

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Оксикодон Налоксон Сандоз 5 mg/2,5 mg таблетки с удължено освобождаване
Оксикодон Налоксон Сандоз 10 mg/5 mg таблетки с удължено освобождаване
Оксикодон Налоксон Сандоз 20 mg/10 mg таблетки с удължено освобождаване
Оксикодон Налоксон Сандоз 40 mg/20 mg таблетки с удължено освобождаване

Oxycodone Naloxone Sandoz 5 mg/2.5 mg prolonged-release tablets

Oxycodone Naloxone Sandoz 10 mg/5 mg prolonged-release tablets

Oxycodone Naloxone Sandoz 20 mg/10 mg prolonged-release tablets

Oxycodone Naloxone Sandoz 40 mg/20 mg prolonged-release tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Оксикодон Налоксон Сандоз 5 mg/2,5 mg

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 5 mg оксикодонов хидрохлорид (*oxycodone hydrochloride*) (еквивалентен на 4,5 mg оксикодон) и 2,5 mg налоксонов хидрохлорид (*naloxone hydrochloride*) (като 2,74 mg налоксонов хидрохлорид дихидрат, еквивалентен на 2,25 mg налоксон).

Оксикодон Налоксон Сандоз 10 mg/5 mg

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

Оксикодон Налоксон Сандоз 20 mg/10 mg

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

Оксикодон Налоксон Сандоз 40 mg/20 mg

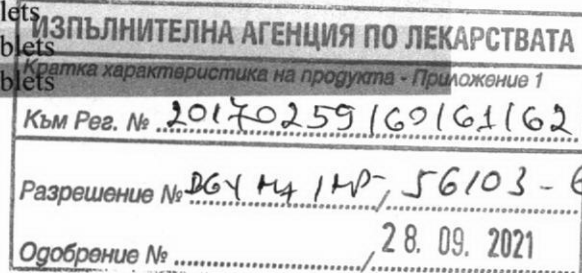
Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 40 mg оксикодонов хидрохлорид (*oxycodone hydrochloride*) (еквивалентен на 36 mg оксикодон) и 20 mg налоксонов хидрохлорид (*naloxone hydrochloride*) (като 21,8 mg налоксонов хидрохлорид дихидрат, еквивалентен на 18 mg налоксон).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с удължено освобождаване

Оксикодон Налоксон Сандоз 5 mg/2,5 mg



Бяла, кръгла, двойноизпъкнала таблетка с удължено освобождаване, с диаметър 4,7 mm и дебелина 2,9 – 3,9 mm.

Оксикодон Налоксон Сандоз 10 mg/5 mg

Розова, продълговата, двойноизпъкнала таблетка с удължено освобождаване, с делителна черта от двете страни, с дължина 10,2 mm, ширина 4,7 mm и дебелина 3,0 – 4,0 mm. Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

Оксикодон Налоксон Сандоз 20 mg/10 mg

Бяла, продълговата, двойноизпъкнала таблетка с удължено освобождаване, с делителна черта от двете страни, с дължина 11,2 mm, ширина 5,2 mm и дебелина 3,3 – 4,3 mm. Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

Оксикодон Налоксон Сандоз 40 mg/20 mg

Розова, продълговата, двойноизпъкнала таблетка с удължено освобождаване, с делителна черта от двете страни, с дължина 14,2 mm, ширина 6,7 mm и дебелина 3,6 – 4,6 mm. 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.

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

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

Оксикодон Налоксон Сандоз е показан при възрастни.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Обезболяване

Аналгетичният ефект на Оксикодон Налоксон Сандоз 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. При отсъствие на друго предписание, Оксикодон Налоксон Сандоз трябва да се прилага по следния начин:

Възрастни

Обичайната начална доза при пациенти без предходно лечение с опиати е 10 mg/5 mg оксикодонов хидрохлорид/налуксонов хидрохлорид, прилагана през 12 часа.



При пациенти, които вече са приемали лечение с опиати, лечението може да започне с по-високи дози Оксикодон Налоксон Сандоз, като се има предвид техният опит от прилагане на наркотични аналгетици.

Оксикодон Налоксон Сандоз 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 Сандоз е 160 mg оксикодонов хидрохлорид и 80 mg налоксонов хидрохлорид. Максималната дневна доза е предназначена за пациенти, които преди това са били поддържани със стабилна дневна доза и за които се е появила необходимост от повишаване на дозата. Ако се обмисля повишаване на дозата, трябва да се обърне специално внимание на пациенти с нарушена бъбречна функция и пациенти с леко чернодробно увреждане. При пациенти, които се нуждаят от по-високи дози, трябва да се обмисли допълнително използване на оксикодонов хидрохлорид с удължено освобождаване, прилаган 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.

Може да се очаква влошаване на чревната функция след като напълно се преустанови лечението с оксикодон/налоксон с последващо преминаване към терапия с друг наркотичен аналгетик.

При някои пациенти, които приемат тези таблетки с удължено освобождаване по определена схема, е необходимо използване на аналгетици с бързо освобождаване с оглед овладяване на внезапна болка. Оксикодон Налоксон Сандоз е с удължено освобождаване и по тази причина не е показан за овладяване на остра болка. Дозата за овладяване на внезапна болка на "спасителното лекарство" трябва да бъде около една шеста от еквивалентната дневна доза на оксикодонов хидрохлорид. Нуждата от допълнително „спешно“ лечение повече от два пъти дневно обикновено е показател, че дозата на Оксикодон Налоксон Сандоз трябва да се коригира. Дозата трябва да се титрира постепенно на всеки 1-2 дни със стъпки от 5 mg/2,5 mg два пъти дневно или при необходимост - с 10 mg/5 mg оксикодонов хидрохлорид/налоксонов хидрохлорид, до достигане на стабилна дозировка. Целта е определяне на индивидуална доза за пациента, която при двукратно дневно приложение, позволява адекватно обезболяване и използване на възможно най-малко допълнително „спешно“ обезболяващо лечение за времето, през което е необходимо прилагане на аналгетична терапия.

Оксикодон Налоксон Сандоз 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, в зависимост от индивидуалния отговор, 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 употреба на по-високи дози.

В случай на дози, чието приложение не е възможно или удобно, се предлагат други концентрации на лекарствения продукт.



Синдром на неспокойните крака (СНК)

Оксикодон Налоксон Сандоз е показан при пациенти, страдащи от СНК от най-малко 6 месеца. Симптомите на СНК трябва да са ежедневни и по време на деня (в продължение на най-малко 4 дни от седмицата). Оксикодон Налоксон Сандоз трябва да се използва след неуспех на предишно допаминергично лечение. Неуспех на допаминергичното лечение е дефиниран като недостатъчен първоначален отговор, 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.

Дозировката трябва да бъде съобразена с индивидуалната чувствителност на пациента.

Лечението на пациента със синдром на неспокойните крака с оксикодон/налоксон се осъществява под наблюдението на специалист по болнично лечение с опит в управлението на синдрома на неспокойните крака.

При отсъствие на друго предписание, Оксикодон Налоксон Сандоз се прилага както следва:

Възрастни

Обичайната начална доза е 5 mg/2,5 mg оксикодонов хидрохлорид/налоксонов хидрохлорид, приемана 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 най-много 60 mg/30 mg оксикодонов хидрохлорид/налоксонов хидрохлорид.

Оксикодон Налоксон Сандоз 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 подходяща, 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.

В случай на дози, чието приложение не е възможно или удобно, се предлагат други концентрации на лекарствения продукт.

Обезболяване/синдром на неспокойните крака

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 СНК 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 са 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 трябва да се прилага внимателно при пациенти с леко чернодробно увреждане (вж. точка 4.4). При пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане е противопоказана употребата на Оксикодон Налоксон Сандоз (вж. точка 4.3).

Пациенти с нарушена бъбречна функция

Данните от клинично проучване показват, че плазмените концентрации както на оксикодон, така и налоксон 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 трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Оксикодон Налоксон Сандоз при деца под 18-годишна възраст не са установени. Няма налични данни.

Продължителност на приложението

Оксикодон Налоксон Сандоз не трябва да се приема по-дълго отколкото е категорично необходимо. При нужда от провеждане на продължително лечение необходимо е 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, препоръчително е постепенно намаляване на дневната доза (вж. точка 4.4).

Синдром на неспокойните крака

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

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

Начин на приложение

Перорално приложение.

Тези таблетки с удължено освобождаване се приемат два пъти дневно по установена схема на дозиране.

Таблетките с удължено освобождаване може да се приемат със или без храна.

Оксикодон Налоксон Сандоз 5 mg/2,5 mg



Оксикодон Налоксон Сандоз таблетки трябва да се приемат цели, с достатъчно количество течност, и не трябва да се разделят, чупят, дъвчат или смачкват (вж. точка 4.4).

Оксикодон Налоксон Сандоз 10 mg/5 mg

Оксикодон Налоксон Сандоз 20 mg/10 mg

Оксикодон Налоксон Сандоз 40 mg/20 mg

Таблетката може да бъде разделена на две равни дози. Оксикодон Налоксон Сандоз таблетки трябва да се приемат с достатъчно количество течност, без да се чупят, дъвчат или смачкват (вж. точка 4.4).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени 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 до тежко чернодробно увреждане

Допълнително при синдром на неспокойните крака:

- анамнеза за злоупотреба с опиати

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Респираторна депресия

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

Оксикодон/налоксон 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. Необходимо е повишено внимание при пациенти, приемащи MAO инхибитори или лекарства, потискащи ЦНС.

Рискове при едновременна употреба на седативни средства като бензодиазепини или подобни лекарствени продукти

Едновременната употреба на оксикодон/налоксон и седативни лекарствени продукти като бензодиазепини или свързани лекарствени продукти, може да доведе до седация, потискане на дишането, кома и смърт. Поради тези рискове, едновременното предписване с такива седиращи лекарствени продукти трябва да бъде използвано само за случаи на пациенти, при които алтернативни терапевтични варианти не са възможни. Ако се вземе решение да се предпише оксикодон/налоксон едновременно със седативни лекарствени продукти, трябва да се използва най-ниската ефективна доза и продължителността на лечението трябва да е колкото е възможно най-кратка.



Пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани за признаци и симптоми на потискане на дишането и седация. В тази връзка, силно се препоръчва на пациентите и обгрижващите лица да бъдат изяснени тези симптоми (виж т.4.5).

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

Чернодробно или бъбречно увреждане

Оксикодон/налоксон трябва също да се прилага в повишено внимание при пациенти с леко чернодробно или бъбречно увреждане. Пациентите с тежко бъбречно увреждане 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 може в началото да провокира поява на симптоми на отнемане. Такива пациенти може да се нуждаят от специално внимание.

Оксикодон Налоксон Сандоз 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 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, 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 при продължително лечение на СНК над 1 година (вж. точка 4.2).

Психическа зависимост (пристрастяване)

Налице е потенциал за възникване на психическа зависимост (пристрастяване) към наркотичните аналгетици, включително оксикодон/налоксон. Оксикодон/налоксон 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.

Оксикодон Налоксон Сандоз 5 mg/2,5 mg

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

Оксикодон Налоксон Сандоз 10 mg/5 mg



Оксикодон Налоксон Сандоз 20 mg/10 mg

Оксикодон Налоксон Сандоз 40 mg/20 mg

Таблетката може да бъде разделена на равни дози. Въпреки това, за да не се наруши свойството за удължено освобождаване на таблетките с удължено освобождаване, те не трябва допълнително да се чупят, дъвчат или смачкват. Чупенето, дъвченето или стриването на таблетките с удължено освобождаване води до по-бързо освобождаване на активните вещества и абсорбция на потенциално фатална доза оксикодон (вж. точка 4.9).

Празна матрица (таблетки) може да се види в изпразненията.

Пациенти, които са изпитвали сънливост и/или епизод на неочаквано желание за сън трябва да се въздържат от шофиране или работа с машини. Освен това, може да се обмисли намаляване на дозата или прекратяване на лечението. Поради възможни допълнителни ефекти се препоръчва внимателно приложение при пациенти, които приемат други седативни средства в комбинация с оксикодон/налоксон (вж. точки 4.5 и 4.7).

Алкохол

Едновременната употреба на алкохол и Оксикодон Налоксон Сандоз може да увеличи нежеланите реакции на Оксикодон Налоксон Сандоз; едновременната употреба трябва да се избягва.

Педиатрична популация

Не са провеждани клинични проучвания по отношение на безопасността и ефикасността от употребата на оксикодон/налоксон при деца и юноши под 18-годишна възраст. По тази причина не се препоръчва прилагането им при деца и юноши под 18 години.

Рак

Няма клиничен опит при пациенти с карцином, свързан с карциноматоза на перитонеума или със субелиус при карцином на храносмилателния тракт или тазовите органи в напреднал стадий. Поради това не се препоръчва употребата на оксикодон/налоксон при тази популация.

Хирургия

Не се препоръчва употребата на оксикодон/налоксон предоперативно или в първите 12-24 часа след хирургична 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 зависи от внимателната преценка на съотношението риск-полза при всеки пациент.

Злоупотреба

Злоупотреба с Оксикодон Налоксон Сандоз от страна на наркозависими лица е крайно нежелателна.

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

Тези таблетки са предназначени само за перорално приложение. 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.

Ендокринна система

Опиатите като оксикодон 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.

Допинг

Атлетите трябва да знаят, че това лекарство може да даде положителна реакция при „анти-допингови“ тестове. Употребата на Оксикодон Налоксон Сандоз като допинг може да бъде опасно за здравето.

Оксикодон Налоксон Сандоз съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) в една таблетка с удължено освобождаване, което означава, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Седативните лекарствени продукти като бензодиазепини или подобни лекарствени продукти: Едновременната употреба на опиоиди със седативни лекарствени продукти като бензодиазепини или подобни лекарствени продукти увеличава риска от седиране, потискане на дишането, кома и смърт, поради допълнителния потискащ ефект върху ЦНС. Дозата и продължителността на едновременната употреба трябва да бъдат ограничени (виж т.4.4.).

Вещества, които потискат ЦНС включват, без да се ограничават само до: други опиати, анксиолитици, хипнотици, седативни средства (включително бензодиазепини), антидепресанти, антипсихотици, антихистаминови лекарствени средства и антиеметици.

Алкохолът може да засили фармакодинамичните ефекти на Оксикодон Налоксон Сандоз; едновременната им употреба трябва да се избягва.

Съпътстващото приложение на оксикодон със серотонинови средства, като селективен инхибитор на обратното захващане на серотонина (SSRI) или селективен инхибитор на обратното захващане на серотонин-норадреналин (SNRI) може да предизвика серотонинова токсичност. Симптомите на серотонинова токсичност може да включват промени в психичния статус (напр. възбуда, халюцинации, кома), автономна нестабилност (напр. тахикардия, лабилно кръвно налягане, хипертермия), нервно-мускулни нарушения (напр. хиперрефлексия, липса на координация, ригидност) и/или стомашно-чревни симптоми (напр. гадене, повръщане, диария). Оксикодон трябва да се използва с повишено внимание и може да е необходимо намаляване на дозата при пациенти, които използват тези лекарства.

Отчетени са клинично значими промени и в двете направления на Международното нормализирано съотношение (INR или Време 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 лекарствени продукти или



хранителни елементи. Може да се наложи съответна корекция на дозата Оксикодон Налоксон Сандоз.

Инхибиторите на CYP3A4, като макролидни антибиотици (напр. кларитромицин, еритромицин, телитромицин), азолни противогъбични средства (напр. кетоконазол, 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 Сандоз и последващо повторно титриране.

Индукторите на CYP3A4, като рифампицин, карбамазепин, фенитоин и жълт кантарион, могат да индуцират метаболизма на оксикодон и да повишат клирънса на активното вещество, което в резултат да намали плазмените концентрации на оксикодон. Препоръчва се повишено внимание, като 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 инхибитори на CYP2D6 има незначителен ефект върху елиминирането на оксикодон и няма 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, ацетисалицилова 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 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. Въпреки това, относително малък брой жени са излагани системно на ефектите на налоксон след употреба на Оксикодон Налоксон Сандоз (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 (виж т.5.3). Приложени като отделни активни субстанции, оксикодон и налоксон не са показали тератогенни или ембриотоксични ефекти при проучвания при животни.

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



Кърмене

Оксикодон се излъчва в кърмата. 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 кърмата. Въпреки това, след употреба на Оксикодон Налоксон Сандоз са установени много ниски нива на налоксон в кърмата (вж. точка 5.2).

Не може да се изключи риск за кърмачето, особено при многократен прием на Оксикодон Налоксон Сандоз от майката.

През период на лечение с Оксикодон Налоксон Сандоз 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 има умерено влияние върху способността за шофиране или работа с машини. Това се отнася особено при започване на лечение с Оксикодон Налоксон Сандоз, след увеличаване на дозата или редуване на продукти, и в случай на комбинация на Оксикодон Налоксон Сандоз 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, лекувани с Оксикодон Налоксон Сандоз и показващи признаци на сънливост и/или епизоди на внезапно заспиване, трябва да бъдат информирани да се въздържат от шофиране или дейности, при които нарушеното състояние на будност може да изложи тях самите или околните хора на риск от сериозна травма или смърт (напр. работа с машини) докато не отминат тези повтарящи се епизоди и сънливост (вж. също точки 4.4 и 4.5).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Въз основава на тяхната честота, нежеланите лекарствени реакции се определят, както следва:

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

Системо-органен клас MedDRA	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Нарушения на имунната система		Свръхчувствителност		



Системо-органен клас MedDRA	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Нарушения на метаболизма и храненето	Намален апетит или липса на апетит			
Психични нарушения	Безсъние	Патологични мисли Тревожност Обърканост Депресия Понижено либидо Нервност Безпокойство	<u>Лекарствена зависимост</u>	Приповдигнато настроение Халюцинация Кошмари Агресия
Нарушения на нервната система	Замаяност Главоболие Сънливост	Конвулсии ¹ Нарушения на вниманието Дисгеузия Говорни нарушения Синкоп Тремор Летаргия		Парестезии Седация
Нарушения на очите		Нарушения на зрението		
Нарушения на ухото и лабиринта	Световъртеж			
Сърдечни нарушения		Ангина пекторис ² Палпитации	Тахикардия	
Съдови нарушения	Гореци вълни	Понижено кръвно налягане Повишено кръвно налягане		
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Диспнея Ринорея Кашлица	Прозяване	Потискане на дишането
Стомашно-чревни нарушения	Болки в корема Запек Диария Сухота в устата Диспепсия Повръщане Гадене Флатуленция	Раздуване на корема	Увреждане на зъбите	Оригване



Системо-органен клас MedDRA	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Хепатобилиарни нарушения		Повишаване на стойностите 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		Задръжка на урина
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата				Еректилна дисфункция
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения Умора	Синдром на отнемане Болка в гърдите Втрисане Неразположение Болка Периферни отоци Жажда		
Изследвания		Намаляване на телесното тегло	Увеличаване на телесното тегло	
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенция		Инцидентни наранявания		

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 лекарствени реакции



Оксикодонов хидрохлорид, въз връзка с фармакологичните му свойства, може да предизвика потискане на дишането, миоза, бронхоспазъм и спазъм на гладката мускулатура, както и потискане на кашличния рефлекс.

Системо-органен клас 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		Нарушения на концентрацията Мигрена Хипертония Неволеви мускулни контракции Хипоестезия Нарушения на координацията		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 в устната кухина Стоматит	Мелена Кървене от венците	Зъбен кариес
Хепатобилиарни нарушения				Холестаза
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Сухота на кожата	Уртикария	



Системо-органен клас MedDRA	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Дизурия			
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата		Хипогонадизъм		Аменорея
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Отоци Толерантност към лекарството		Синдром на отнемането при новородени

Нежелани лекарствени реакции при лечение на синдром на неспокойните крака

В списъка по-долу са представени нежелани лекарствени реакции, наблюдавани при оксикодон/налуксон в 12-седмично, рандомизирано, плацебо-контролирано клинично проучване, включващо общо 150 пациенти, приемали оксикодон/налуксон, и 154 пациенти, приемали плацебо, с дневни дози между 10 mg/5 mg и 80 mg/40 mg оксикодонов хидрохлорид/налуксонов хидрохлорид. Нежеланите лекарствени реакции, които са наблюдавани при прием на оксикодон/налуксон за лечение на болка и не са наблюдавани при популацията от проучването със СНК са добавени с неизвестна честота.

Системо-органен клас MedDRA	Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота
Нарушения на имунната система				Свръхчувствителност
Нарушения на метаболизма и храненето		Намален апетит до липса на апетит		
Психични нарушения		Безсъние Депресия	Намалено либидо Пристъпи на внезапно заспиване	Патологични мисли Тревожност Обърканост Нервност Безпокойство Приповдигнато настроение Халюцинации Кошмари Агресия Лекарствена зависимост
Нарушения на нервната система	Главоболие Сомнолентност	Замаяност Нарушение на вниманието Тремор Парестезия	Дисгеузия	Конвулсии ¹ Седация Нарушение в говора Синкоп Летаргия
Нарушения на очите		Нарушения на зрението		



Системо-органен клас MedDRA	Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота
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	Кашлица Ринорея Потискане на дишането Прозяване
Стомашно-чревни нарушения	Запек Гадене	Болка в корема Сухота в устата Повръщане	Метеоризъм	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 мускулно-скелетната система и съединителната тъкан				Мускулни спазми Мускулни потрепвания Миалгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища				Микционни нарушения 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 отнемане Периферни отоци	Неразположение Астения



Системо-органен клас MedDRA	Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота
Изследвания				Намаляване на телесното тегло Увеличаване на телесното тегло
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенция			Наранявания и инциденти	Инцидентни наранявания

¹ особено при хора с епилептични нарушения или предразположение към конвулсии

² особено при пациенти с анамнеза за заболяване на коронарните артерии

³ повишена 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 продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна 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/налуксон може да се прояви със симптоми, които се дължат на действието на оксикодон (агонист на опиатните рецептори) или на налуксон (антагонист на опиатните рецептори).

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

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

Лечение на интоксикация

Симптомите на отнемане вследствие на предозиране с налуксон 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. налуксонов 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 налуксонов хидрохлорид в 500 ml 0,9% натриев хлорид или 5% декстроза (0,004 mg/ml налуксон). Скоростта на инфузията трябва да бъде съобразена с предшестващата еднократна доза и с отговора 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 опиев 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 метаболизъм при първо преминаване, бионаличността на налоксон след перорално приложение е <3%, по тази причина е малко вероятна появата на клинично значими системни ефекти. Поради локалния конкурентен антагонизъм спрямо опиатните рецептори, при което в червата ефектът на оксикодон е повлиян от налоксон, последният намалява характерните за лечението с опиати чревни функционални разстройства.

Клинична ефикасност и безопасност

За ефектите на опиатите върху ендокринната система, виж т.4.4.

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, които са били третирани 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 била значително по-малка при групата, третирана с оксикодон/налоксон, в сравнение с пациентите, приемали само оксикодон (31% спрямо 55%, съответно, $p < 0,0001$). Подобни са били резултатите и от проучване върху 265 неонкологични пациенти, при които са били сравнени резултатите от приложени еднакви дневни дози от 60 mg/30 mg до 80 mg/40 mg оксикодон хидрохлорид/налоксонов хидрохлорид с монотерапия с оксикодонов хидрохлорид.



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/налоксонов хидрохлорид. Тежък синдром е дефиниран като ICNH скор между 21 и 30, а много тежък като скор между 31 и 40. Пациентите показват клинично значимо и статистически значително подобрение в средния ICNH скор в сравнение с плацебо по време на целия период на лечение с намаление в средния ICNH скор от 5,9 точки в сравнение с плацебо на седмица 12 (при хипотеза за ефект, сходен с този при пациентите, завършили участието си на лечение с плацебо и пациентите напуснали проучването, което представлява много консервативен подход). Начало на ефикасността е демонстрирано още от първата седмица на лечението. Сходни резултати са показани за подобряване на тежестта на СНК симптомите (измерено чрез Скала за оценка на СНК по 6 показателя), в качеството на живот, измерено чрез Въпросник Качество на живот при СНК, в качеството на съня (измерено чрез MOS Скалата за оценка на съня) и за съотношението на резултатите по международната скала за оценка на СНК. При никой 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. Приблизително 45% е свързан с плазмените протеини. Оксикодон преминава през плацентата и може да се открие в кърмата.

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 P450 цитохромна 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.

Елиминиране

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 елиминиране

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, 6 β -налоксол и неговият глюкуронид.

Комбинация от оксикодонов хидрохлорид/налоксон хидрохлорид (Оксикодон Налоксон Сандоз)

Взаимоотношения фармакокинетика/фармакодинамика

Фармакокинетичната характеристика на оксикодон в Оксикодон Налоксон Сандоз е еднаква с тази на оксикодонов хидрохлорид в таблетките с удължено освобождаване, приложени заедно с таблетки с удължено освобождаване налоксон хидрохлорид.

Всички дозови концентрации на Оксикодон Налоксон Сандоз са взаимнозаменяеми.

След перорално приложение на оксикодонов хидрохлорид/налоксон хидрохлорид 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-глюкуронид, тъй като плазмените му концентрации са достатъчно високи, за да бъдат измерени.

Като цяло е установено, 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 Сандоз таблетки с удължено освобождаване може да се приемат със или без храна (вж. точка 4.2).

При проведени *in vitro* проучвания е установено, че клинично значими взаимодействия с оксикодонов хидрохлорид/налоксон хидрохлорид 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 или тежко увреждане на черния дроб е 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 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 с леко, умерено или 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 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 е установено средно повишаване на AUC_t на налоксон до 411% (90% C.I.: 152, 1112), 11518% (90% C.I.: 4259, 31149) 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 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. 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 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 е 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 е 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 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 с леко, умерено или 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 с леко, умерено или тежко бъбречно увреждане в сравнение със здрави доброволци.

Налоксон

При пациенти с леко, умерено или 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 е 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 бъбречно увреждане 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



биналичността 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 е установено средно повишаване на AUC_{INF} на налоксон-3-глюкуронид до 220% (90% С.І.: 148, 327), 370% (90% С.І.: 249, 550) и 525% (90% С.І.: 354, 781) в сравнение със здрави доброволци. По отношение на C_{max} на налоксон-3-глюкуронид е установено средно повишаване до 148% (90% С.І.: 110, 197), 202% (90% С.І.: 151, 271) и 239% (90% С.І.: 179, 320) при пациенти с леко, умерено или тежко бъбречно увреждане в сравнение със здрави доброволци. По отношение на $t_{1/2}$ на налоксон-3-глюкуронид не са 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 Сандоз не трябва да се чупят, смачкват или дъвчат, тъй като това води до бързо освобождаване на активните вещества.

Оксикодон Налоксон Сандоз 10 mg/5 mg

Оксикодон Налоксон Сандоз 20 mg/10 mg

Оксикодон Налоксон Сандоз 40 mg/20 mg

Въпреки това, таблетката може да бъде разделена на равни дози.

Освен това, при назално приложение, елиминирането на налоксон е по-бавно. Двете свойства означават, че евентуалната злоупотреба с Оксикодон Налоксон Сандоз не би имала желания ефект. Интравенозното приложение на оксикодонов хидрохлорид/налоксонов хидрохлорид в съотношение 2:1 при оксикодон-зависими плъхове, довело до поява на симптоми на отнемане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Няма достатъчно данни по отношение на репродуктивната токсичност на комбинацията от оксикодон и 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 в дози от 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 телено 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 (800 mg/kg/дневно), употребата на налоксон е довела до повишен брой на



смъртни случаи сред новородени кучета, непосредствено след раждането, 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/налуксон в комбинация или с оксикодон, приложен самостоятелно. По отношение на налуксон е проведено 24-месечно проучване за карциногенност при плъхове с перорален прием на налуксон в дози до 100 mg/kg/дневно. Резултатите показват, че при тези условия, налуксон не е карциногенен.

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Оксикодон Налуксон Сандоз 5 mg/2,5 mg таблетки с удължено освобождаване:

Ядро на таблетката

Поливинилов ацетат

Повидон

Натриев лаурилсулфат

Колоиден безводен силициев диоксид

Микрокристална целулоза

Магнезиев стеарат

Обвивка на таблетката

Поливинолов алкохол

Титанов диоксид

Макрогол 3350

Талк

Оксикодон Налуксон Сандоз 10 mg/5 mg таблетки с удължено освобождаване:

Ядро на таблетката

Поливинилов ацетат

Повидон

Натриев лаурилсулфат

Колоиден безводен силициев диоксид

Микрокристална целулоза

Магнезиев стеарат

Обвивка на таблетката

Поливинилов алкохол

Титанов диоксид

Макрогол 3350



Талк
Железен оксид, червен

Оксикодон Налоксон Сандоз 20 mg/10 mg таблетки с удължено освобождаване:

Ядро на таблетката

Поливинилов ацетат

Повидон

Натриев лаурилсулфат

Колоиден безводен силициев диоксид

Микрокристална целулоза

Магнезиев стеарат

Обвивка на таблетката

Поливинилов алкохол

Титанов диоксид

Макрогол 3350

Талк

Оксикодон Налоксон Сандоз 40 mg/20 mg таблетки с удължено освобождаване:

Ядро на таблетката

Поливинилов ацетат,

Повидон,

Натриев лаурилсулфат,

Колоиден безводен силициев диоксид

Микрокристална целулоза

Магнезиев стеарат

Обвивка на таблетката

Поливинилов алкохол

Титанов диоксид

Макрогол 3350

Талк

Железен оксид, червен

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

Блистер: 3 години

Бутилки: 3 години

Срок на годност след първо отваряне: 3 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Блистер:

Да се съхранява под 25°C.



Бутилки:

Да се съхранява под 30°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистер

Перфорирани блистери от алуминий/PVC/PE/PVDC с еднократни дози, отварящи се чрез натиск, защитени от деца.

Перфорирани блистери от алуминий/PVC/PE/PVDC с еднократни дози, отварящи се чрез отлепяне, защитени от деца.

Защитени от деца блистери от алуминий/PVC/PE/PVDC

Бутилка

Бутилки от HDPE със защитена от деца PP капачка на винт със защитен пръстен.

Видове опаковки

Еднодозов блистер: 10 x 1 (опаковка за болнична употреба), 14 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 98 x 1, 100 x 1 таблетки с удължено освобождаване.

Блистери: 28, 56 и 84 таблетки с удължено освобождаване.

Бутилки: 50 и 100 таблетки с удължено освобождаване.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания за изхвърляне.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz d.d.

Verovskova 57,

1000 Ljubljana

Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Оксикодон Налоксон Сандоз 5 mg/2,5 mg Рег.№: 20170259

Оксикодон Налоксон Сандоз 10 mg/5 mg Рег.№: 20170260

Оксикодон Налоксон Сандоз 20 mg/10 mg Рег.№: 20170261

Оксикодон Налоксон Сандоз 40 mg/20 mg Рег.№: 20170262

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

Дата на първо разрешаване: 16.08.2017

Дата на последно подновяване:



10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

08/2021

