

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

2. KVALITATIVNÍ I KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Duoxona 10 mg/5 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 10 mg oxykodon-hydrochloridu (odpovídá 9 mg oxykodonu) a 5 mg naloxon-hydrochloridu (jako 5,45 mg dihydrátu naloxon-hydrochloridu, odpovídá 4,5 mg naloxonu).

Duoxona 20 mg/10 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 20 mg oxykodon-hydrochloridu (odpovídá 18 mg oxykodonu) a 10 mg naloxon-hydrochloridu (jako 10,9 mg dihydrátu naloxon-hydrochloridu, odpovídá 9 mg naloxonu).

Duoxona 40 mg/20 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 40 mg oxykodon-hydrochloridu (odpovídá 36 mg oxykodonu) a 20 mg naloxon-hydrochloridu (jako 21,8 mg dihydrátu naloxon-hydrochloridu, odpovídá 18 mg naloxonu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s prodlouženým uvolňováním

Duoxona 10 mg/5 mg

Růžové, podlouhlé, bikonvexní tablety s prodlouženým uvolňováním s půlicí rýhou na obou stranách, o délce 10,2 mm, šířce 4,7 mm a výšce 4,0 mm.
Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

Duoxona 20 mg/10 mg

Bílé, podlouhlé, bikonvexní tablety s prodlouženým uvolňováním s půlicí rýhou na obou stranách, o délce 11,2 mm, šířce 5,2 mm a výšce 4,0 mm.
Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

Duoxona 40 mg/20 mg

Růžové, podlouhlé, bikonvexní tablety s prodlouženým uvolňováním s půlicí rýhou na obou stranách, o délce 14,2 mm, šířce 6,7 mm a výšce 5,0 mm.
Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

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

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

Přípravek Duoxona je indikován u dospělých.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Analgesie

Analgetický účinek přípravku Duoxona je ekvivalentní účinku přípravků s oxykodonem s prodlouženým uvolňováním.

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

Dospělí

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

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

Pacienti, kteří již dostávají opioidy, mohou začít na vyšších dávkách přípravku Duoxona, a to v závislosti na jejich předchozích zkušenostech s opioidy.

Maximální denní dávka přípravku Duoxona 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 zvýšení dávky. Pokud je zvažováno zvýšení dávky zvláštní pozornost má být věnována pacientům s poruchou funkce ledvin a pacientům s mírnou 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 přípravkem Duoxona s následným přechodem na jiný opioid lze očekávat zhoršení funkce střev.

Někteří pacienti, kteří užívají přípravek Duoxona podle pravidelného časového rozvrhu, vyžadují analgetika s okamžitým uvolňováním jako záchrannou medikaci při průlomové bolesti. Duoxona je přípravek s prodlouženým uvolňováním, proto není určen pro léčbu průlomové bolesti. Při léčbě průlomové bolesti se má jedna dávka záchranné medikace přibližně rovnat jedné šestině ekvivalentní denní dávky oxykodon-hydrochloridu. Potřeba více než dvou dávek pomocné medikace denně je obvykle signálem, že dávku je třeba zvýšit. Toto zvýšení je třeba provádět postupně, každý den nebo každý druhý den, dvakrát denně, přičemž se dávka bude zvyšovat o 5

mg/2,5 mg, nebo v případě potřeby o 2,5 mg/1,25 mg nebo 10 mg/5 mg oxykodon-hydrochloridu/naloxon-hydrochloridu, až do dosažení stabilní dávky. 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. Mírně zvýšené maximální plazmatické koncentrace mají být vzaty v úvahu při použití tablet 2,5 mg/1,25 mg.

Přípravek Duoxona 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 podle jejich vzorce bolesti. Obecně platí, že má být zvolena nejnižší účinná analgetická dávka.

Při léčbě nemaligní bolesti obvykle postačí dávky do 40 mg oxykodon-hydrochloridu a 20 mg naloxon-hydrochloridu, ale mohou být nutné i vyšší dávky.

Pro dávky nerealizovatelné s těmito silami léku jsou k dispozici jiné síly.

Syndrom neklidných nohou (restless legs syndrome, RLS)

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

Dávka má být upravena podle citlivosti každého jednotlivého pacienta.

Na léčbu syndromu neklidných nohou přípravkem Duoxona má dohlížet lékař se zkušenostmi s léčbou syndromu neklidných nohou.

Nebude-li předepsáno jinak, má se přípravek Duoxona 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. Průměrná 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 Duoxona 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 individuálním potřebám. Obecně platí, že má být zvolena nejnižší účinná dávka.

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

Analgesie/Syndrom neklidných nohou (RLS)

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

Klinické studie prokázaly, že plazmatické 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. Při podávání přípravku Duoxona pacientům s mírnou poruchou funkce jater (viz bod 4.4) je nutná opatrnost. U pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater je přípravek Duoxona kontraindikován (viz bod 4.3).

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Klinické studie prokázaly, že plazmatické 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. Při podávání přípravku Duoxona pacientům s poruchou funkce ledvin (viz bod 4.4) je nutná opatrnost.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Duoxona 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.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky. Přípravek Duoxona se polyká vcelku s dostatečným množstvím tekutiny a nesmí se lámat, žvýkat nebo drtit.

Cíle léčby a ukončení léčby

Před zahájením léčby přípravkem Duoxona 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 progresu primárního onemocnění (viz bod 4.4).

Délka léčby

Oxykodon se nemá podávat déle, než je nezbytné

Analgesie

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

Syndrom neklidných nohou

V průběhu léčby přípravkem Duoxona má být pacient alespoň jednou za tři měsíce klinicky sledován. Léčba přípravkem Duoxona má pokračovat pouze tehdy, pokud je považována za účinnou a pokud se předpokládá, že její přínos převyšuje nad nežádoucími účinky a možným

poškozením jednotlivých pacientů. Dříve než délka léčby syndromu neklidných nohou překročí 1 rok, má být zváženo vymývací období („washout period“), při kterém se po dobu přibližně jednoho týdne postupně snižuje dávka přípravku Duoxona, aby bylo možné stanovit, zda je pokračování léčby přípravkem Duoxona nezbytné.

Pokud již pacient nepotřebuje léčbu opioidy, je doporučeno přibližně během jednoho týdne dávku postupně snižovat, aby se předešlo příznakům z vysazení (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,
- Středně těžká až těžká porucha funkce jater

Navíc pro syndrom neklidných nohou:

- Zneužívání opioidů v anamnéze

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Tyto tablety se musí podávat s opatrností pacientům:

- se závažnou poruchou funkce plic
- se spánkovou apnoí
- současně užívajícím léky tlumící CNS (viz níže a bod 4.5)
- užívajícím inhibitory monoaminoxidázy (IMAO, viz níže a bod 4.5)
- s tolerancí, fyzickou závislostí a při vysazení (viz níže)
- s psychickou závislostí, zneužíváním a anamnézou zneužívání návykových látek a/nebo alkoholu (viz níže)
- starším a oslabeným
- s poraněním hlavy, intrakraniálními lézemi nebo zvýšeným intrakraniálním tlakem, sníženou úrovní vědomí nejasného 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 chorobou (nedostatečnost kůry nadledvin)
- s hypertrofií prostaty
- s toxickou psychózou
- s alkoholismem
- s delíriem tremens
- s cholelitiázou
- s preexistujícím kardiovaskulárním onemocněním

Respirační deprese

Hlavním rizikem nadměrného užití opioidů je respirační deprese.

Poruchy dýchání ve spánku

Opioidy mohou způsobovat poruchy dýchání ve spánku včetně centrální spánkové apnoe (CSA) a hypoxemie ve spánku. Používání opioidů zvyšuje riziko CSA v závislosti na dávce. U pacientů, u kterých se vyskytne CSA, zvažte snížení celkové dávky opioidů.

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

Současné 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 současné předepisování těchto sedativ vyhrazeno pro pacienty, u nichž nejsou alternativní možnosti léčby. V případě rozhodnutí předepsat přípravek Duoxona současně 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 (IMAO)

Přípravek Duoxona musí být podáván s opatrností pacientům užívajícím IMAO nebo pacientům, kteří IMAO užívali v předchozích 2 týdnech.

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.

Při podávání přípravku Duoxona pacientům s mírnou poruchou funkce jater nebo ledvin je třeba opatrnosti. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin je obzvláště nutné pečlivé lékařské sledování.

Výskyt průjmu může být považován za možný důsledek působení naloxonu.

Porucha z užívání opioidů (zneužívání a závislost)

Po opakovaném podávání opioidů, jako je oxykodon, se může vyvinout tolerance a fyzická a/nebo psychická závislost.

Opakované užívání přípravku Duoxona může vést k poruše z užívání opioidů (opioid use disorder, OUD). Vyšší dávka a delší trvání léčby opioidy může riziko vzniku OUD zvýšit. Zneužití nebo úmyslné nesprávné použití přípravku Duoxona může mít za následek 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 Duoxona a během léčby je třeba se s pacientem dohodnout na cílech léčby a plánu ukončení léčby (viz bod 4.2). Před léčbou a v jejím průběhu má být pacient rovněž informován o rizicích a známkách OUD. Pokud se tyto známky objeví, mají být pacienti poučeni, že se musí obrátit na svého lékaře.

U pacientů bude zapotřebí sledovat známky snahy o získání další dávky léku (např. příliš časně žádosti o opakované předepsání). To se týká i kontroly souběžně užívaných opioidů a psychoaktivních léků (jako jsou benzodiazepiny). U pacientů se známkami a příznaky OUD se má zvážit konzultace s odborníkem na léčbu závislosti.

Přerušení léčby a abstinenční syndrom

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

Přípravek Duoxona není vhodný k léčbě abstinenčních příznaků.

Klinické zkušenosti s přípravkem Duoxona při léčbě syndromu neklidných nohou delší než 12 měsíců jsou omezené (viz bod 4.2).

Aby se nenarušilo prodloužené uvolňování, nesmí se tablety s prodlouženým uvolňováním lámat, žvýkat nebo drtit. Rozlámání, rozžvýkání nebo rozdrčení tablet kvůli usnadnění spolknutí vede k rychlejšímu uvolnění léčivých látek a k absorpci možné letální dávky oxykodonu (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 možno zvážit snížení dávky nebo ukončení léčby. Vzhledem k možným aditivním účinkům je nutná opatrnost v případech, kdy pacienti v kombinaci s přípravkem Duoxona užívají jiné přípravky se sedativním působením (viz body 4.5 a 4.7).

Alkohol

Souběžné užívání alkoholu a přípravku Duoxona může zvýšit nežádoucí účinky přípravku Duoxona. Je třeba se vyvarovat jejich souběžného užívání.

Pediatrická populace

U dětí a dospívajících do 18 let se neprováděly studie bezpečnosti a účinnosti přípravku Duoxona. Proto se použití tohoto přípravku u dětí a dospívajících do 18 let nedoporučuje.

Rakovina

Neexistují klinické zkušenosti s pacienty s rakovinou spojenou s peritoneální karcinomatózou nebo se subokluzivním syndromem v pokročilém stadiu rakoviny trávicího traktu nebo pánve. Proto se užívání těchto tablet u těchto pacientů nedoporučuje.

Chirurgický zákrok

Před operací a během prvních 12-24 hodin po operaci se přípravek Duoxona nedoporučuje. Přesné načasování zahájení pooperační léčby pomocí přípravku Duoxona závisí na druhu a rozsahu chirurgického zákroku, zvoleném anesteziologickém postupu, další medikaci a individuálním stavu pacienta a dále na pečlivém posouzení rizik a prospěchu pro každého jednotlivého pacienta.

Zneužití

Má se zabránit jakémukoliv zneužití přípravku Duoxona drogově závislými osobami.

Je-li přípravek Duoxona zneužit parenterálně, intranazálně nebo perorálně osobami závislými na agonistech opioidů, jako je heroin, morfin nebo methadon, očekává se, že se dostaví výrazné abstinenční příznaky (vzhledem k charakteristice naloxonu jako antagonisty opioidních receptorů) nebo že se zesílí již existující abstinenční příznaky (viz bod 4.9).

Tyto tablety jsou určeny výhradně k perorálnímu podávání. Lze očekávat, že parenterální injekce složek tablet (zejména mastku) povedou k lokální nekróze a plicním granulomům nebo mohou vést k jiným závažným a případně fatálním nežádoucím účinkům.

Opioidy, jako například oxykodon, mohou ovlivňovat osu hypothalamus-hypofýza-nadledviny nebo osu hypothalamus-hypofýza-gonády. Některé pozorovatelné změny zahrnují zvýšení hladiny prolaktinu v séru a snížení plazmatické hladiny kortizolu a testosteronu. Z těchto hormonálních změn mohou plynout klinické příznaky.

U pacientů léčených dlouhodobě opioidy může přechod na přípravek Duoxona zpočátku vyvolat abstinenční příznaky nebo průjem.

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

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.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Sedativa, jako jsou benzodiazepiny nebo jim příbuzné látky

Současné podávání opioidů spolu se sedativy, jako jsou benzodiazepiny nebo jim příbuzné látky zvyšuje riziko sedace, respirační depresi, kómatu a smrti v důsledku aditivního tlumivého účinku na CNS. Je nutné omezit dávka a délka trvání jejich současného užívání (viz bod 4.4.).

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

Přípravek Duoxona musí být podáván s opatrností pacientům užívajícím IMAO nebo pacientům, kteří IMAO užívali v předchozích 2 týdnech.

Současné podávání oxykodonu se serotoninovými látkami, jako je selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nebo inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a norepinefrinu (SNRI), může způsobit serotoninovou toxicitu. Příznaky serotoninové toxicity mohou zahrnovat změny duševního stavu (např. agitovanost, halucinace, kóma), nestabilitu autonomního nervového systému (např. tachykardie, labilní krevní tlak, hypertermie), neuromuskulární abnormality (např. hyperreflexie, ztráta koordinace, ztuhlost) a/nebo gastrointestinální příznaky (např. nauzea, zvracení, průjem). U pacientů užívajících tyto přípravky je třeba používat oxykodon s opatrností a může být nutné snížit dávku.

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 Duoxona; je třeba se vyvarovat jejich souběžného užívání.

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

Oxykodon je primárně metabolizován přes CYP3A4 izomery a částečně přes CYP2D6 izomery (viz bod 5.2). Aktivita těchto metabolitů může být inhibována nebo indukována podáváním různých léčiv nebo doplňků stravy. Může být proto nutné adekvátně upravit dávky přípravku Duoxona.

Inhibitory CYP3A4 jako makrolidová antibiotika (např. klarithromycin, erythromycin, telithromycin), azolová antimykotika (např. ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, posakonazol), inhibitory proteáz (např. ritonavir, indinavir, nelfinavir, sachinavir), cimetidin a grepfruitová šťáva

mohou způsobit snížení clearance oxykodonu, což může vést ke zvýšení koncentrací oxykodonu v plazmě. Snížení dávky přípravku Duoxona a následná úprava titrace může být nezbytná.

Induktory CYP3A4 jako 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 tlumení symptomů.

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

In vitro studie metabolismu ukazují, že se neočekávají 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 Duoxona 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 přípravku Duoxona je poměrně nízká (viz bod 5.2). Oxykodon i naloxon přecházejí do placenty. Studie kombinace oxykodonu a naloxonu na zvířatech nebyly provedeny (viz bod 5.3). Studie oxykodonu a naloxonu podávaných samostatně zvířatům neprokázaly teratogenní ani embryotoxické účinky.

Dlouhodobé užívání oxykodonu v těhotenství může vést k abstinenčním příznakům u novorozence. Pokud se podává při porodu, může oxykodon způsobit u novorozence respirační depresi.

Přípravek Duoxona se má užívat 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 přípravku Duoxona kojící matkou.

Kojení má být během léčby přípravkem Duoxona přerušeno.

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Duoxona má střední vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. To platí zejména na počátku léčby přípravkem Duoxona, po zvýšení dávky nebo rotaci anebo v případě, že se přípravek Duoxona kombinuje s jinými přípravky tlumícími CNS. Pacienti stabilizovaní na konkrétní dávce

nemusí být nutně omezováni. Proto se pacienti mají poradit se svým lékařem, zda mohou řídit vozidlo nebo obsluhovat stroje.

Pacienti léčení přípravkem Duoxona, 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 (například při obsluze strojů), dokud tyto opakující se epizody a somnolence nevymizí (viz též body 4.4 a 4.5).

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky jsou uvedené níže rozdělené do tří sekcí: léčba bolesti, léčba samotnou léčivou látkou oxykodon-hydrochlorid a léčba syndromu neklidných nohou.

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 poruch jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti.

Nežádoucí účinky při léčbě bolesti

| Třídy orgánových systémů | Časté | Méně časté | Vzácné | Velmi vzácné | Není známo |
|--|--|---|---------------------------------|--------------|--|
| Poruchy imunitního systému | | Hypersensitivita | | | |
| Poruchy metabolismu a výživy | Snížená chuť k jídlu nebo ztráta chuti k jídlu | | | | |
| Psychiatrické poruchy | Insomnie | Neklid, abnormální myšlení, úzkost, stav zmatenosti, deprese, snížené libido, nervozita | Závislost na léku (viz bod 4.4) | | Euforická nálada, halucinace, noční můry, agresivita |
| Poruchy nervového systému | Závrať, bolest hlavy, somnolence | Křeče ¹ , porucha pozornosti, dysgeuzie, porucha řeči, synkopa, tremor, letargie | | | Parestezie, sedace |
| Poruchy oka | | Porucha zraku | | | |
| Poruchy ucha a labyrintu | Vertigo | | | | |
| Srdeční poruchy | | Angina pectoris ² , palpitate | Tachykardie | | |
| Cévní poruchy | Nával horka | Snížený krevní tlak, zvýšený krevní tlak | | | |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy | | Dyspnoe, rinorea, kašel | Zívání | | Respirační deprese, syndrom |

| | | | | | |
|---|---|--|---------------------------|--|--------------------------|
| | | | | | centrální spánkové apnoe |
| Gastrointestinální poruchy | Bolest břicha, zácpa, průjem, suchá ústa, dyspepsie, zvracení, nauzea, flatulence | Břišní distenze | Porucha zubu | | Řihání |
| Poruchy jater a žlučových cest | | Zvýšené jaterní enzymy, biliární kolika | | | |
| Poruchy kůže a podkožní tkáň | Pruritus, kožní reakce, hyperhidróza | | | | |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň | | Svalové spasmy, svalové fascikulace, myalgie | | | |
| Poruchy ledvin a močových cest | | Urgentní močení | | | Močová retence |
| Poruchy reprodukčního systému a prsu | | | | | Erektální dysfunkce |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | Astenie, únava | Syndrom z vysazení léku, bolest na hrudi, třesavka, malátnost, bolest, periferní edém, žízeň | | | |
| Vyšetření | | Snížení tělesné hmotnosti | Zvýšení tělesné hmotnosti | | |
| Poranění, otravy a procedurální komplikace | | Náhodný úraz | | | |

¹ zvláště u pacientů s epilepsií nebo s predispozicí ke křečím

² zvláště u pacientů s anamnézou koronární nemoci

U účinné látky oxykodonu-hydrochloridu jsou známy další nežádoucí účinky:

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

| Třídy orgánových systémů | Časté | Méně časté | Vzácné | Velmi vzácné | Není známo |
|------------------------------|-------|-------------|----------------------|--------------|----------------------|
| Infekce a infestace | | | Herpes simplex | | |
| Poruchy imunitního systému | | | | | Anafylaktické reakce |
| Poruchy metabolismu a výživy | | Dehydratace | Zvýšená chuť k jídlu | | |

| | | | | | |
|--|---|--|------------------------|--|---------------------------------------|
| Psychiatrické poruchy | Změněná nálada a změna osobnosti, snížená aktivita, psychomotorická hyperaktivita | Agitovanost, poruchy vnímání (např. derealizace), | | | |
| Poruchy nervového systému | | Zhoršená koncentrace, migréna, hypertonie, mimovolné svalové kontrakce, hypoestezie, abnormální koordinace | | | Hyperalgezie |
| Poruchy ucha a labyrintu | | Postižení sluchu | | | |
| Cévní poruchy | | Vazodilatace | | | |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy | | Dysfonie | | | |
| Gastrointestinální poruchy | Škytavka | Dysfagie, ileus, vřed úst, stomatitida | Meléna, krvácení dásní | | Zubní kaz |
| Poruchy jater a žlučových cest | | | | | Cholestáza, dysfunkce Oddiho svěrače |
| Poruchy kůže a podkožní tkáň | | Suchá kůže | Kopřivka | | |
| Poruchy ledvin a močových cest | Dysurie | | | | |
| Poruchy reprodukčního systému a prsu | | Hypogonadismus | | | Amenorea |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | | Edém, léková tolerance | | | Syndrom z vysazení léku u novorozenců |

Závislost

Opakované používání přípravku Duoxona, 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).

Nežádoucí účinky při léčbě syndromu neklidných nohou

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

| Třídy orgánových systémů | Velmi časté | Časté | Méně časté | Není známo |
|---|--------------------------|--|--------------------------------|---|
| Poruchy imunitního systému | | | | Hypersensitivita |
| Poruchy metabolismu a výživy | | Snížená chuť k jídlu nebo ztráta chuti k jídlu | | |
| Psychiatrické poruchy | | Insomnie, deprese | Snížení libida, spánkové ataky | Abnormální myšlení, úzkost, stav zmatenosti, nervozita, neklid, euforická nálada, halucinace, noční můry, závislost na léku, agresivita |
| Poruchy nervového systému | Bolest hlavy, somnolence | Závrať, porucha v pozornosti, tremor, parestezie | Dysgeuzie | Konvulze (zvláště u pacientů s epilepsií nebo s predispozicí k záchvatům), sedace, porucha řeči, synkopa, letargie |
| Poruchy oka | | Postižení zraku | | |
| Poruchy ucha a labyrintu | | Vertigo | | |
| Srdeční poruchy | | | | Angina pectoris (zvláště u pacientů s anamnézou koronární nemoci), palpitace, tachykardie |
| Cévní poruchy | | Návaly horka, snížený krevní tlak, zvýšený krevní tlak | | |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy | | | Dyspnoe | Kašel, rinorea, respirační deprese, zívání |
| Gastrointestinální poruchy | Zácpa, nauzea | Bolest břicha, sucho v ústech, zvracení | Flatulence | Břišní distenze, průjem, dyspepsie, říhání, porucha zubu |
| Poruchy jater a žlučových cest | | Zvýšené hladiny jaterních enzymů (zvýšení hladiny alaninaminotransferázy, zvýšení hladiny gamaglutamyltransferázy) | | Biliární kolika |
| Poruchy kůže a podkožní tkáň | Hyperhidróza | Pruritus, kožní reakce | | |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň | | | | Svalové spasmy, svalové fascikulace, myalgie |
| Poruchy ledvin a močových cest | | | | Urgentní močení, močová retence |
| Poruchy reprodukčního systému a prsu | | | Erektilní dysfunkce | |

| | | | | |
|--|-------|--|---|--|
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | Únava | Bolest na hrudi, třesavka, žízeň, bolest | Syndrom z vysazení léku, periferní edém | Malátnost, astenie |
| Vyšetření | | | | Snížení tělesné hmotnosti Zvýšení tělesné hmotnosti |
| Poranění, otravy a procedurální komplikace | | | Náhodné úrazy | |

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: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Symptomy intoxikace

Podle anamnézy pacienta se předávkování přípravkem Duoxona může projevit symptomy, které jsou způsobeny buď oxykodonem (agonista opioidních receptorů) nebo naloxonem (antagonista opioidních receptorů).

Symptomy předávkování oxykodonem zahrnují miózu, respirační depresi, somnolence přecházející do stuporu, hypotonii, bradykardii a hypotenzi. V závažnějších případech se může vyskytnout kóma, nekardiogenní plicní edém a oběhové selhání s fatálními 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 třiminutových intervalech dle klinické potřeby. Také je možné aplikovat infuzi 2 mg naloxon-hydrochloridu v 500 ml 0,9% chloridu sodného nebo 5% dextrózy (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: Nervový systém; 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

Kvůli výraznému first-pass metabolismu je biologická dostupnost naloxonu po perorálním podání < 3%, a proto je klinicky relevantní systémový účinek nepravděpodobný. Kvůli lokálnímu konkurenčnímu antagonismu účinku oxykodonu zprostředkovaného opioidním receptorem a naloxonu ve střevu snižuje naloxon poruchy funkce vyprazdňování, které jsou typické pro léčbu 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

Dvanáctidenní 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 stolici (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 rakoviny, 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 oxykodon-hydrochloridem/naloxon-hydrochloridem. Těžké syndromy byly definovány jako IRLS skóre mezi 21 a 30, a velmi těžké jako skóre mezi 31 a 40. U pacientů bylo pozorováno klinicky a statisticky významné zlepšení v průměrném IRLS skóre ve srovnání s placebem po celou dobu léčby. Ve 12. týdnu byl pokles průměrného IRLS skóre ve srovnání s placebem 5,9 bodu (za předpokladu, že u pacientů, kteří přerušili studii, je účinek podobný placebo, což představuje velmi konzervativní přístup). Nástup účinku byl prokázán již od 1. týdne léčby. Podobné výsledky byly pozorovány ve zlepšení závažnosti RLS symptomů (měřeno RLS-6-Rating Scale), v kvalitě života (měřena QoL-RLS dotazníkem), kvalitě spánku (měřeno MOS stupnicí spánku) a pro podíl pacientů se zlepšením 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 plazmatické 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. Chinidin 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 (Duoxona)

Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

Farmakokinetické vlastnosti oxykodonu v přípravku Duoxona jsou ekvivalentní vlastnostem tablet oxykodonu s prodlouženým uvolňováním, podávanými společně s tabletami naloxonu s prodlouženým uvolňováním.

Vzájemná zaměnitelnost všech sil přípravku Duoxona byla prokázána.

Po perorálním podání přípravku Duoxona 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 /hodnocení.

Po vysoce tučné snídani je biologická dostupnost a maximální koncentrace oxykodonu v plazmě (C_{max}) po požití přípravku Duoxona přibližně o 16 – 30 % vyšší ve srovnání se stavem půstu. To bylo hodnoceno jako klinicky irelevantní, a proto je možné užívat přípravek Duoxona s jídlem nebo bez jídla (viz bod 4.2).

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

Starší pacienti

Oxykodon.

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

Naloxon

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

Naloxon-3-glukuronid

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

Pacienti s poruchou funkce jater

Oxykodon

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

Naloxon

U pacientů s mírnou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater se hodnota AUC_t naloxonu zvýšila průměrně na 411 % (90% C.I.: 152, 1112), 11518 % (90% C.I.: 4259, 31149) a 10666 % (90% C.I.: 3944, 28847) ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Hodnota C_{max} naloxonu se u pacientů s mírnou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater zvýšila průměrně na 193 % (90% C.I.: 115, 324), 5292 % (90% C.I.: 3148, 8896) a 5252 % (90% C.I.: 3124, 8830) 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 .

Naloxon-3-glukuronid

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

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Oxykodon

U pacientů s mírnou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin se hodnota AUC_{INF} oxykodonu zvýšila průměrně na 153 % (90% C.I.: 130, 182), 166 % (90% C.I.: 140, 196) a 224 % (90% C.I.: 190, 266) ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Hodnota C_{max} oxykodonu se u pacientů s mírnou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin zvýšila průměrně na 110 % (90% C.I.: 94, 129), 135 % (90% C.I.: 115, 159) a 167 % (90% C.I.: 142, 196) ve srovnání se zdravými

dobrovolníky. Hodnota $t_{1/2Z}$ se u pacientů s mírnou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin zvýšila průměrně na 149 %, 123 % a 142 % ve srovnání se zdravými dobrovolníky.

Naloxon

U pacientů s mírnou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin se hodnota AUC_t naloxonu zvýšila průměrně na 2850 % (90% C.I.: 369, 22042), 3910 % (90% C.I.: 506, 30243) a 7612 % (90% C.I.: 984, 58871) ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Hodnota C_{max} naloxonu se u pacientů s mírnou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin zvýšila průměrně na 1076 % (90% C.I.: 154, 7502), 858 % (90% C.I.: 123, 5981) a 1675 % (90% C.I.: 240, 11676) 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 mírnou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin se hodnota AUC_{INF} naloxon-3-glukuronidu zvýšila průměrně na 220 % (90% C.I.: 148, 327), 370 % (90% C.I.: 249, 550) a 525 % (90% C.I.: 354, 781) ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Hodnota C_{max} naloxon-3-glukuronidu se u pacientů s mírnou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin zvýšila průměrně na 148 % (90% C.I.: 110, 197), 202 % (90% C.I.: 151, 271) a 239 % (90% C.I.: 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 poruchou funkce ledvin a zdravými jedinci.

Zneužití

Aby se zabránilo narušení vlastnosti prodlouženého uvolňování, nesmí se přípravek Duoxona drtit, lámat na kousky ani žvýkat, protože to vede k rychlejšímu uvolňování aktivních látek. Kromě toho má naloxon pomalé vylučování, je-li podán intranasálně. Obě tyto vlastnosti znamenají, že zneužití přípravku Duoxona nebude mít zamýšlený účinek. U potkanů, závislých na oxykodonu, vedlo intravenózní podání oxykodonu/naloxonu 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 fertilitu 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. U králíků však byl při statistickém hodnocení jednotlivých plodů pozorován zvýšený výskyt 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 generace 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 tělesné hmotnosti). 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/denně), které vyvolaly významnou toxicitu u samic potkanů (např. snížení tělesné hmotnosti, křeče), způsobil zvýšenou úmrtnost mláďat v období ihned po porodu. U přeživších mláďat však nebyly pozorovány žádné účinky na vývoj nebo chování.

Dlouhodobé studie karcinogenity kombinace oxykodon/naloxon ani samostatného oxykodonu se neprováděly. U naloxonu se prováděla 24měsíční studie perorální karcinogenity na potkanech při

dávkování až do 100 mg/kg/den. Výsledky ukazují, že naloxon není za těchto podmínek karcinogenní.

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 Duoxona je u lidí v případě terapeutických koncentrací považováno za nepravděpodobné.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Poly(vinyl-acetát)
povidon
natrium-lauryl-sulfát
koloidní bezvodý oxid křemičitý
mikrokrytalická celuloza
magnesium-stearát

Potahová vrstva:

Duoxona 10 mg/5 mg
polyvinylalkohol
oxid titaničitý (E171)
červený oxid železitý (E172)
makrogol
mastek

Duoxona 20 mg/10 mg
polyvinylalkohol
oxid titaničitý (E171)
makrogol
mastek

Duoxona 40 mg/20 mg
polyvinylalkohol,
oxid titaničitý (E171)
červený oxid železitý (E172)
makrogol
mastek

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Blistr:
3 roky

Lahvička:
3 roky
Použitelnost po prvním otevření: 3 měsíce

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Blistr:

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Lahvička:

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr

Dětský bezpečnostní Al/PVC/PE/PVDC blistr

Lahvička

Bílá HDPE lahvička s bílým dětským bezpečnostním šroubovacím uzávěrem z PP, garantujícím neporušenost obalu.

Velikost balení:

Blistr: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 tablet s prodlouženým uvolňováním

Lahvička: 50, 100, 250 tablet s prodlouženým uvolňováním

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Neuraxpharm Bohemia s.r.o.
náměstí Republiky 1078/1
110 00 Praha 1 – Nové Město
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

Duoxona 10 mg/5 mg: 65/374/18-C

Duoxona 20 mg/10 mg: 65/375/18-C

Duoxona 40 mg/20 mg: 65/377/18-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

13.3.2019/14.1.2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

7. 8. 2024