

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Oxylaxon, 5 mg+2,5 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu  
Oxylaxon, 10 mg+5 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu  
Oxylaxon, 20 mg+10 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu  
Oxylaxon, 30 mg+15 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu  
Oxylaxon, 40 mg+20 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

#### Oxylaxon, 5 mg+2,5 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 5 mg oksykodonu chlorowodorku, co odpowiada 4,5 mg oksykodonu oraz 2,5 mg naloksonu chlorowodorku jako 2,75 mg naloksonu chlorowodorku dwuwodnego, co odpowiada 2,25 mg naloksonu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 39,4 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

#### Oxylaxon, 10 mg+5 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 50,2 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

#### Oxylaxon, 20 mg+10 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 20 mg oksykodonu chlorowodorku, co odpowiada 18 mg oksykodonu oraz 10 mg naloksonu chlorowodorku jako 10,99 mg naloksonu chlorowodorku dwuwodnego, co odpowiada 9 mg naloksonu.

#### Oxylaxon, 30 mg+15 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 30 mg oksykodonu chlorowodorku, co odpowiada 26,9 mg oksykodonu oraz 15 mg naloksonu chlorowodorku jako 16,485 mg naloksonu chlorowodorku dwuwodnego, co odpowiada 13,5 mg naloksonu.

#### Oxylaxon, 40 mg+20 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 40 mg oksykodonu chlorowodorku, co odpowiada 36 mg oksykodonu oraz 20 mg naloksonu chlorowodorku jako 21,98 mg naloksonu chlorowodorku dwuwodnego, co odpowiada 18 mg naloksonu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

Oxylaxon, 5 mg+2,5 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu  
Jasnoniebieskie, okrągłe i obustronnie wypukłe tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu, z cyfrą „5” wytłoczoną po jednej stronie.  
Średnica: 7,5 mm

Grubość: 3,6 mm

Oxylaxon, 10 mg+5 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Białe lub prawie białe, okrągłe i obustronnie wypukłe tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu, z cyfrą „10” wytłoczoną po jednej stronie.

Średnica: 7,5 mm

Grubość: 3,6 mm

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

Jasnoróżowe, okrągłe i obustronnie wypukłe tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu, z cyfrą „20” wytłoczoną po jednej stronie.

Średnica: 6,0 mm

Grubość: 2,9 mm

Oxylaxon, 30 mg+15 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Brazowe, okrągłe i obustronnie wypukłe tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu, z cyfrą „30” wytłoczoną po jednej stronie.

Średnica: 7,0 mm

Grubość: 3,1 mm

Oxylaxon, 40 mg+20 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Żółte, okrągłe i obustronnie wypukłe tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu, z cyfrą „40” wytłoczoną po jednej stronie.

Średnica: 7,5 mm

Grubość: 3,7 mm

#### **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

##### **4.1 Wskazania do stosowania**

Silny ból, który może być leczony jedynie z zastosowaniem opioidowych leków przeciwbólowych.

Obecność naloksonu – antagonisty receptora opioidowego – przeciwdziała występowaniu zapań wywołanych przez opioidy poprzez hamowanie działania oksykodonu na receptory opioidowe zlokalizowane w ścianie jelita.

Oxylaxon jest wskazany do stosowania u dorosłych.

##### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

###### Dawkowanie

Jeśli do przyjęcia wymaganej dawki zastosowanie danej mocy leku jest trudne do zrealizowania lub niepraktyczne, można podać inne moce tego samego produktu leczniczego.

###### Działanie przeciwbólowe

Skuteczność działania przeciwbólowego produktu Oxylaxon jest równoważna do działania oksykodonu chlorowodoru o przedłużonym uwalnianiu.

Dawkę należy dostosować do nasilenia bólu oraz indywidualnej wrażliwości pacjenta.

###### *Dorośli*

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

U pacjentów, którzy wcześniej stosowali już opioidy można zastosować większą dawkę początkową produktu Oxylaxon, w zależności od wcześniejszego doświadczenia w stosowaniu opioidów.

Produkt Oxylaxon o mocy 5 mg+2,5 mg jest przeznaczony do ułatwienia dawkowania na początku leczenia opioidami i do indywidualnego dostosowania dawki.

Maksymalna dawka dobową produktu Oxylaxon wynosi 160 mg oksykodonu chlorowodoru i 80 mg naloksonu chlorowodoru. Maksymalna dawka dobową przeznaczoną jest dla pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali ustaloną dawkę dobową produktu Oxylaxon i u których wystąpiła konieczność zwiększenia dawki.

U pacjentów wymagających podawania większych dawek produktu Oxylaxon, należy rozważyć podawanie dodatkowych dawek oksykodonu chlorowodoru w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu w takich samych odstępach czasu pomiędzy dawkami, pamiętając, że maksymalna dawka dobową oksykodonu chlorowodoru w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu wynosi 400 mg. W przypadku podawania dodatkowych dawek oksykodonu chlorowodoru, działanie naloksonu na czynność jelit może zostać osłabione.

Niektórzy pacjenci przyjmujący produkt Oxylaxon regularnie, mogą wymagać podania leku przeciwbólowego o natychmiastowym działaniu, jako leku pomocniczego w przypadku wystąpienia bólu przebijającego. Produkt Oxylaxon jest lekiem o przedłużonym uwalnianiu i dlatego nie jest przeznaczony do leczenia bólu przebijającego. W leczeniu bólu przebijającego, pojedyncza dawka leku pomocniczego powinna wynosić w przybliżeniu jedną szóstą równoważnej dawki dobowej oksykodonu chlorowodoru. Konieczność zastosowania więcej niż dwóch dawek leku pomocniczego w ciągu doby jest zazwyczaj wskazówką, że dawka produktu Oxylaxon wymaga zwiększenia. Takie dostosowanie dawki należy przeprowadzić co 1-2 dni, stopniowo o 5 mg oksykodonu chlorowodoru i 2,5 mg naloksonu chlorowodoru dwa razy na dobę, lub jeśli konieczne o 10 mg oksykodonu chlorowodoru i 5 mg naloksonu chlorowodoru, aż do uzyskania stabilnej dawki. Celem jest ustalenie indywidualnej dla pacjenta dawki, która zapewni odpowiednie działanie przeciwbólowe i zastosowanie jak najmniejszej możliwej dawki leku pomocniczego tak długo, jak konieczne jest stosowanie leczenia bólu.

Produkt Oxylaxon należy przyjmować w określonej dawce dwa razy na dobę zgodnie z określonym schematem dawkowania. Podczas, gdy u większości pacjentów symetryczny schemat dawkowania (takie same dawki rano i wieczorem), w równych odstępach czasu (co 12 godzin), jest odpowiedni, to u niektórych pacjentów, w zależności od indywidualnego odczuwania bólu, sprawdza się dawkowanie asymetryczne, dostosowane do ich wzorca bólu. Zawsze należy wybierać najniższą skuteczną dawkę leku przeciwbólowego.

W leczeniu bólu nienowotworowego, dawka dobową 40 mg oksykodonu chlorowodoru i 20 mg naloksonu chlorowodoru jest zazwyczaj wystarczająca, jednak może być konieczne zastosowanie większych dawek.

#### Czas stosowania

Produkt Oxylaxon nie powinien być stosowany dłużej niż to absolutnie konieczne. Jeśli ze względu na rodzaj i nasilenie choroby, konieczne jest leczenie długoterminowe, wymagany jest dokładny i regularny monitoring w celu oceny dawkowania i potrzeby dalszego leczenia.

#### Leczenie bólu

Jeśli pacjent nie wymaga już leczenia z zastosowaniem opioidów, należy stopniowo zmniejszać dawkę (patrz punkt 4.4).

#### Specjalne grupy pacjentów

##### *Osoby w podeszłym wieku*

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

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

Badanie kliniczne wykazało, że u pacjentów z niewydolnością wątroby występuje większe stężenie oksykodonu i naloksonu w osoczu. Dotyczy to w większym stopniu stężenia naloksonu niż oksykodonu

(patrz punkt 5.2). Konsekwencje kliniczne podwyższonego stężenia naloksonu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby nie są na razie znane.

Należy zachować ostrożność podając produkt Oxylaxon pacjentom z łagodną niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.4). U takich pacjentów należy również zachować szczególną ostrożność, jeśli rozpatrywane jest zwiększenie dawki.

U pacjentów z umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby, produkt Oxylaxon jest przeciwwskazany (patrz punkt 4.3).

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Badanie kliniczne wykazało, że u pacjentów z niewydolnością nerek występuje większe stężenie oksykodonu i naloksonu w osoczu (patrz punkt 5.2). Dotyczy to w większym stopniu stężenia naloksonu niż oksykodonu. Konsekwencje kliniczne podwyższonego stężenia naloksonu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie są na razie znane. Należy zachować ostrożność przy podawaniu produktu Oxylaxon pacjentom z niewydolnością nerek (patrz punkt 4.4), a szczególnie podczas zwiększania dawki.

#### *Dzieci i młodzież*

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Oxylaxon wśród dzieci i młodzieży poniżej 18 lat nie zostały określone. Brak dostępnych danych.

#### Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt Oxylaxon należy przyjmować w określonej dawce dwa razy na dobę w równych odstępach czasu. Tabletki o przedłużonym uwalnianiu można przyjmować z pokarmem lub niezależnie od posiłków, popijając dużą ilością płynu. Tabletki produktu Oxylaxon należy połykać w całości, nie należy ich dzielić, łamać, żuć, ani kruszyć.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- nadwrażliwość na substancje czynne lub którąkolwiek z substancji pomocniczych wymienionych w punkcie 6.1;
- ciężka depresja oddechowa z niedotlenieniem narządów i tkanek i (lub) hiperkapnia;
- ciężka przewlekła obturacyjna choroba płuc;
- serce płucne;
- ciężka astma oskrzelowa;
- niedrożność porażenna jelit nie spowodowana przez opioidy;
- umiarkowana do ciężkiej niewydolność wątroby.

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

#### Depresja oddechowa

Głównym zagrożeniem związanym ze stosowaniem opioidów w nadmiarze jest depresja oddechowa.

Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Oxylaxon u pacjentów w podeszłym wieku lub osłabionych, z niedrożnością porażenną jelit wywołaną przez opioidy, ciężkimi zaburzeniami czynności płuc, bezdechem sennym, obrzękiem śluzowatym, niedoczynnością tarczycy, chorobą Addisona (niewydolność kory nadnerczy), psychozą organiczną po ostrym zatruciu, kamicą żółciową, rozrostem gruczołu krokowego, alkoholizmem, majaczeniem alkoholowym, zapaleniem trzustki, nadciśnieniem, obniżonym ciśnieniem, zdiagnozowanymi wcześniej chorobami sercowo-naczyniowymi, urazami głowy (ze względu na ryzyko zwiększenia ciśnienia śródczaszkowego), padaczką lub skłonnością do drgawek oraz leczonych inhibitorami MAO.

#### Ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem leków uspokajających, np. benzodiazepin lub leków pochodnych:

Jednoczesne stosowanie leku Oxylaxon i leków uspokajających, np. benzodiazepin lub leków pochodnych, może prowadzić do wystąpienia nadmiernego uspokojenia, depresji oddechowej, śpiączki lub śmierci. Z tego względu leczenie skojarzone z takimi lekami uspokajającymi należy stosować wyłącznie u pacjentów, u

których nie są dostępne alternatywne metody leczenia. Jeśli zostanie podjęta decyzja o stosowaniu leku Oxylaxon w skojarzeniu z lekami uspokajającymi, należy podać najmniejszą skuteczną dawkę, a czas leczenia powinien być możliwie jak najkrótszy.

Należy uważnie obserwować, czy u pacjenta nie występują objawy związane z depresją oddechową i nadmierne uspokojenie. W tym kontekście zdecydowanie zaleca się poinformowanie pacjentów i ich opiekunów o możliwości wystąpienia takich objawów (patrz punkt 4.5).

Opioidy, takie jak oksykodonu chlorowodorek, mogą wpływać na oś podwzgórze-przysadka-nadnercza lub oś gonadalną. Niektóre obserwowane zmiany obejmują zwiększenie stężenia prolaktyny w surowicy i zmniejszenie stężenia kortyzolu i testosteronu w osoczu. Zmiany hormonalne mogą powodować objawy kliniczne.

#### Zaburzenia czynności wątroby lub nerek

Stosując produkt Oxylaxon u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby należy zachować ostrożność. U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek konieczny jest dokładny monitoring kliniczny.

#### Biegunka

Należy rozważyć występowanie biegunki, jako możliwy skutek stosowania naloksonu.

#### Leczenie długoterminowe

U pacjentów długotrwale stosujących opioidy zamiana na produkt Oxylaxon może początkowo wywołać objawy odstawienia. Tacy pacjenci mogą wymagać szczególnej uwagi.

Produkt Oxylaxon nie jest odpowiedni do leczenia objawów odstawienia.

Podczas długotrwałego stosowania u pacjenta może się rozwinąć tolerancja na ten produkt leczniczy i może być konieczne stosowanie wyższych dawek w celu utrzymania pożądanego działania terapeutycznego.

Przewlekłe podawanie produktu Oxylaxon może prowadzić do uzależnienia fizycznego. Po nagłym przerwaniu leczenia mogą wystąpić objawy odstawienia. W przypadku, gdy stosowanie produktu Oxylaxon nie jest już konieczne, może być zalecane stopniowe zmniejszanie dawki dobowej w celu uniknięcia objawów odstawienia (patrz punkt 4.2).

#### Uzależnienie psychiczne

Poniższe informacje dotyczą jedynie przypadków leczenia ostrego bólu.

Przeciwbólne leki opioidowe, w tym produkt Oxylaxon, mogą powodować uzależnienie psychiczne. Produkt leczniczy Oxylaxon należy stosować z zachowaniem szczególnej ostrożności u pacjentów nadużywających alkoholu lub leków w wywiadzie. Oksykodon, jako indywidualny składnik, posiada profil nadużywania podobny do innych silnych opioidów.

Pacjenci, u których wystąpiła senność i (lub) epizod nagłego napadu snu muszą powstrzymać się od kierowania pojazdami i obsługiwaniami urządzeń. Dodatkowo należy rozważyć zmniejszenie dawki lub zakończenie leczenia. W związku z możliwym wystąpieniem efektu addytywnego należy zachować szczególną ostrożność w przypadku pacjentów przyjmujących inne środki o działaniu sedatywnym równocześnie z produktem Oxylaxon (patrz punkty 4.5 i 4.7).

#### Alkohol

Jednoczesne spożywanie alkoholu i stosowanie produktu Oxylaxon może zwiększyć działania niepożądane produktu Oxylaxon; należy unikać jednoczesnego przyjmowania.

#### Nowotwory

Nie ma doświadczenia klinicznego z badań z udziałem pacjentów z nowotworami umiejscowionymi w otrzewnej ani pacjentami z zespołem ciasnoty wewnątrzbrzuszej w zaawansowanych stadiach nowotworów układu pokarmowego i miednicy. Z tego powodu stosowanie produktu Oxylaxon u takich pacjentów nie jest zalecane.

#### Zabiegi chirurgiczne

Produkt Oxylaxon nie jest zalecany do stosowania przed operacjami ani w ciągu pierwszych 12-24 godzin po operacji. Czas, w którym rozpoczyna się stosowanie produktu Oxylaxon w okresie pooperacyjnym zależy od rodzaju i zakresu operacji, procedury anestezjologicznej, stosowania innych leków i ogólnego stanu pacjenta oraz od wnikliwej oceny współczynnika korzyści do ryzyka indywidualnie dla każdego pacjenta.

#### Środki ostrożności dotyczące prawidłowego stosowania

Aby nie zaburzyć właściwości przedłużonego uwalniania tabletek, należy połykać je w całości; nie należy ich dzielić, łamać, żuć, ani kruszyć. Dzielenie, łamanie, żucie lub kruszenie w celu połknięcia tabletek o przedłużonym uwalnianiu prowadzi do szybszego uwalniania substancji czynnych i wchłonięcie potencjalnie śmiertelnej dawki oksykodonu (patrz punkt 4.9).

#### Nadużywanie

Zdecydowanie odradza się nadużywania produktu Oxylaxon przez osoby uzależnione od leków. W przypadku nadużywania drogą pozajelitową, przerosową lub doustną przez osoby uzależnione od agonistów opioidów, takich jak heroina, morfina lub metadon, produkt Oxylaxon wywoła wyraźne objawy z odstawienia – ze względu na charakterystykę naloksonu – lub nasili już istniejące objawy z odstawienia (patrz punkt 4.9).

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

Pusta matryca tabletki o przedłużonym uwalnianiu może być widoczna w stolcu.

#### Testy antydopingowe

Stosowanie produktu Oxylaxon może powodować pozytywne wyniki testów antydopingowych. Stosowanie produktu Oxylaxon jako środka pobudzającego, może stwarzać zagrożenie dla życia.

#### Oxylaxon 5 mg+2,5 mg oraz 10 mg+5 mg

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami nietolerancji galaktozy, z niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować produktu Oxylaxon 5 mg+2,5 mg oraz 10 mg+5 mg.

#### Dzieci i młodzież

Brak badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania oksykodonu chlorowodoru/naloksonu chlorowodoru u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat. Z tego powodu stosowanie produktu Oxylaxon u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat nie jest zalecane.

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

Substancje o działaniu hamującym na ośrodkowy układ nerwowy (np. inne opioidy, środki uspokajające, środki nasenne, środki przeciwdepresyjne, fenotiazyny, neuroleptyki, przeciwhistaminowe i przeciwwymiotne) mogą nasilać hamujące działanie produktu Oxylaxon na ośrodkowy układ nerwowy (np. depresja oddechowa).

#### Leki uspokajające takie jak benzodiazepiny i leki pokrewne

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

Równoczesne stosowanie oksykodonu ze **środkami o działaniu serotoninowym**, takimi jak selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) lub inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI), może prowadzić do toksyczności serotoninowej. Objawy toksyczności serotoninowej mogą obejmować zmiany stanu psychicznego (np. pobudzenie, omamy, śpiączka), chwiejność układu autonomicznego (np. tachykardia, labilne ciśnienie krwi, hipertermia), zaburzenia nerwowo-mięśniowe (np.

hiperrefleksja, zaburzenia koordynacji, sztywność) i (lub) objawy żołądkowo-jelitowe (np. nudności, wymioty, biegunka). Oksykodon należy stosować ostrożnie, a u pacjentów przyjmujących wymienione leki może być konieczne zmniejszenie dawki.

Alkohol może wzmocnić działanie farmakodynamiczne produktu Oxylaxon; należy unikać jednoczesnego przyjmowania.

Obserwowano istotne klinicznie zmiany międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) w obu kierunkach u osób, którym równocześnie podawano oksykodon i leki przeciwzakrzepowe pochodne kumaryny.

Oksykodon jest metabolizowany głównie przy udziale izoenzymów CYP3A4 również częściowo - przez CYP2D6 (patrz punkt 5.2). Aktywność obu szlaków metabolicznych może być hamowana lub indukowana przez różne, jednocześnie podawane produkty lecznicze lub składniki diety. Konieczne może być dostosowanie dawki produktu Oxylaxon

Inhibitory CYP3A4, takie jak antybiotyki makrolidowe (np. klarytromycyna, erytromycyna, telitromycyna), azolowe leki przeciwgrzybiczne (np. ketokonazol, worykonazol, itrakonazol, pozakonazol), inhibitory proteazy (np. rytonawir, indynawir, nelfinawir, sakwinawir), cymetydyna, a także sok grejpfrutowy mogą powodować zmniejszenie klirensu oksykodonu, co może prowadzić do zwiększenia stężenia oksykodonu w osoczu. Konieczne może być zmniejszenie dawki produktu leczniczego Oxylaxon i następnie ponowne dostosowanie dawki.

Leki pobudzające CYP3A4, takie jak ryfampicyna, karbamazepina, fenytoina i ziele dziurawca zwyczajnego, mogą indukować metabolizm oksykodonu i spowodować zwiększenie jego klirensu, co w rezultacie może doprowadzić do obniżenia stężenia oksykodonu w osoczu. Konieczne jest zachowanie szczególnej ostrożności, a następnie dostosowanie dawkowania w celu utrzymania odpowiedniej kontroli objawów.

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

Badania metabolizmu *in vitro* wskazują, że nie należy oczekiwać istotnych klinicznie interakcji między oksykodonom i naloksonem. Prawdopodobieństwo wystąpienia klinicznie istotnych interakcji między paracetamolem, kwasem acetylosalicylowym lub naltreksonem i połączeniem oksykodonu z naloksonem w stężeniach terapeutycznych jest minimalne.

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

##### Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania oksykodonu chlorowodoru/naloksonu chlorowodoru u kobiet w ciąży lub podczas porodu. Ograniczone dane dotyczące stosowania oksykodonu w czasie ciąży u ludzi nie wskazują na istnienie zwiększonego ryzyka powstania wad wrodzonych. Dla naloksonu istnieją niewystarczające dane o przypadkach ekspozycji ciężarnych kobiet. Jednakże ekspozycja ogólnoustrojowa na nalokson u kobiet w ciąży po zastosowaniu produktu Oxylaxon jest relatywnie niska (patrz punkt 5.2). Zarówno oksykodon jak i nalokson przenikają przez łożysko. Nie przeprowadzono badań na zwierzętach z zastosowaniem połączenia oksykodonu i naloksonu (patrz punkt 5.3). Badania na zwierzętach z zastosowaniem oksykodonu lub naloksonu podawanych pojedynczo nie ujawniły działania toksycznego ani teratogennego na płód.

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

Produkt Oxylaxon może być stosowany w okresie ciąży, jeśli korzyści przewyższają potencjalne zagrożenie dla płodu i noworodka.

##### Karmienie piersią

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

Nie można wykluczyć ryzyka dla karmionego piersią niemowlęcia w przypadku stosowania przez karmiącą matkę wielokrotnych dawek produktu Oxylaxon

Na czas leczenia z zastosowaniem produktu Oxylaxon należy zaprzestać karmienia piersią.

#### Płodność

Brak danych dotyczących wpływu na płodność.

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

Produkt Oxylaxon ma umiarkowany wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jest to szczególnie prawdopodobne na początku leczenia produktem Oxylaxon, po zwiększeniu dawki lub zmianie leku (rotacji leku) oraz gdy produkt Oxylaxon jest łączony z lekami, które hamują czynność ośrodkowego układu nerwowego. U pacjentów ustabilizowanych, otrzymujących stałe dawki leku wpływ taki może nie występować. Z tego względu pacjenci powinni skonsultować z lekarzem, czy nie ma przeciwwskazań do prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

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

### **4.8 Działania niepożądane**

Następujące częstotliwości stanowią podstawę oceny działań niepożądanych:

Bardzo często	( $\geq 1/10$ )
Często	( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )
Niezbyt często	( $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$ )
Rzadko	( $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$ )
Bardzo rzadko	( $< 1/10\ 000$ )
Częstość nieznana	(nie może zostać określona na podstawie dostępnych danych)

W każdej grupie łączącej działania niepożądane o danej częstości uszeregowano je od najcięższych do najmniej ciężkich.

#### Działania niepożądane zgłaszane w trakcie leczenia bólu

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie łaknienia do utraty łaknienia			
Zaburzenia psychiczne	Bezsenność	Nieprawidłowe myślenie, Lęk, Stan splątania, Depresja,		Stan euforii, Omamy, Koszmary nocne



		Nerwowość, Niepokój ruchowy		
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy, Ból głowy, Senność	Drgawki <sup>1</sup> , Zaburzenia koncentracji, Zaburzenia mowy, Omdlenia, Drżenie		Parestezja, Uspokojenie
Zaburzenia oka		Zaburzenia widzenia		
Zaburzenia ucha i błędnika	Zawroty głowy			
Zaburzenia serca		Dławica piersiowa <sup>2</sup> , Kołatanie serca	Tachykardia	
Zaburzenia naczyniowe	Uderzenia gorąca	Zmniejszenie ciśnienia krwi, Zwiększenie ciśnienia krwi		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Duszność, Wodnisty wyciek z nosa, Kaszel	Ziewanie	Depresja oddechowa
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha, Zaparcia, Biegunka, Suchość w ustach, Niestrawność, Wymioty, Nudności, Wzdęcia z oddawaniem gazów	Rozdęcie brzucha	Zaburzenia zębów	Odbijanie się ze zwracaniem treści żołądkowej lub gazu
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, Kolka żółciowa		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd, Reakcje skórne, Nadmierne pocenie się			
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Skurcze mięśni, Drżenie mięśni, Ból mięśni		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Parcie na pęcherz		Zatrzymanie moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				Zaburzenia erekcji
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Oslabienie, Zmęczenie	Ból w klatce piersiowej, Dreszcze, Zespół z odstawienia,		

		Złe samopoczucie, Ból, Obrzęk obwodowy		
Badania diagnostyczne		Zmniejszenie masy ciała	Zwiększenie masy ciała	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		Urazy powypadkowe		

<sup>1</sup>szczególnie u pacjentów z zaburzeniami drgawkowymi lub predyspozycją do drgawek

<sup>2</sup>szczególnie u pacjentów z chorobą wieńcową w wywiadzie

Dla substancji czynnej oksykodonu chlorowodorek znane są dodatkowo następujące działania niepożądane:  
Z uwagi na swoje właściwości farmakologiczne, oksykodonu chlorowodorek może powodować depresję oddechową, zwężenie źrenic, skurcz oskrzeli i skurcze mięśni gładkich, jak również hamować odruch kaszlu.

<b>Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)</b>	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>	<b>Rzadko</b>	<b>Częstość nieznaną</b>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Opryszczka zwykła	
Zaburzenia układu immunologicznego				Reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Odwodnienie	Zwiększenie łaknienia	
Zaburzenia psychiczne	Zmiany nastroju i osobowości, Zmniejszenie aktywności, Nadmierna aktywność psychomotoryczna	Pobudzenie, Zaburzenia percepcji (np. derealizacja), Zmniejszenie libido, Uzależnienie od leku		
Zaburzenia układu nerwowego		Zaburzenia koncentracji, Migrena, Zaburzenia smaku, Hipertonia, Mimowolne skurcze mięśni, Niedoczulica, Nieprawidłowa koordynacja		
Zaburzenia ucha i błędnika		Zaburzenia słuchu		
Zaburzenia naczyń		Rozszerzenie naczyń		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Dysfonia		
Zaburzenia żołądka i jelit	Czkawka	Zaburzenia połykania, Niedrożność jelit,	Smoliste stolce, Krwawienie z dziąseł	

		Owrzodzenie jamy ustnej, Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				Cholestaza
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Suchość skóry	Pokrzywka	
Zaburzenia nerek i układu moczowego	Bolesne oddawanie moczu			
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				Brak miesiączki
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Obrzęk, Nadmierne pragnienie, Tolerancja na lek		Zespół odstawienny noworodka

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181 C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

##### Objawy przedawkowania

W zależności od wywiadu danego pacjenta, przedawkowanie produktu Oxylaxon może się ujawniać w postaci objawów wywoływanych przez oksykodon (agonistę receptorów opioidowych) lub nalokson (antagonistę receptorów opioidowych).

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

Wystąpienie objawów przedawkowania samego naloksonu jest mało prawdopodobne.

##### Leczenie przedawkowania

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

Objawy kliniczne wskazujące na przedawkowanie oksykodonu można leczyć przez podawanie antagonistów opioidów (np. naloksonu chlorowodorek w dawce 0,4-2 mg, dożylnie). Podawanie należy powtarzać w odstępach 2-3 minutowych w zależności od zapotrzebowania klinicznego. Można również zastosować wlew 2 mg naloksonu chlorowodoru w 500 ml chlorku sodu 9mg/ml (0,9%) lub glukozy 50 mg/ml (5%) (0,004

mg/ml naloksonu). Wlew należy prowadzić z szybkością dostosowaną do dawek podawanych poprzednio w bolusie i do reakcji pacjenta.

Można rozważyć wykonanie płukania żołądka.

W razie potrzeby należy zastosować środki pomocnicze (sztuczne oddychanie, tlen, wazopresory lub podanie płynów) w celu zwalczania wstrząsu krążeniowego towarzyszącego przedawkowaniu. W przypadku zatrzymania akcji serca lub arytmii może być konieczny masaż serca lub defibrylacja. W razie potrzeby należy zastosować sztuczne oddychanie. Należy podtrzymywać metabolizm płynów i elektrolitów

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwbólowe; opioidy; naturalne alkaloidy opium

Kod ATC: N02AA55

#### Mechanizm działania

Oksykodon i nalokson wykazują powinowactwo do receptorów opioidowych kappa, mu i delta w mózgu, rdzeniu kręgowym i narządach obwodowych (np. jelitach). Oksykodon działa jak agonista receptorów opioidowych w tych receptorach i wiąże się z endogennymi receptorami opioidowymi w ośrodkowym układzie nerwowym. W przeciwieństwie do tego nalokson jest czystym antagonistą, oddziałującym na wszystkie rodzaje receptorów opioidowych.

#### Działanie farmakodynamiczne

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

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Opioidy mogą wpływać na osie: podwzgórze-przysadka-nadnercza lub gonady. Obserwowane zmiany obejmują m.in. zwiększenie stężenia prolaktyny w surowicy i zmniejszenie stężenia kortyzolu i testosteronu w osoczu. Mogą wystąpić objawy kliniczne spowodowane tymi zmianami hormonalnymi.

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

#### Leczenie przeciwbólowe

W podwójnie zaślepionym 12-tygodniowym badaniu z grupami równoległymi u 322 pacjentów z zaparciem wywołanym opioidami, leczonych połączeniem oksykodon-nalokson wystąpiło średnio jedno dodatkowe spontaniczne wypróżnienie (bez zastosowania leków przeczyszczających) w ostatnim tygodniu badania w porównaniu do pacjentów przyjmujących podobne dawki oksykodonu w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu ( $p < 0,0001$ ). Zużycie środków przeczyszczających w pierwszych 4 tygodniach było znacząco niższe w grupie pacjentów stosujących oksykodon-nalokson w porównaniu do grupy stosującej monoterapię oksykodonem (odpowiednio 31% vs. 55%,  $p < 0,0001$ ). Podobne wyniki uzyskano w badaniu z udziałem 265 pacjentów z bólem nienowotworowym zestawiając dawkę dobową od 60 mg oksykodonu chlorowodorku i 30 mg naloksonu chlorowodorku do 80 mg oksykodonu chlorowodorku i 40 mg naloksonu chlorowodorku z takimi samymi dawkami oksykodonu chlorowodorku w monoterapii.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Oksykodonu chlorowodorek

#### *Wchłanianie*

Biodostępność całkowita oksykodonu po podaniu doustnym wynosi do 87%.

#### *Dystrybucja*

Po wchłonięciu oksykodon jest rozprowadzany równomiernie po całym organizmie. Około 45% wiąże się z białkami osocza. Oksykodon przenika także przez łożysko i może być wykrywany w mleku ludzkim.

#### *Biotransformacja*

Oksykodon jest metabolizowany w jelicie i wątrobie do noroksykodonu i oksymorfonu oraz różnych koniugatów glukuronidu. Noroksykodon, oksymorfon i noroksymorfon wytwarzane są przy udziale systemu enzymów zależnych od cytochromu P450. Chinidyna zmniejsza produkcję oksymorfonu u ludzi bez istotnego wpływu na farmakodynamikę oksykodonu. Udział metabolitów w całkowitym wpływie na farmakodynamikę jest nieznaczny.

#### *Eliminacja*

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

### Naloksonu chlorowodorek

#### *Wchłanianie*

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

#### *Dystrybucja*

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

#### *Biotransformacja i eliminacja*

Po podaniu pozajelitowym okres półtrwania w osoczu wynosi około jedną godzinę. Długość działania zależy od dawki i drogi podania; dawki podane domięśniowo przynoszą dłuższe działanie niż dawki podawane dożylnie. Jest metabolizowany w wątrobie i wydalany z moczem. Głównymi metabolitami są glukuronid naloksonu, 6 $\beta$ -naloksol oraz jego glukuronid.

### Oksykodonu chlorowodorek/Naloksonu chlorowodorek w połączeniu

#### *Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne*

Charakterystyka farmakokinetyczna oksykodonu pochodzącego z połączenia oksykodonu chlorowodorek/naloksonu chlorowodorek jest równoważna z charakterystyką tabletek o przedłużonym uwalnianiu zawierających oksykodonu chlorowodorek podawanych łącznie z tabletkami o przedłużonym uwalnianiu zawierającymi naloksonu chlorowodorek.

Wszystkie dawki produktu Oxylaxon można stosować wymienne.

Po podaniu doustnym maksymalnej dawki produktu Oxylaxon osobom zdrowym stężenie naloksonu w osoczu jest tak małe, że analiza farmakokinetyczna jest niewykonalna. Można jednak przeprowadzić analizę farmakokinetyczną nalokson-3-glukuronidu jako znacznika zastępczego, ponieważ jego stężenie w osoczu jest wystarczające do wykonania pomiarów.

Ogólnie, po śniadaniu z wysoką zawartością tłuszczów, biodostępność i maksymalne stężenie oksykodonu w osoczu ( $C_{max}$ ) były większe średnio o 16% i 30%, odpowiednio, w porównaniu do podania leku na czczo. Stwierdzono, że nie ma to znaczenia klinicznego, dlatego produkt Oxylaxon może być przyjmowany z pokarmem lub bez (patrz punkt 4.2).

Badania *in vitro* metabolizmu wykazały, że występowanie istotnych klinicznie interakcji połączenia oksykodonu chlorowodorek/naloksonu chlorowodorek jest mało prawdopodobne.

## Osoby w podeszłym wieku

### *Oksykodon*

Wartość  $AUC_{\tau}$  oksykodonu wzrosła średnio do 118% (90% C.I.: 103, 135) u osób w podeszłym wieku w porównaniu z młodymi ochotnikami. Dla  $C_{\max}$  oksykodonu średnie zwiększenie wynosiło 114% (90% C.I.: 102, 127). Dla  $C_{\min}$  oksykodonu średnie zwiększenie wynosiło 128% (90% C.I.: 107, 152).

### *Nalokson*

Wartość  $AUC_{\tau}$  naloksonu wzrosła średnio do 182% (90% C.I.: 123, 270) u osób w podeszłym wieku w porównaniu z młodymi ochotnikami. Dla  $C_{\max}$  naloksonu średnie zwiększenie wynosiło 173% (90% C.I.: 107, 280). Dla  $C_{\min}$  naloksonu średnie zwiększenie wynosiło 317% (90% C.I.: 142, 708).

### *Naloksonu-3-glukuronid*

Wartość  $AUC_{\tau}$  naloksonu-3-glukuronidu wzrosła średnio do 128% (90% C.I.: 113, 147) u osób w podeszłym wieku w porównaniu z młodymi ochotnikami. Dla  $C_{\max}$  naloksonu-3-glukuronidu średni wzrost wynosił 127% (90% C.I.: 112, 144). Dla  $C_{\min}$  naloksonu-3-glukuronidu średnie zwiększenie wynosiło 125% (90% C.I.: 105, 148).

## Zaburzenia czynności wątroby

### *Oksykodon*

Wartość  $AUC_{INF}$  oksykodonu wzrosła średnio do 143% (90% C.I.: 111, 184), 319% (90% C.I.: 248, 411) i 310% (90% C.I.: 241, 398), odpowiednio u pacjentów z łagodną, umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby, w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Dla  $C_{\max}$  oksykodonu średnie zwiększenie wynosiło 120% (90% C.I.: 99, 144), 201% (90% C.I.: 166, 242) i 191% (90% C.I.: 158, 231), odpowiednio u pacjentów z łagodną, umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby, w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Wartość  $t_{1/2Z}$  oksykodonu wzrosła średnio do 108% (90% C.I.: 70, 146), 176% (90% C.I.: 138, 215) i 183% (90% C.I.: 145, 221) odpowiednio u pacjentów z łagodną, umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby, w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami.

### *Nalokson*

Wartość  $AUC_t$  naloksonu wzrosła średnio do 411% (90% C.I.: 152, 1112), 11518% (90% C.I.: 4259, 31149) i 10666% (90% C.I.: 3944, 28847), odpowiednio u pacjentów z łagodną, umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby, w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Dla  $C_{\max}$  naloksonu średnie zwiększenie wynosiło 193% (90% C.I.: 115, 324), 5292% (90% C.I.: 3148, 8896) i 5252% (90% C.I.: 3124, 8830), odpowiednio u pacjentów z łagodną, umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby, w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Z powodu niewystarczającej ilości dostępnych danych  $t_{1/2Z}$  i odpowiadający wskaźnik  $AUC_{INF}$  naloksonu nie były obliczane. Biodostępność porównawcza dla naloksonu została więc oparta na wartościach  $AUC_t$ .

### *Naloksonu-3-glukuronid*

Wartość  $AUC_{INF}$  naloksonu-3-glukuronidu wzrosła średnio do 157% (90% C.I.: 89, 279), 128% (90% C.I.: 72, 227) i 125% (90% C.I.: 71, 222), odpowiednio u pacjentów z łagodną, umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby, w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Dla  $C_{\max}$  naloksonu-3-glukuronidu średnie zwiększenie wynosiło 141% (90% C.I.: 100, 197), 118% (90% C.I.: 84, 166) odpowiednio u pacjentów z łagodną i umiarkowaną niewydolnością wątroby, natomiast u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby zaobserwowano spadek do 98% (90% C.I.: 70, 137), w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Wartość  $t_{1/2Z}$  naloksonu-3-glukuronidu wzrosła średnio do 117% (90% C.I.: 72, 161), oraz spadła do 77% (90% C.I.: 32, 121) i 94% (90% C.I.: 49, 139), odpowiednio u pacjentów z łagodną, umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby, w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami.

## Zaburzenia czynności nerek

### *Oksykodon*

Wartość  $AUC_{INF}$  oksykodonu wzrosła średnio do 153% (90% C.I.: 130, 182), 166% (90% C.I.: 140, 196) i 224% (90% C.I.: 190, 266), odpowiednio u pacjentów z łagodną, umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek, w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Wartość  $C_{max}$  oksykodonu wzrosła średnio do 110% (90% C.I.: 94, 129), 135% (90% C.I.: 115, 159) i 167% (90% C.I.: 142, 196), odpowiednio u pacjentów z łagodną, umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek, w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Dla  $t_{1/2Z}$  oksykodonu wzrost wynosił średnio 149%, 123% i 142%, odpowiednio u pacjentów z łagodną, umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek, w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami.

#### *Nalokson*

Wartość  $AUC_t$  naloksonu wzrosła średnio do 2850% (90% C.I.: 369, 22042), 3910% (90% C.I.: 506, 30243) i 7612% (90% C.I.: 984, 58871), odpowiednio u pacjentów z łagodną, umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek, w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Dla  $C_{max}$  naloksonu średnie zwiększenie wynosiło 1076% (90% C.I.: 154, 7502), 858% (90% C.I.: 123, 5981) i 1675% (90% C.I.: 240, 11676), odpowiednio u pacjentów z łagodną, umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek, w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Z powodu niewystarczającej ilości dostępnych danych  $t_{1/2Z}$  i odpowiadający wskaźnik  $AUC_{INF}$  naloksonu nie były obliczane. Biodostępność porównawcza dla naloksonu została więc oparta na wartościach  $AUC_t$ . Na wskaźniki mogła wpływać niemożność pełnego scharakteryzowania profili osoczowych naloksonu u zdrowych osób.

#### *Naloksonu-3-glukuronid*

Wartość  $AUC_{INF}$  naloksonu-3-glukuronidu wzrosła średnio do 220% (90% C.I.: 148, 327), 370% (90% C.I.: 249, 550) o 525% (90% C.I.: 354, 781), odpowiednio u pacjentów z łagodną, umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek, w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Dla  $C_{max}$  naloksonu-3-glukuronidu średnie zwiększenie wynosiło 148% (90% C.I.: 110, 197), 202% (90% C.I.: 151, 271) i 239% (90% C.I.: 179, 320) odpowiednio u pacjentów z łagodną, umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek, w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Dla  $t_{1/2Z}$  naloksonu-3-glukuronidu, średnio nie było istotnej zmiany pomiędzy osobami z niewydolnością nerek a osobami zdrowymi.

#### Nadużywanie

Aby uniknąć zaburzenia właściwości przedłużonego uwalniania substancji czynnych, tabletek produktu Oxylaxon nie należy łamać, żuć ani kruszyć, ponieważ prowadzi to do szybkiego uwalniania substancji czynnych. Dodatkowo, nalokson wykazuje małą szybkość eliminacji po podaniu donosowym. Wymienione właściwości oznaczają, że nadużycie produktu Oxylaxon nie wywoła zamierzonych skutków. U szczurów uzależnionych od oksykodonu, dożylnie podawanie oksykodonu chlorowodoru i naloksonu chlorowodoru w stosunku 2:1 spowodowało wystąpienie objawów z odstawienia.

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

Dla połączenia oksykodonu i naloksonu brak danych z badań nad toksycznym wpływem na rozrodczość.

Badania nad oksykodonom, jako indywidualnym związkiem, nie wykazały, by wpływał on niekorzystnie na płodność i wczesny rozwój zarodkowy samców i samic szczurów w dawkach do 8 mg/kg masy ciała i nie indukował wad rozwojowych u szczurów w dawkach do 8 mg/kg mc. i u królików w dawkach do 125 mg/kg mc. Jednakże, kiedy dokonywano indywidualnej oceny poszczególnych płodów króliczych dla celów statystycznych zaobserwowano zależną od dawki różnicę w rozwoju (zwiększona częstość występowania 27-go kręgu podkrzyżowego, dodatkowej pary żeber). Statystyczna ocena pełnego miotu wykazała tylko większą częstość występowania 27-go kręgu podkrzyżowego i jedynie w grupie otrzymującej dawkę 125 mg/kg mc., czyli dawkę powodującą farmakologicznie wysoce toksyczny wpływ na ciężarne zwierzęta. W badaniu nad rozwojem przed- i pourodzeniowym u szczurów stwierdzono mniejszą masę ciała u pokolenia F1 przy dawce 6 mg/kg/dobę w porównaniu z grupą kontrolną, w której nastąpiło zmniejszenie masy ciała ciężarnych samic oraz ilość przyjmowanego przez nie pokarmu (NOAEL 2 mg/kg mc.). Nie odnotowano wpływu na parametry fizyczne, odruchowe i czuciowe rozwoju ani na zachowanie i wskaźniki rozrodczości. Standardowe badania nad toksycznym wpływem na funkcje rozrodcze po doustnym podaniu naloksonu w dużych dawkach nie wykazały wpływu teratogennego ani toksycznego na zarodek ani płód, nie zakłóciły również rozwoju przed- i pourodzeniowego. Nalokson w wysokich dawkach (800 mg/kg/dobę) powodował zwiększoną śmiertelność noworodków szczurzych w okresie wczesno-pourodzeniowym, odnosiło się to jednak do dawek, przy których stwierdzono wysoce toksyczny wpływ na ciężarne samice (np.

zmniejszenie masy ciała, drgawki). Jednakże u noworodków szczurzych, które przeżyły nie zaobserwowano nieprawidłowości w rozwoju lub zachowaniu.

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

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki

Poliwinylo octan

Powidon K 30

Sodu laurylosiarczan

Krzemionka

Celuloza mikrokrystaliczna

Laktoza jednowodna (Oxylaxon 5 mg+2,5 mg i 10 mg+5 mg)

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

#### Otoczka tabletki

Alkohol poliwinylowy częściowo hydrolizowany

Makrogol 3350

Tytanu dwutlenek (E 171)

Talk

Błękit brylantowy FCF (E 133), lak aluminiowy (Oxylaxon 5 mg+2,5 mg)

Żelaza tlenek czerwony (E 172) (Oxylaxon 20 mg+10 mg i 30 mg+15 mg)

Żelaza tlenek żółty (E 172) (Oxylaxon 30 mg+15 mg i 40 mg+20 mg)

Żelaza tlenek czarny (E 172) (Oxylaxon 30 mg+15 mg)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

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

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

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

Blistry PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku

7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 tabletek powlekanych o przedłużonym uwalnianiu

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.



## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

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

G.L. Pharma GmbH  
Schlossplatz 1  
8502 Lannach  
Austria

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

24877; 24878; 24879; 24880; 24881

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23.08.2018

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

05.06.2019