

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Noldoxen 10 mg/5 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
Noldoxen 20 mg/10 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
Noldoxen 40 mg/20 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Tablety s prodlouženým uvolňováním 10 mg/5 mg:

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje oxycodoni hydrochloridum 10 mg, což je ekvivalent oxycodonum 9 mg, a naloxoni hydrochloridum 5 mg ve formě naloxoni hydrochloridum dihydricum 5,45 mg, což je ekvivalent naloxonum 4,5 mg.

Tablety s prodlouženým uvolňováním 20 mg/10 mg:

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje oxycodoni hydrochloridum 20 mg, což je ekvivalent oxycodonum 18 mg, a naloxoni hydrochloridum 10 mg ve formě naloxoni hydrochloridum dihydricum 10,9 mg, což je ekvivalent naloxonum 9 mg.

Tablety s prodlouženým uvolňováním 40 mg/20 mg:

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje oxycodoni hydrochloridum 40 mg, což je ekvivalent oxycodonum 36 mg, a naloxoni hydrochloridum 20 mg ve formě naloxoni hydrochloridum dihydricum 21,8 mg, což je ekvivalent naloxonum 18 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: monohydrát laktosy

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním 10 mg/5 mg obsahuje 66,45 mg laktosy (jako monohydrát).
Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním 20 mg/10 mg obsahuje 51,78 mg laktosy (jako monohydrát).
Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním 40 mg/20 mg obsahuje 103,55 mg laktosy (jako monohydrát).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

tableta s prodlouženým uvolňováním

Tablety s prodlouženým uvolňováním 10 mg/5 mg:

Bílé, oválné, mírně bikonvexní, potahované tablety s prodlouženým uvolňováním s vyraženým „10“ na jedné straně tablety (rozměry: 9,5 mm × 4,5 mm).

Tablety s prodlouženým uvolňováním 20 mg/10 mg:

Světle růžové, oválné, mírně bikonvexní, potahované tablety s prodlouženým uvolňováním s vyraženým „20“ na jedné straně tablety (rozměry: 9,5 mm × 4,5 mm).

Tablety s prodlouženým uvolňováním 40 mg/20 mg:

Hnědožluté, mírně bikonvexní, potahované tablety s prodlouženým uvolňováním ve tvaru tobolky s vyraženým „40“ na jedné straně tablety (rozměry: 14,0 mm × 6,0 mm).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Silná bolest, kterou lze přiměřeně zvládnout pouze pomocí opioidních analgetik.

Symptomatická léčba pacientů se závažným až velmi závažným idiopatickým syndromem neklidných nohou ve druhé linii po selhání dopaminergní terapie.

Opioidní antagonistu naloxon se přidává, aby působil proti zácpě způsobené opioidem tím, že blokuje lokální působení oxykodonu v opioidních receptorech ve střevech.

Přípravek Noldoxen je indikován k léčbě dospělých.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Analgesie

Analgetický účinek přípravku Noldoxen je ekvivalentní účinku přípravků s oxykodon-hydrochloridem s prodlouženým uvolňováním.

Dávkování má být upraveno podle intenzity bolesti a citlivosti každého jednotlivého pacienta. Nebude-li předepsáno jinak, mají se tyto tablety podávat následovně:

Dospělí

Obvyklá počáteční dávka u pacientů, kteří opioidy doposud nedostávali (opioid-naivní) činí 10 mg/5 mg oxykodon-hydrochloridu/naloxon-hydrochloridu ve 12 hodinových intervalech.

Nižší síly jsou k dispozici k usnadnění titrace dávky při zahájení léčby opioidy a pro individuální úpravy dávky.

U pacientů, kteří již dostávají opioidy, může být léčba zahájena vyššími dávkami, a to v závislosti na jejich předchozích zkušenostech s opioidy.

Maximální denní dávka těchto tablet je 160 mg oxykodon-hydrochloridu a 80 mg naloxon-hydrochloridu. Maximální denní dávka je vyhrazena pro pacienty, kterým již byla nastavena stabilní denní dávka a kteří potřebují zvýšit dávku. Pokud je zvýšení dávky zvažováno, má být věnována zvláštní pozornost pacientům s poruchou funkce ledvin a pacientům s lehkou poruchou funkce jater. U pacientů vyžadujících vyšší dávky je třeba zvážit podávání dodatečného oxykodon-hydrochloridu s prodlouženým uvolňováním ve stejných časových intervalech, přičemž je třeba vzít v úvahu maximální denní dávku 400 mg oxykodon-hydrochloridu s prodlouženým uvolňováním. V případě dodatečného dávkování oxykodon-hydrochloridu může dojít k narušení prospěšného účinku naloxon-hydrochloridu na funkci střev.

Po úplném ukončení léčby těmito tabletami s následným přechodem na jiný opioid lze očekávat zhoršení funkce střev.

Někteří pacienti, kteří užívají tyto tablety s prodlouženým uvolňováním podle pravidelného časového rozvrhu, vyžadují analgetika s okamžitým uvolňováním jako záchrannou medikaci při průlomové bolesti. Přípravek Noldoxen je přípravek s prodlouženým uvolňováním, proto není určen k léčbě průlomové bolesti. Při léčbě průlomové bolesti by se jedna dávka záchranné medikace měla přibližně rovnat jedné šestině ekvivalentní denní dávky oxykodon-hydrochloridu. Potřeba více než dvou dávek záchranné medikace denně je obvykle signálem, že dávkování je třeba zvýšit. Toto zvýšení je třeba provádět postupně, každý den nebo každý druhý den. Cílem je stanovit specifickou dávku podávanou

pacientovi dvakrát denně, která si zachová přiměřený analgetický účinek a při níž bude potřeba pomocné medikace minimální po celou dobu léčby bolesti.

Přípravek Noldoxen se užívá ve stanovené dávce dvakrát denně podle pevného časového rozvrhu. Pro většinu pacientů je vhodné symetrické podávání léku (ve stejných dávkách ráno a večer) podle pevného časového rozvrhu (každých 12 hodin), ale u některých pacientů může být v závislosti na individuální bolesti vhodné asymetrické dávkování uzpůsobené jejich modelu bolesti. Obecně platí, že by měla být zvolena nejnižší účinná analgetická dávka.

Při léčbě nemaligní bolesti obvykle postačí denní dávky do 40 mg oxykodon-hydrochloridu/20 mg naloxon-hydrochloridu, ale mohou být nutné i vyšší dávky. Pro dávky nerealizovatelné s touto silou léčivého přípravku jsou k dispozici jiné síly.

Syndrom neklidných nohou (restless legs syndrome, RLS)

Přípravek Noldoxen je indikován u pacientů, kteří trpí RLS po dobu alespoň 6 měsíců. RLS symptomy mají být přítomny denně a v průběhu dne (≥ 4 dní/týden). Přípravek Noldoxen má být použit po selhání předchozí dopaminergní léčby. Selhání dopaminergní léčby je definováno jako neadekvátní iniciální odpověď, nedostatečná odpověď v průběhu léčby, výskyt tolerance nebo nesnášenlivost i přes adekvátní dávky. Předchozí léčba s alespoň jedním dopaminergním léčivým přípravkem by měla trvat celkem 4 týdny. Kratší doba může být přijatelná v případě nesnášenlivosti dopaminergní terapie.

Dávkování má být upraveno podle citlivosti každého jednotlivého pacienta.

Na léčbu syndromu neklidných nohou přípravkem Noldoxen by měl dohlížet lékař se zkušenostmi s léčbou syndromu neklidných nohou.

Nebude-li předepsáno jinak, má se přípravek Noldoxen podávat následovně:

Dospělí

Obvyklá počáteční dávka je 5 mg/2,5 mg oxykodon-hydrochloridu/naloxon-hydrochloridu ve 12hodinových intervalech.

Jestliže jsou potřebné vyšší dávky, doporučuje se titrace v týdenních intervalech. Nejčastější denní dávka v pivotní studii byla 20 mg/10 mg oxykodon-hydrochloridu/naloxon-hydrochloridu. Někteří pacienti mohou mít prospěch z vyšších denních dávek až do maximální dávky 60 mg/30 mg oxykodon-hydrochloridu/naloxon-hydrochloridu.

Přípravek Noldoxen se užívá ve stanovené dávce dvakrát denně podle pevného časového rozvrhu. Pro většinu pacientů je vhodné symetrické podávání léku (ve stejných dávkách ráno a večer) podle pevného časového rozvrhu (každých 12 hodin), u některých pacientů může být v závislosti na individuální situaci vhodné asymetrické dávkování uzpůsobené individuálnímu pacientovi. Obecně platí, že má být zvolena nejnižší účinná analgetická dávka.

Pro dávky nerealizovatelné s těmito silami přípravku jsou k dispozici jiné síly jiných držitelů rozhodnutí o registraci.

Analgesie/Syndrom neklidných nohou

Starší pacienti

Stejně jako u mladších dospělých se má dávkování upravit podle intenzity bolesti nebo RLS symptomů a citlivosti jednotlivých pacientů.

Pacienti s poruchou funkce jater

Klinická studie prokázala, že plasmatické koncentrace oxykodonu a naloxonu se zvyšují u pacientů s poruchou funkce jater. Koncentrace naloxonu jsou ovlivněny ve vyšší míře než v případě oxykodonu (viz bod 5.2). Klinický význam relativně vysoké dávky naloxonu u pacientů s poruchou funkce jater není jasný. Je nutná opatrnost při podávání přípravku Noldoxen pacientům s lehkou poruchou funkce jater (viz bod 4.4). U pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater je přípravek Noldoxen kontraindikován (viz bod 4.3).

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Klinická studie prokázala, že plasmatické koncentrace oxykodonu a naloxonu se zvyšují u pacientů s poruchou funkce ledvin (viz bod 5.2). Koncentrace naloxonu jsou ovlivněny ve vyšší míře než v případě oxykodonu. Klinický význam relativně vysoké dávky naloxonu u pacientů s poruchou funkce ledvin není jasný. Je nutná opatrnost při podávání přípravku Noldoxen pacientům s poruchou funkce ledvin (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Noldoxen u dětí a dospívajících do 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání.

Tyto tablety s prodlouženým uvolňováním se užívají ve stanovených dávkách dvakrát denně podle pevného časového rozvrhu.

Tablety s prodlouženým uvolňováním je možné užívat s jídlem nebo bez jídla s dostatečným množstvím tekutiny. Tyto tablety se musí polykat vcelku, nerozložené, nerozkousané a nerozdrcené (viz bod 4.4).

Cíle léčby a ukončení léčby (analgezie)

Před zahájením léčby přípravkem Noldoxen má být s pacientem v souladu s metodickými pokyny pro léčbu bolesti dohodnuta strategie léčby včetně délky léčby a cílů léčby a plán ukončení léčby. Během léčby má být lékař v častém kontaktu s pacientem, aby mohl vyhodnotit potřebu další léčby, zvážit její ukončení a v případě potřeby upravit dávkování. Když pacient již léčbu oxykodonem nepotřebuje, může být prospěšné snižovat dávku postupně, aby se předešlo příznakům z vysazení. Není-li dosaženo dostatečné kontroly bolesti, má se zvážit možnost hyperalgie, tolerance a progresse primárního onemocnění (viz bod 4.4).

Délka užívání

Tyto tablety se nemají podávat po dobu delší, než je absolutně nezbytné.

Syndrom neklidných nohou

Nejméně jednou za tři měsíce v průběhu léčby přípravkem Noldoxen mají být u pacientů posouzeny přínosy a rizika. Léčba přípravkem Noldoxen má pokračovat pouze tehdy, pokud je účinná a pokud její přínos převyšuje nad nežádoucími účinky a možným poškozením jednotlivých pacientů. Dříve než délka léčby přípravkem Noldoxen překročí 1 rok, má být zvážen režim vysazení léčby s postupným snižováním dávky po dobu přibližně jednoho týdne, aby bylo možné stanovit, zda je pokračování léčby přípravkem Noldoxen indikováno.

Pokud již pacient nepotřebuje léčbu opioidy, je doporučeno přibližně během jednoho týdne dávku postupně snižovat, aby se předešlo abstinenčním příznakům (viz bod 4.4).

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Závažné dýchací obtíže s hypoxií a/nebo hyperkapnií,
- Závažná chronická obstrukční plicní nemoc,
- Cor pulmonale,
- Závažné bronchiální astma,
- Paralytický ileus nevyvolaný opioidy,
- Lehká až těžká porucha funkce jater.

Navíc pro syndrom neklidných nohou:

- Zneužívání opioidů v anamnéze

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Je třeba podávat s opatrností u pacientů:

- se závažně zhoršenou funkcí plic
- se spánkovou apnoí
- užívajících léky tlumící CNS (viz níže a bod 4.5)
- užívajících inhibitory monoaminooxidázy (MAO, viz níže a bod 4.5)
- s tolerancí, fyzickou závislostí a při vysazení (viz níže)
- s psychickou závislostí, zneužíváním a anamnézou zneužívání návykových látek (viz níže)
- starších a oslabených
- s poraněním hlavy, intrakraniální lézí nebo zvýšeným intrakraniálním tlakem, sníženou úrovní vědomí nejistého původu
- s epileptickými záchvaty nebo predispozicí ke křečím
- s hypotenzí
- s hypertenzí
- s pankreatitidou
- s lehkou poruchou funkce jater
- s poruchou funkce ledvin
- s paralytickým ileem vyvolaným opioidy
- s myxedémem
- s hypotyreózou
- s Addisonovou nemocí (nedostatečnost kůry nadledvin)
- s hypertrofií prostaty
- s toxickou psychózou
- s alkoholismem
- s deliriem tremens
- s cholelitiázou
- s preexistujícím kardiovaskulárním onemocněním

Respirační deprese

Hlavním rizikem nadměrného užití opioidů je respirační deprese.

Poruchy dýchání ve spánku

Opioidy mohou způsobit poruchy dýchání související se spánkem, včetně centrální spánkové apnoe (CSA) a hypoxemie související se spánkem. Užívání opioidů může zvýšit riziko CSA v závislosti na dávce. U pacientů s CSA je třeba zvážit snížení celkové dávky opioidů.

Riziko plynoucí ze souběžného užívání se sedativy, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky

Souběžné užívání opioidů, včetně oxykodon-hydrochloridu, a sedativ, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky, může vést k sedaci, respirační depresi, kómatu a smrti. Vzhledem k těmto rizikům je souběžné předepisování těchto sedativ vyhrazeno pro pacienty, u nichž nejsou alternativní možnosti léčby. V případě rozhodnutí předepsat přípravek Naldoxen souběžně se sedativy, je nutné předepsat nejnižší účinnou dávku na nejkratší možnou dobu léčby.

Pacienty je nutné pečlivě sledovat kvůli možným známkám a příznakům respirační deprese a sedace. V této souvislosti se důrazně doporučuje informovat pacienty a jejich pečovatele, aby o těchto symptomech věděli (viz bod 4.5).

Inhibitory MAO

Přípravek Naldoxen má být podáván s opatrností u pacientů užívajících inhibitory monoaminoxidázy (MAO) nebo v průběhu 14 dnů od jejich vysazení.

Při léčbě těmito tabletami se u pacientů se syndromem neklidných nohou a navíc se syndromem spánkové apnoe doporučuje vzhledem ke zvýšenému riziku respirační deprese opatrnost. Údaje o riziku nejsou k dispozici, neboť z klinické studie byli pacienti se syndromem spánkové apnoe vyloučeni.

Zvýšená opatrnost je nutná také při podávání těchto tablet pacientům s lehkou poruchou funkce jater nebo ledvin. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin je obzvlášť nutné pečlivé lékařské sledování.

Výskyt průjmu může být považován za možný důsledek působení naloxonu.

Porucha z užívání opioidů (zneužívání a závislost)

Při opakovaném podávání opioidů, jako je oxycodon, se může vyvinout tolerance a fyzická a/nebo psychická závislost. Opakované používání přípravku Naldoxen může vést k poruše z užívání opioidů (opioid use disorder, OUD). Vyšší dávkování a delší léčba opioidy mohou zvýšit riziko vývoje OUD. Zneužívání nebo úmyslné nesprávné použití přípravku Naldoxen může vést k předávkování a/nebo úmrtí. U pacientů s osobní nebo rodinnou anamnézou (rodiče nebo sourozenci) zahrnující poruchy ze zneužívání návykové látky (včetně onemocnění z užívání alkoholu), u současných uživatelů tabáku nebo u pacientů s jinými poruchami duševního zdraví v osobní anamnéze (např. deprese, úzkost a poruchy osobnosti) je zvýšené riziko vývoje OUD.

Před zahájením léčby přípravkem Naldoxen i během ní je třeba s pacientem dohodnout cíle léčby a plán jejího ukončení (viz bod 4.2). Před léčbou i během ní má být pacient také informován o rizicích a známkách OUD. Pokud se tyto známky objeví, musí být pacienti poučeni, aby kontaktovali svého lékaře.

Pacienti budou vyžadovat sledování zaměřené na známky chování vedoucí k vyhledávání léku (např. příliš časté žádosti o doplnění). To se týká i kontroly souběžně podávaných opioidů a psychoaktivních léků (jako jsou benzodiazepiny). U pacientů se známkami a příznaky OUD se má zvážit konzultace se specialistou na léčbu závislosti.

Přerušení léčby a abstinční syndrom

Opakované užívání přípravku Naldoxen může vést k fyzické závislosti a při náhlém ukončení léčby se může objevit abstinční syndrom. Pokud již léčba není nutná, je žádoucí snižovat denní dávky postupně, aby se předešlo abstinečním příznakům (viz bod 4.2).

Přípravek Naldoxen není vhodný k léčbě abstinčních příznaků.

Klinické zkušenosti s přípravkem Naldoxen při léčbě syndromu neklidných nohou delší než 1 rok jsou omezené (viz bod 4.2).

Aby se nenarušilo prodloužené uvolňování, musí se tablety s prodlouženým uvolňováním užívat vcelku a nesmí se lámat, kousat ani drtit. Rozlámání, rozkousání nebo rozdrcení tablet s prodlouženým uvolňováním pro usnadnění spolknutí vede k rychlejšímu uvolnění léčivých látek a k absorpci možné letální dávky oxycodonu (viz bod 4.9).

Pacienti, u kterých se vyskytla somnolence a/nebo epizody náhlého nástupu spánku, se musí zdržet řízení vozidel nebo obsluhy strojů. Dále je nutno zvážit snížení dávky nebo ukončení léčby. Vzhledem k možným aditivním účinkům je nutná opatrnost v případech, kdy pacienti užívají jiné léky se sedativním působením v kombinaci s přípravkem Naldoxen (viz body 4.5 a 4.7).

Souběžné požívání alkoholu a přípravku Noldoxen může zvýšit nežádoucí účinky přípravku Noldoxen. Je třeba se vyvarovat jejich souběžného požívání.

Neprováděly se studie bezpečnosti a účinnosti přípravku Noldoxen u dětí a dospívajících do 18 let. Proto se použití tohoto přípravku u dětí a dospívajících do 18 let nedoporučuje.

Neexistují klinické zkušenosti u pacientů s karcinomy ve spojení s peritoneální karcinomatózou nebo sub-okluzivním syndromem v pokročilém stádiu karcinomu trávicího traktu nebo pánve. Proto se používání těchto tablet u této populace nedoporučuje.

Tyto tablety se nedoporučují pro předoperační použití ani pro pooperační použití prvních 12–24 hodin. Podle typu a rozsahu chirurgického zákroku, podle zvolené anestezie, další medicace a individuálního stavu pacienta závisí přesné načasování pro zahájení pooperačního léčení pomocí těchto tablet na pečlivém posouzení rizik a prospěchu u každého jednotlivého pacienta.

Jakémukoliv zneužití těchto tablet drogově závislými osobami má být zabráněno. Jsou-li tyto tablety zneužity parenterálně, intranasálně nebo perorálně osobami závislými na agonistech opioidních receptorů, jako je heroin, morfin nebo methadon, potom se očekává, že tyto tablety vyvolávají výrazné abstinenci příznaky - kvůli charakteristice naloxonu jako antagonisty opioidních receptorů - nebo zintenzivní již existující abstinenci příznaky (viz bod 4.9).

Tyto tablety obsahují dvojitou polymerovou matici, určenou výhradně pro perorální podávání. Lze očekávat, že parenterální injekce složek tablet s prodlouženým uvolňováním (zejména mastku) budou mít za následek nekrózu místní tkáně a plicní granulomy nebo mohou vést k jiným závažným a případně letálním nežádoucím účinkům.

Prázdňou matici tablet s prodlouženým uvolňováním je možné vidět ve stolici.

Opioidy, jako například oxykodon, mohou ovlivňovat osu hypothalamus-hypofýza-nadledviny nebo reprodukční osu. Některé změny zahrnují zvýšení hladiny prolaktinu v séru a snížení hladin kortizolu a testosteronu v plazmě. Klinické příznaky mohou být projevem těchto hormonálních změn.

U pacientů léčených dlouhodobě může přechod na přípravek Noldoxen zpočátku vyvolat abstinenci příznaky nebo průjem.

Při podávání vysokých dávek oxykodonu se může vyskytnout hyperalgie bez odezvy na další zvýšení dávky. V tomto případě je třeba snížit dávku oxykodonu nebo změnit opiát.

Poruchy jater a žlučových cest

Oxykodon může způsobit dysfunkci a spasmus Oddiho svěrače, a tím zvýšit riziko symptomů postihujících žlučové cesty a pankreatitidy. Proto se musí oxykodon/naloxon podávat s opatrností pacientům s pankreatitidou a onemocněním žlučových cest.

Používání přípravku Noldoxen se může projevit pozitivními výsledky při dopingových kontrolách. Používání přípravku Noldoxen jako dopingu může způsobit zdravotní rizika.

Tento léčivý přípravek obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tyto tablety užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Souběžné užívání opioidů spolu se sedativy, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky, zvyšuje riziko sedace, respirační deprese, kómatu a smrti v důsledku aditivního tlumivého účinku na CNS. Je nutné omezit dávku a délku trvání jejich souběžného užívání (viz bod 4.4).

Léky, které mají tlumivý účinek na CNS, zahrnují mimo jiné: další opioidy, gagapentinoity (např. pregabalin), anxiolytika, hypnotika a sedativa (včetně benzodiazepinů), antidepresiva, antipsychotika, antihistaminika a antiemetika.

Přípravek Noldoxen musí být podáván s opatrností pacientům užívajícím IMAO nebo v průběhu 14 dnů od jejich vysazení.

Souběžné podávání oxykodonu se serotonin ovlivňujícími látkami, jako je selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nebo inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI), může způsobit serotoninovou toxicitu. Příznaky serotoninové toxicity mohou zahrnovat změny v psychickém stavu (např. agitovanost, halucinace, kóma), nestabilitu autonomního nervového systému (např. tachykardie, nestálý tlak krve, hypertermie), neuromuskulární abnormality (např. hyperreflexie, ztráta koordinace, ztuhlost) a/nebo gastrointestinální příznaky (např. nauzea, zvracení, průjem). U pacientů užívajících tuto léčiva je třeba používat oxykodon s opatrností a může být nutné snížení dávky.

Současné podávání oxykodonu s anticholinergiky nebo s přípravky s anticholinergní aktivitou (např. tricyklická antidepresiva, antihistaminika, antipsychotika, myorelaxancia, antiparkinsonika) může vést ke zvýšení nežádoucích anticholinergních účinků.

Alkohol může zesilovat farmakodynamické účinky přípravku Noldoxen; je třeba se vyvarovat jejich souběžného požívání.

Klinicky relevantní změny v mezinárodním normalizovaném poměru (INR nebo Quick-value) v obou směrech byly pozorovány u jednotlivců, pokud se společně aplikoval oxykodon a kumarinové antikoagulanty.

Oxykodon je primárně metabolizován prostřednictvím CYP3A4 a částečně přes CYP2D6 (viz bod 5.2). Aktivita těchto metabolických cest může být inhibována nebo indukována souběžným podáváním různých léčiv nebo doplňků. Může být proto nutné upravit dávky přípravku Noldoxen.

Inhibitory CYP3A4, jako jsou makrolidová antibiotika (např. klarithromycin, erythromycin, telithromycin), azolová antimykotika (např. ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol), inhibitory proteáz (např. ritonavir, indinavir, nelfinavir, sachinavir), cimetidin a grapefruitová šťáva, mohou způsobit snížení clearance oxykodonu, což může vést ke zvýšení koncentrací oxykodonu v plazmě. Snížení dávky těchto tablet a následná úprava titrace může být nezbytná.

Induktory CYP3A4, jako jsou rifampicin, karbamazepin, fenytoin a třezalka tečkovaná, mohou indukovat metabolismus oxykodonu a způsobit zvýšení clearance léčiva, což má za následek snížení koncentrací oxykodonu v plazmě. Doporučuje se zvýšená opatrnost a může být nutná další titrace, aby bylo dosaženo odpovídající úrovně kontroly příznaků.

Teoreticky mohou léčivé přípravky, které inhibují aktivitu CYP2D6, jako jsou paroxetin, fluoxetin a chinidin, způsobit snížení clearance oxykodonu, což může vést ke zvýšení koncentrace oxykodonu v plazmě. Souběžné podávání s CYP2D6 inhibitory mělo zanedbatelný vliv na eliminaci oxykodonu a také nemělo vliv na farmakodynamické účinky oxykodonu.

In vitro studie metabolismu ukazují, že nelze očekávat žádné klinicky významné interakce mezi oxykodonem a naloxonem.

Pravděpodobnost klinicky relevantních interakcí mezi paracetamolem, kyselinou acetylsalicylovou nebo naltrexonem a kombinací oxykodonu a naloxonu je v případě terapeutických koncentrací minimální.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Neexistují žádné údaje o užívání přípravku Noldoxen těhotnými ženami a při porodu. Omezené údaje o užívání oxykodonu v těhotenství u člověka nepřinášejí důkaz o zvýšení rizika vrozených vad. O užívání naloxonu v těhotenství jsou k dispozici nedostatečná klinická data. Nicméně systémová expozice žen naloxonu po užívání těchto tablet je poměrně nízká (viz bod 5.2). Oxykodon i naloxon přecházejí do placenty. Studie kombinace oxykodonu a naloxonu na zvířatech nebyla provedena (viz bod 5.3). Studie oxykodonu nebo naloxonu podávaných samostatně zvířatům neprokázaly teratogenní ani embryotoxické účinky.

Dlouhodobé podávání oxykodonu v těhotenství může vést k abstinčním příznakům u novorozence. Pokud se podává při porodu, může oxykodon způsobit u novorozence respirační depresi. Tyto tablety mají být užívány v těhotenství pouze v případě, že prospěch převáží nad možnými riziky pro nenarozené dítě nebo novorozence.

Kojení

Oxykodon přechází do mateřského mléka. Byl naměřen poměr koncentrace mezi mlékem a plazmou 3,4:1, proto jsou možné účinky oxykodonu na kojence. Není známo, zda naloxon také přechází do mateřského mléka. Nicméně po užití těchto tablet jsou systémové hladiny naloxonu velmi nízké (viz bod 5.2).

Riziko pro kojence však nelze vyloučit, především po užití více dávek těchto tablet kojící matkou.

Kojení má být během léčby přípravkem Noldoxen přerušeno.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku oxykodonu a naloxonu na fertilitu člověka. Při užívání oxykodonu/naloxonu nebyl u potkanů pozorován žádný účinek na páření nebo fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Noldoxen má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. To platí zejména na počátku léčby, po zvýšení dávky nebo rotaci anebo v případě, že se tyto tablety kombinují s jinými CNS depresanty. Pacienti, u nichž je konkrétní dávka stabilizována, nemusí být nutně omezováni. Proto se pacienti mají poradit se svým lékařem, zda mohou řídit vozidlo nebo obsluhovat stroje.

Pacienti léčení přípravkem Noldoxen, u nichž se vyskytla somnolence a/nebo epizody náhlého nástupu spánku, musí být informováni, aby neřídili vozidla a nevykonávali aktivity, kde zhoršená pozornost může vystavit je samotné nebo ostatní riziku vážného úrazu nebo smrti (např. při obsluze strojů), dokud tyto opakující se epizody a somnolence nevymizí (viz též body 4.4 a 4.5).

4.8 Nežádoucí účinky

Níže uvedené frekvence jsou podkladem pro posouzení nežádoucích účinků:

- Velmi časté ($\geq 1/10$)
- Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
- Méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)
- Vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)
- Velmi vzácné ($< 1/10\ 000$)
- Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

U každé skupiny frekvence jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti.

Nežádoucí účinky při léčbě bolesti

<u>Třída orgánových systémů podle MedDRA</u>	<u>Časté</u>	<u>Méně časté</u>	<u>Vzácné</u>	<u>Není známo</u>
<u>Poruchy imunitního systému</u>		Hypersensitivita		
<u>Poruchy metabolismu a výživy</u>	Snížená chuť k jídlu nebo až ztráta chuti k jídlu			
<u>Psychiatrické poruchy</u>	Insomnie	Abnormální myšlení Úzkost Stav zmatenosti Deprese Snížení libida Nervozita Neklid	Závislost na drogách (viz bod 4.4)	Euforická nálada Halucinace Noční můry Agrese
<u>Poruchy nervového systému</u>	Závrat' Bolest hlavy Somnolence	Křeče ¹ Porucha pozornosti Porucha chuti Porucha řeči Synkopa Tremor Letargie		Parestezie Sedace
<u>Poruchy oka</u>		Postižení zraku		
<u>Poruchy ucha a labyrintu</u>	Vertigo			
<u>Srdeční poruchy</u>		Angina pectoris ² Palpitace	Tachykardie	
<u>Cévní poruchy</u>	Nával horka	Snížený krevní tlak Zvýšený krevní tlak		
<u>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</u>		Dyspnoe Rinorea Kašel	Zívání	Respirační deprese Syndrom centrální spánkové apnoe
<u>Gastrointestinální poruchy</u>	Bolest břicha Zácpa Průjem Sucho v ústech Dyspepsie Zvracení Nauzea Flatulence	Břišní distenze	Porucha zubu	Říhání
<u>Poruchy jater a žlučových cest</u>		Zvýšené jaterní enzymy Biliární kolika		
<u>Poruchy kůže a podkožní tkáně</u>	Pruritus Kožní reakce Hyperhidróza			
<u>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</u>		Svalové spasmy Svalové fascikulace Myalgie		

<u>Poruchy ledvin a močových cest</u>		Urgentní močení		Močová retence
<u>Poruchy reprodukčního systému a prsu</u>				Erektilní dysfunkce
<u>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</u>	Astenie Únava	Bolest na hrudi Třesavka Syndrom z vysazení léku Malátnost Bolest Periferní edém Žízeň		
<u>Vyšetření</u>		Snížení hmotnosti	Zvýšení hmotnosti	
<u>Poranění, otravy a procedurální komplikace</u>		Náhodný úraz		

¹ zvláště u pacientů s epilepsií nebo s predispozicí ke křečím

² zvláště u pacientů s ischemickou chorobou srdeční v anamnéze

U léčivé látky oxykodon-hydrochloridu jsou známy další nežádoucí účinky:

Vzhledem ke svým farmakologickým vlastnostem může oxykodon-hydrochlorid způsobit respirační depresi, miózu, bronchiální spasmus a spasmus hladkého svalstva a může potlačit kašlací reflex.

<u>Třída orgánových systémů podle MedDRA</u>	<u>Časté</u>	<u>Méně časté</u>	<u>Vzácné</u>	<u>Není známo</u>
<u>Infekce a infestace</u>			Herpes simplex	
<u>Poruchy imunitního systému</u>				Anafylaktické reakce
<u>Poruchy metabolismu a výživy</u>		Dehydratace	Zvýšená chuť k jídlu	
<u>Psychiatrické poruchy</u>	Změněná nálada a změna osobnosti Snížená aktivita Psychomotorická hyperaktivita	Agitovanost Poruchy vnímání (např. derealizace)		
<u>Poruchy nervového systému</u>		Zhoršená koncentrace Migréna Hypertonie Mimovolné svalové kontrakce Hypoestezie Abnormální koordinace		Hyperalgezie
<u>Poruchy ucha a labyrintu</u>		Postižení sluchu		
<u>Cévní poruchy</u>		Vazodilatace		

<u>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</u>		Dysfonie		
<u>Gastrointestinální poruchy</u>	Škytavka	Dysfagie Ileus Vřed úst Stomatitida	Meléna Krvácení z dásně	Zubní kaz
<u>Poruchy jater a žlučových cest</u>				Cholestáza Dysfunkce Oddiho svěrače
<u>Poruchy kůže a podkožní tkáně</u>		Suchá kůže	Kopřivka	
<u>Poruchy ledvin a močových cest</u>	Dysurie			
<u>Poruchy reprodukčního systému a prsu</u>		Hypogonadismus		Amenorea
<u>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</u>		Edém Léková tolerance		Novorozenecký abstinenční syndrom

Nežádoucí účinky při léčbě syndromu neklidných nohou

Níže uvedený přehled zahrnuje nežádoucí účinky pozorované u oxykodonu/naloxonu ve 12týdenní, randomizované, placebem kontrolované klinické studii zahrnující celkem 150 pacientů užívajících oxykodon/naloxon a 154 pacientů užívajících placebo s denními dávkami mezi 10 mg/5 mg a 80 mg/40 mg oxykodon-hydrochloridu/naloxon-hydrochloridu. Nežádoucí účinky spojené s oxykodonem/naloxonem pozorované při léčbě bolesti, které nebyly pozorovány v RLS studii, byly přidány s frekvencí „není známo“.

<u>Třída orgánových systémů podle MedDRA</u>	<u>Velmi časté</u>	<u>Časté</u>	<u>Méně časté</u>	<u>Není známo</u>
<u>Poruchy imunitního systému</u>				Hypersensitivita
<u>Poruchy metabolismu a výživy</u>		Snížená chuť k jídlu nebo až ztráta chuti k jídlu		
<u>Psychiatrické poruchy</u>		Insomnie Deprese	Snížení libida Spánkové ataky	Abnormální myšlení Úzkost Stav zmatenosti Nervozita Neklid Euforická nálada Halucinace Noční můry Drogová závislost Agrese

<u>Poruchy nervového systému</u>	Bolest hlavy Somnolence	Závrať Porucha pozornosti Tremor Parestezie	Dysgeuzie	Křeče ¹ Sedace Porucha řeči Synkopa Letargie
<u>Poruchy oka</u>		Postižení zraku		
<u>Poruchy ucha a labyrintu</u>		Vertigo		
<u>Srdeční poruchy</u>				Angina pectoris ² Palpitace Tachykardie
<u>Cévní poruchy</u>	Nával horka Snížený krevní tlak Zvýšený krevní tlak			
<u>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</u>			Dyspnoe	Kašel Rinorea Respirační deprese Zívání
<u>Gastrointestinální poruchy</u>	Zácpa Nauzea	Bolest břicha Sucho v ústech Zvracení	Flatulence	Břišní distenze Průjem Dyspepsie Řihání Porucha zubu
<u>Poruchy jater a žlučových cest</u>		Zvýšené jaterní enzymy ³		Biliární kolika
<u>Poruchy kůže a podkožní tkáň</u>	Hyperhidróza	Pruritus Kožní reakce		
<u>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</u>				Svalové spasmy Svalové fascikulace Myalgie
<u>Poruchy ledvin a močových cest</u>				Urgentní močení Močová retence
<u>Poruchy reprodukčního systému a prsu</u>			Erektivní dysfunkce	
<u>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</u>	Únava	Bolest na hrudi Třesavka Žízeň Bolest	Syndrom vysazení léku Periferní edém	Malátnost Astenie
<u>Vyšetření</u>				Snížení hmotnosti Zvýšení hmotnosti
<u>Poranění, otravy a procedurální komplikace</u>			Náhodný úraz	

¹ zvláště u pacientů s epilepsií nebo s predispozicí ke křečím

² zvláště u pacientů s anamnézou koronární nemoci

³ zvýšení alaninaminotransferázy, zvýšení gama-glutamyltransferázy

Závislost

Opakované používání přípravku Noldoxen, a to i v terapeutických dávkách, může vést k závislosti.

Riziko závislosti se u jednotlivých pacientů může lišit podle rizikových faktorů, dávkování a délky léčby opioidy (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Symptomy intoxikace

Podle anamnézy pacienta se předávkování přípravkem Naldoxen může projevit symptomy, které jsou způsobeny buď oxykodonem (agonista opioidních receptorů) nebo naloxonem (antagonista opioidních receptorů). Symptomy předávkování oxykodonem zahrnují miónu, respirační depresi, somnolenci přecházející do stuporu, hypotonii, bradykardii a hypotenzi. V závažnějších případech se může vyskytnout kóma, nekardiogenní plicní edém a oběhové selhání, které mohou mít fatální následky.

Při předávkování oxykodonem byla pozorována toxická leukoencefalopatie.

Symptomy předávkování samotným naloxonem jsou nepravděpodobné.

Léčba intoxikace

Abstinenční příznaky z předávkování naloxonem je třeba léčit symptomaticky v dobře kontrolovaném prostředí.

Klinické symptomy naznačující předávkování oxykodonem lze léčit podáním opioidních antagonistů (např. 0,4–2 mg naloxon-hydrochloridu intravenózně). Podání je třeba opakovat ve dvou až tříminutových intervalech dle klinické potřeby. Také je možné aplikovat infuzi 2 mg naloxon-hydrochloridu v 500 ml 0,9% chloridu sodného nebo 5% dextrosy (0,004 mg/ml naloxonu). Infuzi je třeba podat v poměru k dříve podaným dávkám bolusu a podle reakce pacienta.

Je třeba zvážit výplach žaludku.

V případě potřeby lze použít podpůrné prostředky (umělé dýchání, kyslík, vazopresory a infuze tekutin) pro zvládnutí oběhového šoku při předávkování. Při srdeční zástavě nebo arytmií je třeba provést srdeční masáž nebo defibrilaci. V případě potřeby je nutno provést umělé dýchání. Je třeba zachovat metabolismus tekutin a elektrolytů.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: analgetika, opioidní analgetika (anodyna), přírodní opiové alkaloidy
ATC kód: N02AA55.

Mechanismus účinku

Oxykodon a naloxon mají afinitu pro kappa, mí a delta receptory opiátů v mozku, páteři a v periferních orgánech (např. střevo). Oxykodon působí jako agonista opioidního receptoru na těchto receptorech a

váže se na endogenní opioidní receptory v CNS. Naloxon je naopak čistý antagonist, působící na všechny typy opioidních receptorů.

Farmakodynamické účinky

Vzhledem k výraznému first-pass metabolismu je biologická dostupnost naloxonu po perorálním podání < 3%, a proto je klinicky relevantní systémový účinek nepravděpodobný. V důsledku lokálního kompetitivního antagonismu opioidním receptorem zprostředkovaného oxykodonového účinku naloxonu ve střevu snižuje naloxon poruchy funkce vyprazdňování, které jsou typické pro léčení opioidy.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinky opioidů na endokrinní systém, viz bod 4.4.

Preklinické studie předkládají různé účinky přírodních opioidů na složky imunitního systému. Klinický význam těchto nálezů není znám. Není známo, zda oxykodon, polosyntetický opioid, má podobné účinky na imunitní systém, jako opioidy přírodní.

Analgesie

Dvanáctitýdenní paralelní skupinová dvojitě slepá studie provedená u 322 pacientů trpících zácpou způsobenou opioidy ukázala, že pacienti léčení kombinací oxykodon-hydrochloridu a naloxon-hydrochloridu měli v posledním týdnu léčby průměrně o jednu spontánní stolicí (bez laxativ) více ve srovnání s pacienty, kteří pokračovali v užívání podobných dávek tablet oxykodon-hydrochloridu s prodlouženým uvolňováním ($p < 0,0001$). Užívání laxativ v prvních čtyřech týdnech bylo ve skupině léčené oxykodonem a naloxonem významně nižší než ve skupině léčené pouze oxykodonem (31 % oproti 55 %, $p < 0,0001$). Podobných výsledků bylo dosaženo ve studii provedené na 265 pacientech bez karcinomu, kteří užívali denní dávky oxykodon-hydrochloridu/naloxon-hydrochloridu 60 mg/30 mg až 80 mg/40 mg, ve srovnání s pacienty léčenými pouze oxykodon-hydrochloridem ve stejných dávkách.

Syndrom neklidných nohou

Ve 12týdenní dvojitě zaslepené studii účinnosti bylo 150 pacientů s těžkým až velmi těžkým idiopatickým syndromem neklidných nohou (IRSL) randomizováno k léčbě oxykodonhydrochloridem/naloxon-hydrochloridem. Těžký syndrom je definován jako IRLS skóre mezi 21 a 30, a velmi těžký má skóre mezi 31 a 40. U pacientů bylo ve 12. týdnu prokázáno klinicky a statisticky významné zlepšení v průměrném IRLS skóre ve srovnání s placebem po celou dobu léčby s poklesem průměrného IRLS skóre o 5,9 bodu ve srovnání s placebem (za předpokladu, že efekt je podobný placebo u pacientů, kteří přerušili studii, což představuje velmi konzervativní přístup). Nástup účinnosti byl prokázán již od 1. týdne léčby. Podobné výsledky byly zjištěny ve zlepšení závažnosti RLS symptomů (měřeno RLS-6-Rating Scale), v kvalitě života měřené QoL-RLS dotazníkem, kvalitě spánku (měřeno MOS stupnicí spánku) a v procentech IRLS skóre. Žádný subjekt neměl potvrzené zvýšení v průběhu studie.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Oxykodon-hydrochlorid

Absorpce

Oxykodon má při perorálním podání vysokou absolutní biologickou dostupnost až 87 %.

Distribuce

Po absorpci je oxykodon rozváděn po celém těle. Přibližně 45 % je vázáno na plasmatické bílkoviny.

Oxykodon rovněž prochází placentou a může být nalezen v mateřském mléce.

Biotransformace

Oxykodon je metabolizován ve střevech a játrech na noroxykodon a oxymorfon a na různé glukuronidové konjugáty. Noroxykodon, oxymorfon a noroxymorfon se vytvářejí pomocí systému cytochromu P450. Chinidín snižuje tvorbu oxymorfonu u člověka bez podstatného ovlivnění farmakodynamiky oxykodonu. Vliv metabolitů na celkový farmakodynamický účinek je nevýznamný.

Eliminace

Oxykodon a jeho metabolity jsou vylučovány močí a stolicí.

Naloxon-hydrochlorid

Absorpce

Po perorálním podání má naloxon velmi nízkou systémovou dostupnost < 3%.

Distribuce

Naloxon přechází do placenty. Není známo, zda naloxon také přechází do mateřského mléka.

Biotransformace a eliminace

Po parenterálním podání je plazmatický poločas přibližně jedna hodina. Doba účinku závisí na dávce a cestě podání, intramuskulární injekce má delší účinek než intravenózní dávky. Naloxon je metabolizován v játrech a vylučuje se močí. Hlavními metabolity jsou naloxon-glukuronid, 6β-naloxol a jeho glukuronidy.

Kombinace oxykodon-hydrochloridu/naloxon-hydrochloridu (Noldoxen)

Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

Farmakokinetické vlastnosti oxykodonu z přípravku Noldoxen jsou ekvivalentní vlastnostem tablet oxykodon-hydrochloridu s prodlouženým uvolňováním, podávanými společně s tabletami naloxon-hydrochloridu s prodlouženým uvolňováním.

Vzájemná zaměnitelnost všech sil přípravku Noldoxen byla prokázána.

Po perorálním podání přípravku Noldoxen v maximální dávce zdravým subjektům jsou koncentrace naloxonu v plazmě tak nízké, že není možné provést farmakokinetickou analýzu. Je ovšem možné provést farmakokinetickou analýzu naloxon-3-glukuronidu jako markeru surogátu, protože jeho koncentrace v plazmě je dostatečně vysoká pro změření.

Po vysoce tučné snídani je biologická dostupnost a maximální koncentrace oxykodonu v plazmě (C_{max}) přibližně o 16 % a 30 % vyšší ve srovnání s podáním nalačno. To bylo hodnoceno jako klinicky irelevantní, a proto je možné užívat přípravek Noldoxen, tablety s prodlouženým uvolňováním, s jídlem nebo bez jídla (viz bod 4.2).

In vitro studie metabolismu léku ukázaly, že výskyt klinicky relevantních interakcí s přípravkem Noldoxen je nepravděpodobný.

Starší pacienti

Oxykodon

U starších pacientů se hodnota AUC_{τ} oxykodonu zvýšila ve srovnání s mladšími dobrovolníky průměrně na 118 % (90% CI: 103, 135). Hodnota C_{max} oxykodonu se zvýšila průměrně na 114 % (90% CI: 102, 127). Hodnota C_{min} oxykodonu se zvýšila průměrně na 128 % (90% CI: 107, 152).

Naloxon

U starších pacientů se hodnota AUC_{τ} naloxonu zvýšila ve srovnání s mladšími dobrovolníky průměrně na 182 % (90% CI: 123, 270). Hodnota C_{max} naloxonu se zvýšila průměrně na 173 % (90% CI: 107, 280). Hodnota C_{min} naloxonu se zvýšila průměrně na 317 % (90% CI: 142, 708).

Naloxon-3-glukuronid

U starších pacientů se hodnota AUC_{τ} naloxon-3-glukuronidu zvýšila ve srovnání s mladšími dobrovolníky průměrně na 128 % (90% CI: 113, 147). Hodnota C_{max} naloxon-3-glukuronidu se zvýšila průměrně na 127 % (90% CI: 112, 144). Hodnota C_{min} naloxon-3-glukuronidu se zvýšila průměrně na 125 % (90% CI: 105, 148).

Pacienti s poruchou funkce jater

Oxykodon

U pacientů s lehkým, středně těžkým a těžkým poškozením jater se hodnota AUC_{INF} oxykodonu zvýšila průměrně na 143 % (90% CI: 111, 184), 319 % (90% CI: 248, 411) a 310 % (90% CI: 241, 398) ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Hodnota C_{max} oxykodonu se u pacientů s lehkým, středně těžkým a těžkým poškozením jater zvýšila průměrně na 120 % (90% CI: 99, 144), 201 % (90% CI: 166, 242) a 191 % (90% CI: 158, 231) ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Hodnota $t_{1/2Z}$ oxykodonu se u pacientů s lehkým, středně těžkým a těžkým poškozením jater zvýšila průměrně na 108 % (90% CI: 70, 146), 176 % (90% CI: 138, 215) a 183 % (90% CI: 145, 221) ve srovnání se zdravými dobrovolníky.

Naloxon

U pacientů s lehkým, středně těžkým a těžkým poškozením jater se hodnota AUC_{τ} naloxonu zvýšila průměrně na 411 % (90% CI: 152, 1112), 11 518 % (90% CI: 4 259, 31 149) a 10 666 % (90% CI: 3 944, 28 847) ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Hodnota C_{max} naloxonu se u pacientů s lehkým, středně těžkým a těžkým poškozením jater zvýšila průměrně na 193 % (90% CI: 115, 324), 5 292 % (90% CI: 3 148, 8 896) a 5 252% (90% CI: 3 124, 8 830) ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Vzhledem k nedostatečnému množství dat se $t_{1/2Z}$ a odpovídající AUC_{INF} naloxonu nepočítaly. Srovnání biologické dostupnosti naloxonu bylo tudíž založeno na hodnotách AUC_{τ} .

Naloxon-3-glukuronid

U pacientů s lehkým, středně těžkým a těžkým poškozením jater se hodnota AUC_{INF} naloxon-3-glukuronidu zvýšila průměrně na 157 % (90% CI: 89, 279), 128% (90% CI: 72, 227) a 125 % (90% CI: 71, 222) ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Hodnota C_{max} naloxon-3-glukuronidu se zvýšila průměrně na 141 % (90% CI: 100, 197) a 118 % (90% CI: 84, 166) u pacientů s lehkým a středně těžkým poškozením jater a u pacientů s těžkým poškozením jater se snížila na 98 % (90% CI: 70, 137) ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Hodnota $t_{1/2Z}$ naloxon-3-glukuronidu se u pacientů s lehkým poškozením jater zvýšila průměrně na 117 % (90% CI: 72, 161) a u pacientů se středně těžkým a těžkým poškozením jater se snížila na 77 % (90% CI: 32, 121) a 94 % (90% CI: 49, 139) ve srovnání se zdravými dobrovolníky.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Oxykodon

U pacientů s lehkým, středně těžkým a těžkým poškozením ledvin se hodnota AUC_{INF} oxykodonu zvýšila průměrně na 153 % (90% CI: 130, 182), 166 % (90% CI: 140, 196) a 224 % (90% CI: 190, 266) ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Hodnota C_{max} oxykodonu se u pacientů s lehkým, středně těžkým a těžkým poškozením ledvin zvýšila průměrně na 110 % (90% CI: 94, 129), 135 % (90% CI: 115, 159) a 167 % (90% CI: 142, 196) ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Hodnota $t_{1/2Z}$ se u pacientů s lehkým, středně těžkým a těžkým poškozením ledvin zvýšila průměrně na 149 %, 123 % a 142 % ve srovnání se zdravými dobrovolníky.

Naloxon

U pacientů s lehkým, středně těžkým a těžkým poškozením ledvin se hodnota AUC_t naloxonu zvýšila průměrně na 2 850 % (90% CI: 369, 22 042), 3 910 % (90% CI: 506, 30 243) a 7 612% (90% CI: 984, 58 871) ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Hodnota C_{max} naloxonu se u pacientů s lehkým, středně těžkým a těžkým poškozením ledvin zvýšila průměrně na 1 076% (90% CI: 154, 7 502), 858 % (90% CI: 123, 5 981) a 1 675 % (90% CI: 240, 11 676) ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Vzhledem k nedostatečnému množství dat se $t_{1/2Z}$ a odpovídající AUC_{INF} naloxonu nepočítaly. Srovnání biologické dostupnosti naloxonu bylo tudíž založeno na hodnotách AUC_t . Poměry mohly být ovlivněny nemožností plně charakterizovat profily plazmy s naloxonem u zdravých jedinců.

Naloxon-3-glukuronid

U pacientů s lehkým, středně těžkým a těžkým poškozením ledvin se hodnota AUC_{INF} naloxon-3-glukuronidu zvýšila průměrně na 220 % (90% CI: 148, 327), 370 % (90% CI: 249, 550) a 525 % (90% CI: 354, 781) ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Hodnota C_{max} naloxon-3-glukuronidu se u pacientů s lehkým, středně těžkým a těžkým poškozením ledvin zvýšila průměrně na 148 % (90% CI: 110, 197), 202 % (90% CI: 151, 271) a 239 % (90% CI: 179, 320) ve srovnání se zdravými dobrovolníky. U hodnoty $t_{1/2Z}$ naloxon-3-glukuronidu nedošlo v průměru k žádné významné změně mezi pacienty s poškozením ledvin a zdravými jedinci.

Zneužití

Aby se zabránilo narušení vlastnosti prodlouženého uvolňování tablet, nesmí se přípravek Noldoxen drtit, lámat na kousky ani kousat, protože to vede k rychlejšímu uvolňování léčivých látek. Kromě toho má naloxon pomalé vylučování, je-li podán intranasálně. Obě tyto vlastnosti znamenají, že zneužití přípravku Noldoxen nebude mít zamýšlený účinek. U potkanů závislých na oxykodonu vedlo intravenózní podání oxykodon-hydrochloridu/naloxonu- hydrochloridu v poměru 2:1 k abstinenčním příznakům.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nejsou k dispozici žádné údaje ze studií reprodukční toxicity pro kombinaci oxykodonu a naloxonu.

Studie provedené pro jednotlivé složky na samicích i samcích potkanů ukázaly, že oxykodon v dávkách do 8 mg/kg živé hmotnosti nemá vliv na plodnost a raný vývoj embrya a nezpůsobil malformace u potkanů v dávkách do 8 mg/kg a u králíků v dávkách 125 mg/kg živé hmotnosti. Ale u králíků bylo při statistickém hodnocení jednotlivých plodů pozorováno zvýšení vývojových změn v souvislosti s dávkou (zvýšený výskyt 27 obratlů před kostí křížovou, nadbytečné páry žeber). Při statistickém hodnocení těchto parametrů pomocí vrhů se zvýšil pouze výskyt 27 obratlů před kostí křížovou a pouze ve skupině, které byla podávána dávka 125 mg/kg, což je dávka, která vyvolala silné farmakotoxické účinky u březích zvířat. Studie prenatálního a postnatálního vývoje potkanů F1 ukázala, že tělesná hmotnost potkanů, kterým byla podávána denní dávka 6 mg/kg, byla nižší ve srovnání s tělesnou hmotností kontrolní skupiny při dávkách snižujících hmotnost matky a příjem potravy (NOAEL 2 mg/kg ž.hm.). Nebyl pozorován účinek na fyzické, reflexologické a smyslové vývojové parametry ani na indexy chování a reprodukce. Standardní studie perorální reprodukční toxicity naloxonu ukazují, že vysoké perorální dávky naloxonu nebyly teratogenní ani embryo/fetotoxické a nemají nepříznivý vliv na perinatální a postnatální vývoj. Naloxon ve velmi vysokých dávkách (800 mg/kg/den), které vyvolaly

významnou toxicitu u samic potkanů (např. snížení tělesné hmotnosti, křeče), způsobil zvýšenou úmrtnost mláďat v období ihned po porodu. Ale u živých mláďat nebyly pozorovány žádné účinky na vývoj nebo chování.

Dlouhodobé studie kancerogenity kombinace oxykodon/naloxon se neprováděly. Kancerogenita byla hodnocena ve 2leté studii s perorální sondou prováděné na potkanech Sprague-Dawley. Oxykodon nezvyšoval výskyt nádorů u samců a samic potkanů v dávkách až 6 mg/kg/den. Dávky byly omezeny farmakologickými účinky oxykodonu souvisejícími s opioidy.

U naloxonu se prováděla 24měsíční perorální studie kancerogenity na potkanech při dávkování až 100 mg/kg/den a 6měsíční studie kancerogenity byla provedena u myši TgrasH2 v dávkách do 200 mg/kg/den. Výsledky těchto dvou studií ukazují, že naloxon nebyl za těchto podmínek kancerogenní.

Oxykodon a naloxon jako samostatné přípravky vykazují klastogenní potenciál v případě *in vitro* studií. Žádné podobné účinky ovšem nebyly zjištěny za podmínek *in vivo*, a to ani při toxických dávkách. Výsledky naznačují, že mutagenní riziko přípravku Noldoxen je u lidí v případě terapeutických koncentrací považováno za nepravděpodobné a je to možné stanovit s odpovídající jistotou.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Hyprolosa

Ethylcelulosa

Glyceroldistearát

Monohydrát laktosy

Mastek (E 553b)

Magnesium-stearát (E 470b)

Potahová vrstva

Polyvinylalkohol

Oxid titaničitý (E 171)

Makrogol 3350

Mastek (E 553b)

Červený oxid železitý (E 172) - pouze v tabletách 20 mg/10 mg

Žlutý oxid železitý (E 172) - pouze v tabletách 40 mg/20 mg

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Tablety s prodlouženým uvolňováním 10 mg/5 mg:

Dětský bezpečnostní blistr (bílý PVC/PVDC-papír/Al fólie): 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 nebo 112 tablet s prodlouženým uvolňováním, v krabičce.

Perforovaný jednodávkový dětský bezpečnostní odlupovatelný blistr (bílý PVC/PVDC-PET/Al fólie): 10 × 1, 14 × 1, 20 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 50 × 1, 56 × 1, 60 × 1, 90 × 1, 98 × 1, 100 × 1 nebo 112 × 1 tableta s prodlouženým uvolňováním, v krabičce.

Tablety s prodlouženým uvolňováním 20 mg/10 mg:

Dětský bezpečnostní blistr (bílý PVC/PVDC-papír/Al fólie): 10, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 nebo 112 tablet s prodlouženým uvolňováním, v krabičce.

Perforovaný jednodávkový dětský bezpečnostní odlupovatelný blistr (bílý PVC/PVDC-PET/Al fólie): 10 × 1, 20 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 50 × 1, 56 × 1, 60 × 1, 90 × 1, 98 × 1, 100 × 1 nebo 112 × 1 tableta s prodlouženým uvolňováním, v krabičce.

Tablety s prodlouženým uvolňováním 40 mg/20 mg:

Dětský bezpečnostní blistr (bílý PVC/PVDC-papír/Al fólie): 10, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 nebo 112 tablet s prodlouženým uvolňováním, v krabičce.

Perforovaný jednodávkový dětský bezpečnostní odlupovatelný blistr (PVC/PVDC-PET/Al fólie): 10 × 1, 20 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 50 × 1, 56 × 1, 60 × 1, 90 × 1, 98 × 1, 100 × 1 nebo 112 × 1 tableta s prodlouženým uvolňováním, v krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Noldoxen 10 mg/5 mg tablety s prodlouženým uvolňováním: 65/687/16-C

Noldoxen 20 mg/10 mg tablety s prodlouženým uvolňováním: 65/688/16-C

Noldoxen 40 mg/20 mg tablety s prodlouženým uvolňováním: 65/689/16-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 5. 9. 2018

Datum posledního prodloužení registrace: 7. 6. 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

3. 10. 2024

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (www.sukl.cz).