучвания за карциногенност с оксикодон/налоксон в комбинация. Канцерогенността е оценена при 2-годишно проучване с орална сонда, проведено върху плъхове Sprague-Dawley. Оксикодон не повишава честотата на тумори при мъжки и женски плъхове при дози до 6 mg/kg/ден. Дозите са ограничени от свързаните с опиоидите фармакологични ефекти на оксикодон.

По отношение на налоксон, е проведено 24-месечно проучване за карциногенност при плъхове с перорален прием в дози до 100 mg/kg/дневно и 6-месечно проучване за канцерогенност при мишки TgrasH2 при дози до 200 mg/kg/ден. Резултатите от двете проучвания показват, че при тези условия, налоксон не е карциногенен.

При проведени *in vitro* проучвания е установен кластогенен потенциал на оксикодон и налоксон приложени самостоятелно. *In vivo* обаче, не са наблюдавани подобни ефекти, дори и при прилагане на токсични дози. Резултатите показват, че мутагенният риск на Оксикодон/Налоксон Тева приложен при хора в терапевтични концентрации, може да бъде изключен със сигурност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Поливинилацетат

Повидон

Натриев лаурилсулфат

Колоиден безводен силициев диоксид

Микрокристална целулоза

Магнезиев стеарат

Таблетна обвивка

Поливинилов алкохол

Титанов диоксид (E171)

Макрогол

Талк

Червен железен оксид (E172) (само за Оксикодон/Налоксон Тева 10 mg/5 mg таблетки)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Бутилки: Да се съхранява под 30°C.

Блистер: Да се съхранява под 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистер

Защитени от деца блистери от Al/PVC/PE/PVDC.



Защитени от деца перфорирани блистери с единична доза от Al/PVC/PE/PVDC.

Бутилки

Бели бутилки от полиетилен с висока плътност (HDPE) с бяла, защитена от деца запушалка от полипропилен (PP).

Видове опаковки

Блистер: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 таблетки с удължено освобождаване

Блистер с единична доза: 10x1, 14x1, 20x1, 28x1, 30x1, 50x1, 56x1, 60x1, 90x1, 98x1, 100x1
таблетки с удължено освобождаване

Бутилка: 50, 100, 200, 250 таблетки с удължено освобождаване

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Оксикодон/Налоксон Тева 10 mg/5 mg таблетки - Рег. № 20160062
Оксикодон/Налоксон Тева 20 mg/10 mg таблетки - Рег. № 20160063

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 15.02.2016 г.
Дата на последно подновяване: 08.06.2020 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

05.08.2024

