

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Оксикодон Налоксон G.L. 5 mg/2,5 mg таблетки с удължено освобождаване
Oxycodon Naloxon G.L. 5 mg/2,5 mg prolonged-release tablets

Оксикодон Налоксон G.L. 10 mg/5 mg таблетки с удължено освобождаване
Oxycodon Naloxon G.L. 10 mg/5 mg prolonged-release tablets

Оксикодон Налоксон G.L. 20 mg/10 mg таблетки с удължено освобождаване
Oxycodon Naloxon G.L. 20 mg/10 mg prolonged-release tablets

Оксикодон Налоксон G.L. 30 mg/15 mg таблетки с удължено освобождаване
Oxycodon Naloxon G.L. 30 mg/15 mg prolonged-release tablets

Оксикодон Налоксон G.L. 40 mg/20 mg таблетки с удължено освобождаване
Oxycodon Naloxon G.L. 40 mg/20 mg prolonged-release tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Оксикодон Налоксон G.L. 5 mg/2,5 mg

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 5 mg оксикодонов хидрохлорид (oxycodone hydrochloride), еквивалентен на 4,5 mg оксикодон (oxycodone) и 2,5 mg налоксонов хидрохлорид (naloxone hydrochloride) като 2,75 mg налоксонов хидрохлорид дихидрат (naloxone hydrochloride dihydrate), еквивалентен на 2,25 mg налоксон (naloxone).

Помощно вещество с известно действие: Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 39,4 mg лактоза (като монохидрат).

Оксикодон Налоксон G.L. 10 mg/5 mg

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 5,5 mg налоксонов хидрохлорид дихидрат (naloxone hydrochloride dihydrate), еквивалентен на 4,5 mg налоксон (naloxone).

Помощно вещество с известно действие: Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 50,2 mg лактоза (като монохидрат).

Оксикодон Налоксон G.L. 20 mg/10 mg

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 20 mg оксикодонов хидрохлорид (oxycodone hydrochloride), еквивалентен на 18 mg оксикодон (oxycodone) и 10 mg налоксонов хидрохлорид (naloxone hydrochloride) като 10,99 mg налоксонов хидрохлорид дихидрат (naloxone hydrochloride dihydrate), еквивалентен на 9 mg налоксон (naloxone).

Оксикодон Налоксон G.L. 30 mg/15 mg

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 30 mg оксикодонов хидрохлорид (oxycodone hydrochloride), еквивалентен на 26,9 mg оксикодон (oxycodone) и 15 mg налоксонов хидрохлорид (naloxone hydrochloride) като 16,485 mg налоксонов хидрохлорид дихидрат (naloxone hydrochloride dihydrate), еквивалентен на 13,5 mg налоксон (naloxone).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. №

Разрешение №

20172323/27/25/26/27

30-10-2017

1-39591-5



Оксикодон Налоксон G.L. 40 mg/20 mg

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 40 mg оксикодонов хидрохлорид (oxycodone hydrochloride), еквивалентен на 36 mg оксикодон (oxycodone) и 20 mg налоксонов хидрохлорид (naloxone hydrochloride) като 21,98 mg налоксонов хидрохлорид дихидрат (naloxone hydrochloride dihydrate), еквивалентен на 18 mg налоксон (naloxone).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с удължено освобождаване

Оксикодон Налоксон G.L. 5 mg/2,5 mg

Светлосини, кръгли двойно изпъкнали таблетки с удължено освобождаване, с гравирани надпис „5" от едната страна.

Диаметър: 7,5 mm

Дебелина: 3,6 mm

Оксикодон Налоксон G.L. 10 mg/5 mg

Бели до почти бели, кръгли двойно изпъкнали таблетки с удължено освобождаване, с гравирани надпис „10" от едната страна.

Диаметър: 7,5 mm

Дебелина: 3,6 mm

Оксикодон Налоксон G.L. 20 mg/10 mg

Светло-розови, кръгли двойно изпъкнали таблетки с удължено освобождаване, с гравирани надпис „20" от едната страна.

Диаметър: 6,0 mm

Дебелина: 2,9 mm

Оксикодон Налоксон G.L. 30 mg/15 mg

Кафяви, кръгли двойно изпъкнали таблетки с удължено освобождаване, с гравирани надпис „30" от едната страна.

Диаметър: 7,0 mm

Дебелина: 3,1 mm

Оксикодон Налоксон G.L. 40 mg/20 mg

Жълти, кръгли двойно изпъкнали таблетки с удължено освобождаване, с гравирани надпис „40" от едната страна.

Диаметър: 7,5 mm

Дебелина: 3,7 mm

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

За втора линия симптоматично лечение на пациенти с тежък до много тежък идиопатичен синдром на неспокойните крака (RLS), след неуспех на допаминергичната терапия.



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

Оксикодон Налоксон G.L. е показан при възрастни.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

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

Обезболяване

Аналгетичният ефект на Оксикодон Налоксон G.L. е еквивалентен на този на формите с удължено освобождаване на оксикодонов хидрохлорид.

Дозировката трябва да се определя в зависимост от силата на болката и индивидуалната чувствителност на пациента.

Възрастни

Обичайната начална доза за пациенти, които до момента не са лекувани с опиати, е 10 mg/5 mg оксикодонов хидрохлорид/налоксонов хидрохлорид, приложени през 12 часа.

При пациенти, които вече са третирани с опиати, лечението може да започне с по-високи дози Оксикодон Налоксон G.L., като се има предвид техния опит от прилагане на наркотични аналгетици,

Оксикодон Налоксон G.L. 5 mg/2,5 mg е предназначен за титриране на дозата при започване на лечение с опиати и за определяне на индивидуална доза.

Максималната дневна доза на Оксикодон Налоксон G.L. е 160 mg оксикодонов хидрохлорид и 80 mg налоксонов хидрохлорид. Максималната дневна доза е предназначена за пациенти, които вече са били лекувани със стабилна дневна доза Оксикодон Налоксон G.L. и при които се налага повишаване на дозата.

При пациенти, които се нуждаят от по-високи дози Оксикодон Налоксон G.L., трябва да се има предвид допълнително използване на оксикодонов хидрохлорид с удължено освобождаване, приложен на същите интервали от време, като се има предвид максималната дневна доза от 400 mg оксикодонов хидрохлорид с удължено освобождаване. В тези случаи, допълнителното използване на оксикодонов хидрохлорид може да влоши благоприятния ефект на налоксонов хидрохлорид по отношение на чревната функция.

При някои пациенти, които приемат Оксикодон Налоксон G.L. по определена схема, е необходимо използване на аналгетици с бързо освобождаване с оглед овладяване на болка извън контрол. Оксикодон Налоксон G.L. е с удължено освобождаване и по тази причина не е показан за овладяване на остра болка. Дозата за овладяване на болка извън контрол на „спасителния медикамент“ трябва да бъде около една шеста от еквивалентната дневна доза на оксикодонов хидрохлорид. Нуждата от допълнително помощно лечение повече от два пъти дневно обикновено е показател, че дозата на Оксикодон Налоксон G.L. трябва да се коригира. Дозата трябва да се титрира постепенно на всеки 1 - 2 дни с 5 mg/2,5 mg два пъти дневно или при необходимост с 10 mg/5 mg оксикодонов хидрохлорид/налоксонов хидрохлорид до определяне на стабилна дозировка. Целта е определяне на специфична доза за пациента, която при двукратно дневно приложение, позволява адекватно обезболяване и използване на



възможно най-малко допълнително помощно обезболяващо лечение, за необходимото време от прилагане на аналгетична терапия.

Оксикодон Налоксон G.L. 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 при някои пациенти е възможно постигане на по-добър ефект с неравномерно разпределяне на дозите. По принцип, трябва да се избира най-ниската ефективна 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.

Синдром на неспокойните крака (RLS)

Оксикодон Налоксон G.L. е показан при пациенти, страдащи от RLS от най-малко 6 месеца. Симптомите на RLS трябва да са всекидневни и по време на деня (≥ 4 дни/седмица). Оксикодон Налоксон G.L. трябва да се използва след неуспех на предишно допаминергично лечение. Неуспех на допаминергичното лечение е дефиниран като недостатъчен първоначален отговор, който с продължение на времето става незадоволителен; поява на нарастваща или нежелана толерантност, независимо от подходящите дози. В общия случай предишно лечение с поне един допаминергичен продукт би трябвало да е с продължителност 4 седмици. По-кратък период от време може да се приеме в случай на нежелана толерантност към допаминергичната терапия.

Лечението на пациенти със синдром на неспокойните крака с Оксикодон Налоксон G.L. се осъществява под наблюдението на клиницист с опит в лечението на синдрома на неспокойните крака.

Дозировката трябва да бъде съобразена с индивидуалната чувствителност на пациента.

Възрастни

Обичайната начална доза е 5 mg/2,5 mg оксикодонов хидрохлорид/налоксонов хидрохлорид, приети през 12 часа.

Препоръчва се седмично титриране на дозата в случай на необходимост от по-високи дози. Средната дневна доза в основното проучване е била 20 mg/10 mg оксикодонов хидрохлорид/налоксонов хидрохлорид. При някои пациенти биха били от полза по-високи дневни дози до максимум 60 mg/30 mg оксикодонов хидрохлорид/налоксонов хидрохлорид.

Оксикодон Налоксон G.L. се приема в определените дози два пъти дневно по едно и също време. Докато при по-голяма част от пациентите приемът на еднакви дози (една и съща доза сутрин и вечер) по фиксирана схема (на всеки 12 часа) е подходящ, при някои пациенти в зависимост от индивидуалното състояние, е възможно постигане на по-добър ефект с неравномерно разпределяне на дозите. По принцип, трябва да се избира най-ниската ефективна доза.

Продължителност на приложението

Оксикодон Налоксон G.L. не трябва да се приема по-дълго от необходимото. При необходимост от провеждане на продължително лечение е необходимо провеждане на внимателно и редовно мониториране в зависимост от вида и тежестта на заболяването, за да се прецени необходимостта от продължаване и интензивността на терапията.



Обезболяване

В случай, че повече не е показано провеждане на лечение с опиати, е разумно постепенно намаляване на дневната доза (вж. точка 4.4).

Синдром на неспокойните крака

По време на лечението с Оксикодон Налоксон G.L., най-малко на три месеца, трябва да се прави клинична оценка на пациентите. Лечението трябва да бъде продължено само, ако Оксикодон Налоксон G.L. е ефективен и ползата надвишава нежеланите реакции и евентуалните вреди за индивидуалния пациент. Преди да се продължи лечението на RLS след първата година, трябва да се обмисли въвеждането на разтоварващ режим с постепенно намаляване на Оксикодон Налоксон G.L. за период от приблизително една седмица, ако е показано продължително лечение с Оксикодон Налоксон G.L.

В случай, че повече не е показано провеждане на лечение с опиати, се препоръчва прекратяването на лечението да става като се намалява дозата за период от приблизително една седмица, за да се избегне риск от реакции на отнемане (вж. точка 4.4).

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Както при възрастните в по-млада възраст, дозата трябва да се титрира в зависимост от силата на болката или симптомите на RLS и индивидуалната чувствителност.

Пациенти с нарушена чернодробна функция

Данните от клинично проучване показват, че плазмените концентрации както на оксикодонов хидрохлорид, така и на налоксонов хидрохлорид са повишени при пациенти с увреждане на черния дроб. Концентрациите на налоксон били повишени 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 засега не е известно.

Оксикодон Налоксон G.L. трябва да се прилага внимателно при пациенти с леко чернодробно увреждане (вж. точка 4.4). Специално внимание се изисква и когато при пациенти с леко чернодробно увреждане се налага повишаване на дозата.

При пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане е противопоказано приложението на Оксикодон Налоксон G.L. (вж. точка 4.3).

Пациенти с нарушена бъбречна функция

Данните от клинично проучване показват, че плазмените концентрации както на оксикодонов хидрохлорид, така и на налоксонов хидрохлорид са повишени при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 5.2). Концентрациите на налоксон са били повишени в по-голяма степен от тези на оксикодон. Клиничното значение на относително високите стойности на налоксон при пациенти с бъбречно увреждане засега не е известно. Оксикодон Налоксон G.L. трябва да се прилага внимателно при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.4) и особено когато се обмисля повишаване на дозата.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Оксикодон Налоксон G.L. при деца под 18-годишна възраст не е установена. Няма налични данни.

Начин на приложение

За перорално приложение.

Оксикодон Налоксон G.L. се приема два пъти дневно по установена схема на дозиране. Таблетките с удължено освобождаване може да се приемат независимо от храненето, ако е достатъчно количество течности. Таблетките Оксикодон Налоксон G.L. трябва да се приемат цели и да не се разделят, чупят, дъвчат или стриват.



4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някое 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 опиати,
- умерено или тежко чернодробно увреждане.

Допълнително за синдром на неспокойните крака:

- Анамнеза за злоупотреба с опиати.

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Респираторна депресия

Потискането на дишането представлява най-големият риск при предозиране на опиати.

Оксикодон Налоксон G.L. трябва да се прилага внимателно при пациенти в старческа възраст или при немощни пациенти, пациенти с паралитичен илеус, предизвикан от опиати, пациенти с тежко увредена белодробна функция, пациенти със сънна апнея, микседем, хипотиреоидизъм, болест на Адисон (недостатъчност на надбъбречната кора), токсична психоза, холелитиаза, простатна хипертрофия, алкохолизъм, делириум тременс, панкреатит, хипотония, хипертония, предшествващи сърдечно-съдови заболявания, черепна травма (поради риска от повишено вътречерепно налягане), епилепсия или предразположение към припадъци или при пациенти, приемащи MAO инхибитори.

Препоръчва се внимание при лечение с Оксикодон Налоксон G.L. на синдром на неспокойните крака при пациенти със съществуващ синдром на сънна апнея, поради допълнителния риск от потискане на дишането. Няма данни за наличието на риск, тъй като в клиничните изпитвания пациентите със синдром на сънна апнея са били изключени.

Бъбречно или чернодробно увреждане

Оксикодон Налоксон G.L. трябва да се прилага внимателно при пациенти с леко чернодробно или бъбречно увреждане. Пациентите с тежко увреждане на черния дроб трябва да бъдат под внимателно лекарско наблюдение.

Диария

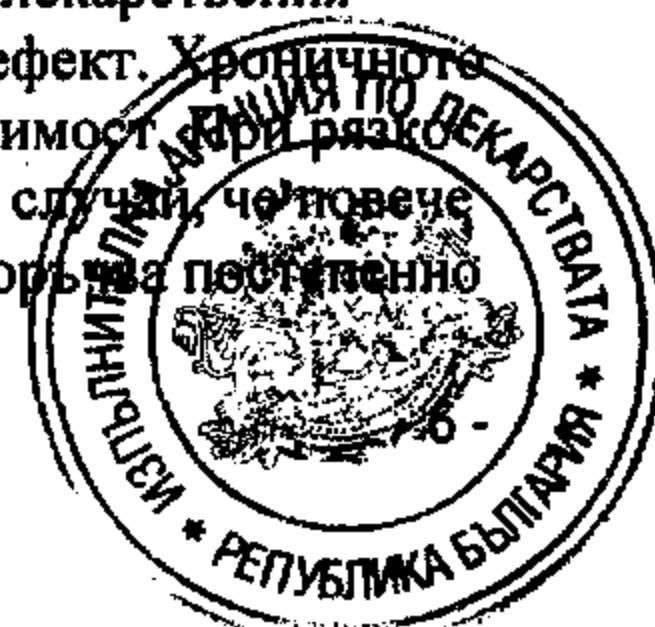
Диарията може да се приеме като евентуален ефект на налоксон.

Продължително лечение

При пациенти, които провеждат продължително лечение с опиати, преминаването на терапия с Оксикодон Налоксон G.L. може в началото да провокира поява на симптоми на отнемане. Такива пациенти може да се нуждаят от специално внимание.

Оксикодон Налоксон G.L. не е подходящ за лечение на симптоми на отнемане.

Продължителната употреба може да доведе до развитие на толерантност към лекарствения продукт, което води до употреба на по-високи дози за постигане на желания ефект. Хроничното приложение на Оксикодон Налоксон G.L. може да доведе до физическа зависимост. При рязко прекратяване на лечението, могат да се наблюдават симптоми на отнемане. В случай, че повече не е необходимо провеждане на терапия с Оксикодон Налоксон G.L., се препоръчва постепенно



намаляване на дневната доза с оглед предотвратяване появата на синдром на отнемане (вж. точка 4.2).

Няма наличен клиничен опит с Оксикодон Налоксон G.L. при продължително лечение на RLS над 1 година (вж. точка 4.2).

Психическа зависимост (пристрастяване)

Налице е потенциал за възникване на психическа зависимост (пристрастяване) към наркотичните аналгетици, вкл. към Оксикодон Налоксон G.L. Оксикодон Налоксон G.L. трябва да се използва особено внимателно при пациенти с анамнеза за злоупотреба с алкохол или лекарства. Оксикодон има профил на злоупотреба, сходен с този на други мощни опиати.

Пациенти, които са изпитвали сънливост и/или епизод на неочаквано желание за сън трябва да се въздържат от шофиране или работа с машини. В допълнение може да се обмисли намаляване на дозата или прекратяване на лечението. Поради възможни ефекти на пристрастяване се препоръчва внимателно приложение при пациенти, които приемат други седативни лекарствени продукти в комбинация с Оксикодон Налоксон G.L. (вж. точки 4.5 и 4.7).

Алкохол

При едновременната употреба на алкохол и Оксикодон Налоксон G.L., нежеланите ефекти на Оксикодон Налоксон G.L. може да се увеличат. Едновременната им употреба трябва да се избягва.

Карцином

Няма клиничен опит от използване на лекарствения продукт при пациенти с карцином, свързан с карциноматоза на перитонеума или със субилеус при карцином на храносмилателния тракт или тазовите органи в напреднал стадий. По тази причина, не се препоръчва употребата на Оксикодон Налоксон G.L. при тази популация пациенти.

Хирургия

Не се препоръчва употреба на Оксикодон Налоксон G.L. предоперативно или в първите 12-24 часа след хирургичната 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 G.L. зависи от внимателната преценка на съотношението риск-полза при всеки пациент.

Предупреждения за правилна употреба

За да не се наруши свойството за удължено освобождаване на таблетките с удължено освобождаване, те трябва да се приемат цели, да не се чупят, дъвчат или смачкват. Чупенето, дъвченето или смачкването на таблетките с удължено освобождаване води до по-бързо освобождаване на активното вещество и абсорбция на потенциално фатална доза оксикодон (вж. точка 4.9).

Злоупотреба

Всяка злоупотреба с Оксикодон Налоксон G.L. от наркомани е крайно обезкуражаваща. При парентерална, интраназална или перорална злоупотреба от лица зависими от наркотични аналгетици, като хероин, морфин или метадон, се очаква Оксикодон Налоксон G.L. да предизвика поява на изразени симптоми на отнемане поради свойствата на опиатния рецепторен антагонист налоксон или да усилви проявените вече симптоми на отнемане (вж. точка 4.9).

Оксикодон Налоксон G.L. се състои от двойно-полимерна матрица, предназначена единствено за перорална употреба. При злоупотреба с парентерално инжектиране помощните вещества на таблетките с удължено освобождаване (особено талк) може да предизвикат некроза на тъканите.



на мястото на приложение, грануломи на белите дробове или други сериозни, потенциално фатални нежелани ефекти.

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

Допинг

Употребата на Оксикодон Налоксон G.L. може да доведе до положителни резултати при допингов контрол. Употребата на Оксикодон Налоксон G.L. като допинг може да бъде опасно за здравето.

Оксикодон Налоксон G.L. 5 mg/2,5 mg и Оксикодон Налоксон G.L. 10 mg/5 mg

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат това лекарство.

Педиатрична популация

Не са провеждани клинични изпитвания по отношение на безопасността и ефикасността на Оксикодон Налоксон G.L. при деца и юноши под 18 години. По тази причина, не се препоръчва употребата на Оксикодон Налоксон G.L. при деца под 18-годишна възраст.

4.4 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Депресантите на централната нервна система (напр. други опиати, седативни медикаменти, хипнотици, антидепресанти, фенотиазини, невралептици, антихистаминови лекарствени средства и антиеметици) могат да усилят потискащия ефект на Оксикодон Налоксон G.L. върху ЦНС (напр. потискане на дишането).

Алкохолът може да засили фармакодинамичните ефекти на Оксикодон Налоксон G.L. Едновременната им употреба трябва да се избягва.

Отбелязани са клинично значими промени и в двете направления на Международното Нормализирано Съотношение (INR или бърза вълна), 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 метаболизма може да бъде индуцирана или потисната от различни, едновременно приемани, лекарства или диетични елементи. Може да се наложи съответна корекция на дозата Оксикодон Налоксон G.L.

CYP3A4 инхибиторите, като макролидни антибиотици (напр. кларитромицин, еритромицин, телитромицин), азолни противогъбични средства (напр. кетоназол, вориконазол, итраконазол, позаконазол), протеазни инхибитори (напр. ритонавир, индинавир, нелфинавир, саквинавир), циметидин и сок от грейпфрут, могат да доведат до намален клирънс на оксикодон, което може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на оксикодон. Може да се наложи намаляване на дозата Оксикодон Налоксон G.L. и последващо ретитриране.

CYP3A4 индукторите, като рифампицин, карбамазепин, фенитоин и жълт кантарион могат да индуцират метаболизма на оксикодон и да повишат клирънса на лекарството, в резултат на което 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 симптомите.

Теоретично лекарствените продукти, които инхибират дейността 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 няма и никакво влияние върху фармакодинамичните ефекти на оксикодон.

Проведените *in vitro* проучвания по отношение на метаболизма не дават основание да се очаква клинично значимо взаимодействие между оксикодон и налоксон. Сходството в клинично значимите взаимодействия между парацетамол, ацетилсалицилова киселина и налтрексон и 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 G.L. при бременни жени и по време на раждане. Ограничените данни за употреба на оксикодон по време на бременност при хора не показват повишен риск от вродени аномалии. По отношение на налоксон са налице недостатъчни клинични данни за употреба по време на бременност. Относително малък брой жени са излагани системно на ефектите на налоксон след употреба на Оксикодон Налоксон G.L. (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 на новороденото.

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

Кърмене

Оксикодон се излъчва 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 излъчва в майчиното мляко. Въпреки това, след употреба на Оксикодон Налоксон G.L., са установени много ниски нива на налоксон в майчиното мляко (вж. точка 5.2).

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

По време на лечението с Оксикодон Налоксон G.L. трябва да се преустанови кърменето.

Фертилитет

Не са налични данни относно фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Оксикодон Налоксон G.L. има умерено влияние върху способността за шофиране или работа с машини. Това се отнася особено при започване на лечение с Оксикодон Налоксон G.L., след увеличаване на дозата или редуване на продукти, и в случай на комбинация на Оксикодон Налоксон G.L. 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 да работят с машини.

Пациенти, лекувани с Оксикодон Налоксон G.L. и показващи признаци на сънливост или епизоди на внезапно заспиване, трябва да бъдат информирани да се въздържат от шофиране или от дейности, при които нарушеното състояние на будност може да постави тях или



околните в състояние на риск от сериозна травма или смърт (напр. работа с машини) докато тези повтарящи се епизоди и сънливост не отзвучат (вж. точки 4.4 и 4.5).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Въз основа на тяхната честота, нежеланите лекарствени 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 в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Нежелани лекарствени реакции при лечение на болка

Системно-органен клас	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, обърканост, депресия, нервност, безпокойство		Еуфорично настроение, халюцинации, кошмари
Нарушения на нервната система	Замаяност, главоболие, сънливост	Припадъци ¹ , нарушения на вниманието, говорни нарушения, синкоп, тремор		Парестезии, седация
Нарушения на очите		Нарушения на зрението		
Нарушения на ухото и лабиринта	Световъртеж			
Сърдечни нарушения		Ангина пекторис ² , палпитации	Тахикардия	
Съдови нарушения	Горещи вълни	Понижено кръвно налягане, повишено кръвно налягане		
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Диспнея, ринорея, кашлица	Прозяване	



Стомашно-чревни нарушения	Болки в корема, констипация, диария, сухота в устата, диспепсия, повръщане, гадене, флатуленция	Раздуване на корема	Увреждане на зъбите	Оригване
Хепатобилиарни нарушения		Повишаване на стойностите на чернодробните ензими, жлъчни колики		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Пруритус, кожни реакции, хиперхидроза			
Нарушения на мускуло-скелетната система и съединителната тъкан		Мускулни спазми, мускулни потрепвания, миалгия		
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Микционни смущения		Ретенция на урината
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата				Еректилна дисфункция
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астенични състояния, умора	Болка в гръдния кош, втрисане, синдром на отнемане, неразположение, болка, периферни отоци		
Изследвания		Намаляване на телесното тегло	Увеличаване на телесното тегло	
Наранявания, отравяния и усложнения в резултат на интервенции		Инцидентни наранявания		

¹ особено при пациенти с епилептични нарушения или предразположени към припадъци

² особено при пациенти с анамнеза за заболяване на коронарните артерии

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

Оксикодонов хидрохлорид, във връзка с неговите фармакологични свойства, може да предизвика потискане на дишането, миоза, бронхоспазъм и спазъм на гладката мускулатура, както и потискане на кашличния рефлекс.



Системно-органен клас	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), намалено либидо, лекарствена зависимост		
Нарушения на нервната система		Нарушения на вниманието, мигрена, дисгеузия, хипертонус (повишен мускулен тонус), неволеви мускулни контракции, хипоестезия, нарушения на координацията		
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 от венците	
Хепатобилиарни нарушения				Холестаза
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Сухота на кожата	Уртикария	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Дизурия			
Нарушения на възпроизводителната				



<i>система и гърдата</i>				
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>		Отоци, жажда, толерантност към лекарството		

Нежелани лекарствени реакции при лечение на синдром на неспокойните крака

Списъкът по-долу представя нежелани лекарствени реакции, наблюдавани при оксикодонов хидрохлорид/ налоксонов хидрохлорид в 12-седмично, рандомизирано, плацебо контролирано клинично проучване, обхващащо 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 с оксикодонов хидрохлорид/ налоксонов хидрохлорид при болка и ненаблюдавани в популацията на RLS в проучването са добавени с неизвестна честота.

Системно-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота
<i>Нарушения на имунната система</i>				Свръхчувствителност
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>		Намален апетит или загуба на апетит		
<i>Психични нарушения</i>		Безсъние, депресия	Понижено либидо, пристъпи на внезапно заспиване	Абнормно мислене, тревожност, объркваност, нервност, безпокойство, еуфорично настроение, халюцинации, кошмари
<i>Нарушения на нервната система</i>	Главоболие, сънливост	Замаяност, нарушения на вниманието, тремор, парестезии	Дисгеузия	Припадъци ¹ , седация, говорни нарушения, синкоп
<i>Нарушения на очите</i>		Нарушения на зрението		
<i>Нарушения на ухото и лабиринта</i>		Световъртеж		
<i>Сърдечни нарушения</i>				Ангина пекторис ² , палпитации, тахикардия
<i>Съдови нарушения</i>		Горещи вълни, понижено кръвно налягане, повишено кръвно налягане		



Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			Диспнея	Кашлица, ринорея, потискане на дишането, прозяване
Стомашно-чревни нарушения	Констипация, гадене	Болки в корема, сухота в устата, повръщане	Флатуленция	Раздуване на корема диария, диспепсия, оригване, увреждане на зъбите
Хепатобилиарни нарушения		Повишаване на стойностите на чернодробните ензими ³		Жлъчни колики
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Хиперхидроза	Пруритус, кожни реакции		
Нарушения на мускуло-скелетната система и съединителната тъкан				Мускулни спазми, мускулни потрепвания, миалгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища				Микционни смущения, ретенция на урината
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата				Еректилна дисфункция
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора	Болка в гръдния кош, втрисане, жажда, болка	Синдром на отнемане, периферни отоци	Неразположение
Изследвания				Намаляване на телесното тегло, увеличаване на телесното тегло
Наранявания, отравяния и усложнения в резултат на интервенции			Инцидентни наранявания	

¹ особено при пациенти с епилептични нарушения или предразположени към припадъци

² особено при пациенти с анамнеза за заболяване на коронарните артерии

³повишена аланин-аминотрансфераза, повишена гама-глутамилтрансфераза

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да се 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. „Дамаскино“ № 8, 1303 София, тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg.



4.9 Предозиране

Симптоми на интоксикация

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

Симптомите на предозиране с оксикодон включват миоза, респираторна депресия, сомнолентност, прогресираща до ступор, намален тонус на скелетната мускулатура, 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.

Малко вероятна е поява на симптоми на интоксикация вследствие самостоятелно приложение на налоксон.

Лечение на интоксикацията

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

Клиничните симптоми, свидетелстващи за интоксикация с оксикодон може да бъдат третирани с прилагане на опиатни антагонисти (напр. налоксон хидрохлорид 0,4-2 mg интравенозно). В зависимост от клиничната картина, при необходимост дозата трябва да се повтаря през 2-3 минути. Може да се направи интравенозна инфузия на 2 mg налоксон хидрохлорид в 500 ml 0,9% разтвор на натриев хлорид или глюкоза 50 mg/ml (5%) (съответстващ на 0,004 mg/ml налоксон). Скоростта на инфузията трябва да бъде съобразена с предшестващата еднократна доза и с повлияването на пациента.

Може да се има предвид стомашна промивка.

При необходимост, за овладяване на съпътстващия циркулаторен колапс трябва да се предприемат съответните поддържащи мерки (апаратно дишане, подаване на кислород, прилагане на вазопресори и вливания на течности). 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: Аналгетици; Опиати; Природни опиєви алкалоиди
АТС код: N02AA55

Механизъм на действие

Оксикодон и налоксон имат афинитет към капа-, мю- и делта- опиатните рецептори в мозъка, гръбначния мозък и периферните органи (напр. червата). Оксикодон действа като опиатен агонист върху тези рецептори и се свързва с ендогенните опиатни рецептори в ЦНС. Обратно, налоксон е чист антагонист с действие върху всички опиатни 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. Поради локалния конкурентен антагонизъм спрямо опиатните рецептори, при крето в



червата ефектът на оксикодон е повлиян от налоксон, последният намалява характерните за лечението с опиати чревни функционални разстройства.

Клинична ефикасност и безопасност

Опиатите могат да окажат влияние върху оста хипоталамус-хипофиза-надбъбречни или половите жлези. Между наблюдаваните промени са повишаване на нивата на пролактин и намаляване на тези на кортизол и тестостерон в серума. Тези хормонални промени може да бъдат съпроводени с клинични прояви.

При предклиничните проучвания са установени различни ефекти на естествените опиати върху имунната система. Клиничното значение на тези прояви не е известно. Не е известно дали оксикодон, полусинтетичен опиат има подобен ефект върху имунната система като естествените опиати.

Обезболяване

При проведено 12-седмично, двойно сляпо проучване на две паралелни групи с 322 пациенти с дължаща се на опиати констипация, третирана с оксикодонов хидрохлорид/ налоксон 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 била значително по-малка при групата третирана с оксикодон-налоксон, в сравнение с пациентите приемали само оксикодон (31% спрямо 55%, респективно $p < 0,0001$). Подобни са резултатите и от проучване върху 265 не-карциномни пациенти, при които са сравнени резултатите от приложени еднакви дневни дози от 60 mg/30 mg до 80 mg/40 mg оксикодонов хидрохлорид/ налоксон хидрохлорид с монотерапията с оксикодонов хидрохлорид в същата доза.

Синдром на неспокойните крака

При 12-седмично двойно сляпо проучване за ефикасност, 150 пациенти с тежък до много тежък идиопатичен синдром на неспокойните крака при рандомизиране са лекувани с оксикодонов хидрохлорид/ налоксон хидрохлорид. Тежък синдром е дефиниран като IRLS скор между 21 и 30, а много тежък като скор между 31 и 40.

Пациентите показват клинично значимо и статистически значително подобрение в средния IRLS скор в сравнение с плацебо по време на целия период на лечение с намаление в средния IRLS скор от 5,9 точки в сравнение с плацебо на седмица 12 (предполагайки ефект сходен до този при завършилите лечение с плацебо за пациентите напуснали проучването представящи много консервативен подход). Начало на ефикасността е демонстрирано още от първата седмица на лечението. Сходни резултати са показани за подобряване на тежестта на RLS симптомите (измерено чрез RLS-6-Оценъчна скала), в качеството на живот измерено чрез Въпросник Качество на живот-RLS, в качеството на съня (измерено чрез Скала на съня MOC) и за съотношението на резултатите по международната IRLS оценъчна скала. При някои от участниците няма потвърден случай за влошаване по време на проучването.

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 съединения. Нороксикодон, оксиморфон и нороксиморфон се образуват посредством Р450 цитохромната система. Хинидин намалява образуването на оксиморфон в организма без това да окаже значимо влияние върху фармакодинамиката на оксикодон. Метаболитите имат незначителен принос към общия фармакодинамичен ефект.

Елиминация

Оксикодон и неговите метаболити се излъчват както в урината, така и в изпражненията.

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 интрамускулното инжектиране има по-дълъг ефект в сравнение с интравенозното. Метаболизира се в черния дроб и се излъчва с урината. Основните метаболити са налоксон глюкуронид, 6β-налоксол и неговият глюкуронид.

Комбинация от оксикодонов хидрохлорид/ налоксонов хидрохлорид

Връзки фармакокинетика-фармакодинамика

Фармакокинетичната характеристика на оксикодон в оксикодонов хидрохлорид/ налоксонов хидрохлорид таблетки с удължено освобождаване е еднаква с тази на оксикодонов хидрохлорид в таблетките с удължено освобождаване, приложени заедно с налоксонов хидрохлорид таблетки с удължено освобождаване.

Всички дозировки на Оксикодон Налоксон G.L. са взаимнозаменяеми.

След перорално приложение на Оксикодон Налоксон G.L. 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 заместител се използва налоксон-3-глюкуронат, 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 ограничен прием на храна. Преценено е, че това няма клинично значение, тъй като Оксикодон Налоксон G.L. таблетки с удължено освобождаване може да се приемат със или без храна (вж. точка 4.2).

При проведени *in vitro* проучвания било установено, че клинично значими взаимодействия с оксикодонов хидрохлорид/ налоксонов хидрохлорид са малко вероятни.

Пациенти в старческа възраст

Оксикодон



При пациенти в старческа възраст било 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 било установено средно повишаване до 114% (90% C.I: 102, 127). По отношение на C_{min} на оксикодон било установено средно повишаване до 128% (90% C.I: 107,152).

Налоксон

При пациенти в старческа възраст било 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 било установено средно повишаване до 173% (90% C.I: 107,280). По отношение на C_{min} , на налоксон било установено средно повишаване до 317% (90% C.I: 142, 708).

Налоксон-3-глюкуронид

При пациенти в старческа възраст било 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 било установено средно повишаване до 127% (90% C.I.: 112, 144). По отношение на C_{min} на налоксон-3-глюкуронид било установено средно повишаване до 125% (90% C.I: 105,148).

Пациенти с увредена чернодробна функция

Оксикодон

При пациенти с леко, умерено или тежко увреждане на черния дроб, било установено средно повишаване на AUC_{INF} на оксикодон 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 било 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 с леко, умерено или тежко увреждане на черния дроб в сравнение със здрави доброволци. По отношение на $t_{1/2z}$ на оксикодон било 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 с леко, умерено или тежко увреждане на черния дроб в сравнение със здрави доброволци.

Налоксон

При пациенти с леко, умерено или тежко увреждане на черния дроб, било установено повишаване на AUC_T на налоксон до 411% (90% C.I: 152,1112), 11518% (90% и 10666% (90% C.I.: 3944,28847) в сравнение със здрави доброволци. По отношение на C_{max} на налоксон било установено средно повишаване до 193% (90% C.I.: 115, 324), (90% C.I. 3148, 8896) и 5252% (90% C.I.: 3124, 8830) при пациенти с леко, умерено или тежко увреждане на черния дроб в сравнение със здрави доброволци. Поради недостатъчен 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 с леко, умерено или тежко увреждане на черния дроб, било 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 с леко, умерено или 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 с леко, умерено или тежко увреждане на черния дроб в сравнение със здрави доброволци.



Пациенти с увредена бъбречна функция

Оксикодон

При пациенти с леко, умерено или тежко бъбречно увреждане, било 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 било 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 с леко, умерено или тежко бъбречно увреждане в сравнение със здрави доброволци. По отношение на $t_{1/2z}$ на оксикодон било установено средно повишаване до 149%, 123% и 142% при пациенти с леко, умерено или тежко бъбречно увреждане в сравнение със здрави доброволци.

Налоксон

При пациенти с леко, умерено или тежко бъбречно увреждане, било 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 с леко, умерено или тежко увреждане на черния дроб в сравнение със здрави доброволци. Поради недостатъчен обем данни не са определяни $t_{1/2z}$ и съответстващата 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 с леко, умерено или тежко бъбречно увреждане, било 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 било 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 с леко, умерено или тежко увреждане на черния дроб в сравнение със здрави доброволци. По отношение на $t_{1/2z}$ на налоксон-3-глюкуронид не били установени значителни разлики между пациенти с бъбречно увреждане и здрави лица.

Злоупотреба

За да бъде избегнато увреждане на свойствата на таблетките с удължено освобождаване, таблетките Оксикодон Налоксон G.L. не трябва да се чупят, смачкват 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 G.L. не би имала желания ефект. Интравенозното приложение на оксикодонов хидрохлорид/ налоксонов хидрохлорид в съотношение 2:1 при оксикодон-зависими плъхове, е довело до поява на симптоми на отнемане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Няма достатъчно данни по отношение на репродуктивната токсичност на комбинацията на оксикодон с налоксон.

При проучвания по отношение на 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 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 вариациите в развитието (повишена честота на инциденти от 27 случая с пресакрални прешлени, допълнителни чифтове ребра). При статистическа обработка след отпадане на отделни случаи, е установено повишаване на честотата единствено на 27-те случая с пресакрални прешлени и то само в групата третирана със 125 mg/kg, ниво на дозата, което предизвикало тежки фармакотоксични ефекти при бременните животни. В проучване по отношение на пери- и постнаталното развитие при плъхове, F1 телесните тегла са били 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. В много високи дози (800 mg/kg/дневно), употребата на налоксон е довела до повишен брой на смъртни случаи сред новородени кучета непосредствено след раждането при прилагане на дози, водещи до значителна токсичност при плъхове майки (напр. загуба на телесно тегло, конвулсии). При оцелелите новородени кучета обаче, не били наблюдавани ефекти по отношение на развитието или поведението.

Не са провеждани дългосрочни проучвания за карциногенност с оксикодон/налоксон в комбинация или с оксикодон, приложен самостоятелно. По отношение на налоксон, е проведено 24-месечно проучване за карциногенност при плъхове с перорален прием на налоксон в дози до 100 mg/kg/дневно. Резултатите 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 G.L., приложен при хора в терапевтични концентрации, може да бъде изключен със сигурност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Поливинил ацетат

Поливидон К 30

Натриев лаурилсулфат

Силициев диоксид

Микрокристална целулоза

Лактоза монохидрат (Оксикодон Налоксон G.L. 5 mg/2,5 mg и 10 mg/5 mg)

Колоиден безводен силициев диоксид

Магнезиев стеарат

Таблетна обвивка

Поливинилов алкохол, частично хидролизиран

Макрогол 3350

Титанов диоксид (E 171)

Талк

Брилянтно синьо FCF (E133) (Оксикодон Налоксон G.L. 5 mg/2,5 mg)

Железен оксид червен (E 172) (Оксикодон Налоксон G.L. 20 mg/10 mg; Оксикодон Налоксон G.L. 30 mg/15 mg)

Железен оксид жълт (E 172) (Оксикодон Налоксон G.L. 30 mg/15 mg; Оксикодон Налоксон G.L. 40 mg/20 mg)



Железен оксид черен (E 172) (Оксикодон Налоксон G.L. 30 mg/15 mg)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

18 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Защитени от деца блистери от PVC/PVdC//Al:

7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 таблетки с удължено освобождаване

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваната част от лекарствения продукт или отпадъчните материали трябва да се изхвърлят в съответствие с националните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

G. L. Pharma GmbH
Schlossplatz 1
8502 Lannach
Австрия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

08/2017

