

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Duoxona 10 mg/5 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním  
Duoxona 20 mg/10 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním  
Duoxona 40 mg/20 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

#### Duoxona 10 mg/5 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

Jedna tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 10 mg oxykodónium-chloridu, čo zodpovedá 9 mg oxykodónu a 5,45 mg dihydrátu naloxónium-chloridu, čo zodpovedá 5 mg naloxónium-chloridu alebo 4,5 mg naloxónu.

#### Duoxona 20 mg/10 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

Jedna tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 20 mg oxykodónium-chloridu, čo zodpovedá 18 mg oxykodónu, 10,9 mg dihydrátu naloxónium-chloridu, čo zodpovedá 10 mg naloxónium-chloridu alebo 9 mg naloxónu.

#### Duoxona 40 mg/20 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

Jedna tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 40 mg oxykodónium-chloridu, čo zodpovedá 36 mg oxykodónu, 21,8 mg dihydrátu naloxónium-chloridu, čo zodpovedá 20 mg naloxónium-chloridu alebo 18 mg naloxónu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta s predĺženým uvoľňovaním

#### Duoxona 10 mg/5 mg

Ružové, podlhovasté, bikonvexné tablety s predĺženým uvoľňovaním s deliacou ryhou na oboch stranách, s dĺžkou 10,2 mm, šírkou 4,7 mm a výškou 4,0 mm.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

#### Duoxona 20 mg/10 mg

Biele, podlhovasté, bikonvexné tablety s predĺženým uvoľňovaním s deliacou ryhou na oboch stranách, s dĺžkou 11,2 mm, šírkou 5,2 mm a výškou 4,0 mm.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

#### Duoxona 40 mg/20 mg

Ružové, podlhovasté, bikonvexné tablety s predĺženým uvoľňovaním s deliacou ryhou na oboch stranách, s dĺžkou 14,2 mm, šírkou 6,7 mm a výškou 5,0 mm.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Silná bolesť, ktorá sa dá primerane zvládnuť len pomocou opioidných analgetík.

Druhou líniou je symptomatická liečba pacientov s ťažkým až veľmi ťažkým idiopatickým syndrómom nepokojných nôh po zlyhaní dopamínergickej liečby.

Opioidný antagonistu naloxón sa pridáva, aby pôsobil proti zápche spôsobenej opioidom tým, že blokuje lokálne pôsobenie oxykodónu na opioidných receptoroch v črevách.

Duoxona je indikovaná dospelým.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

#### Dávkovanie

#### **Analgézia**

Analgetický účinok Duoxony je ekvivalentný oxykodónium-chloridu v liekovej forme s predĺženým uvoľňovaním.

Dávka sa má upraviť podľa intenzity bolesti a citlivosti každého jednotlivého pacienta. Ak lekár neurčí inak, Duoxona sa má podávať nasledovne:

#### Dospelí

Zvyčajná začiatková dávka u pacientov, ktorí doposiaľ neužívali opioidy (opioid-naivní) je 10 mg/5 mg oxykodónium-chloridu/naloxónium-chloridu v 12-hodinových intervaloch.

Na uľahčenie titrácie dávky pri začatí liečby opioidmi a na úpravu individuálnej dávky sú k dispozícii nižšie sily.

Pacienti, ktorí už dostávajú opioidy, môžu začať vyššími dávkami Duoxony, a to v závislosti od ich predchádzajúcich skúseností s opioidmi.

Maximálna denná dávka Duoxony je 160 mg oxykodónium-chloridu a 80 mg naloxónium-chloridu. Maximálna denná dávka je vyhradená pre pacientov, ktorí už boli udržiavaní na stabilnej dennej dávke Duoxony a ktorí potrebujú zvýšiť dávku. Zvláštna pozornosť by mala byť venovaná pacientom s poruchou funkcie obličiek a pacientov s miernym poškodením pečene, ak sa rozhoduje o zvýšených dávkach. U pacientov vyžadujúcich vyššie dávky Duoxony je potrebné zvážiť podávanie dodatočného oxykodónium-chloridu s predĺženým uvoľňovaním v rovnakých časových intervaloch, pričom je nutné vziať do úvahy maximálnu dennú dávku 400 mg oxykodónium-chloridu s predĺženým uvoľňovaním. V prípade doplňujúceho dávkovania oxykodónium-chloridu môže dôjsť k narušeniu prospešného účinku naloxónium-chloridu na funkciu čriev.

Úplné ukončenie liečby Duoxonou a následná zmena liečby na iný opioid môže spôsobiť zhoršenie funkcie čriev.

Niektorí pacienti, ktorí užívajú Duoxonu podľa pravidelného časového rozvrhu, vyžadujú analgetiká s okamžitým uvoľňovaním ako „záchrannú“ liečbu pri prelomovej bolesti. Duoxona je liek s predĺženým uvoľňovaním, preto nie je určený na liečbu prelomovej bolesti. Pri liečbe prelomovej bolesti sa jedna dávka

„záchranej“ liečby má rovnáť približne jednej šiestine ekvivalentnej dennej dávky oxykodónium-chloridu. Potreba viac ako dvoch dávok „záchranej“ liečby denne je obvykle signálom, že je potrebné zvýšiť dávku Duoxony. Toto zvýšenie sa má robiť postupne v trvaní 1 až 2 dni, pričom dávka 5 mg/2,5 mg oxykodónium-chloridu/naloxónium-chloridu sa má zvyšovať dvakrát denne, alebo v prípade nutnosti sa dávka 10 mg/5 mg oxykodónium-chloridu/naloxónium-chloridu zvýši až po dosiahnutie stabilnej dávky. Cieľom je stanoviť pacientovi špecifickú dávku podávanú 2-krát denne, ktorá si zachová dostatočný analgetický účinok počas celej doby liečby a potreba „záchranej“ liečby bude minimálna.

Duoxona sa užíva v stanovenej dávke dvakrát denne podľa pevne určeného časového režimu. Kým väčšine pacientov vyhovuje symetrické podávanie lieku (rovnaká dávka ráno a večer) podľa pevného časového režimu (každých 12 hodín), u niektorých pacientov môže byť v závislosti od individuálnej bolesti vhodné asymetrické dávkovanie prispôbené ich modelu bolesti. Všeobecne platí, že sa má zvoliť najnižšia účinná analgetická dávka.

Pri liečbe bolesti nenádorového pôvodu obvykle postačia dávky do 40 mg/20 mg oxykodónium-chloridu/naloxónium-chloridu, ale môžu byť potrebné aj vyššie dávky.

Pre dávky nerealizovateľné touto silou sú k dispozícii iné sily tohto lieku.

### **Syndróm nepokojných nôh**

Duoxona je indikovaná u pacientov, ktorí trpia syndrómom nepokojných nôh (*Restless legs syndrome*, RLS) po dobu minimálne 6 mesiacov. Symptómy RLS by mali byť prítomné denne a počas dňa ( $\geq 4$  dni/týždeň). Duoxona sa má použiť po zlyhaní predchádzajúcej dopamínergickej liečby. Zlyhanie dopamínergickej liečby je definované ako neadekvátna prvotná odpoveď, odpoveď, ktorá sa časom stala nedostatočnou, výskyt augmentácie alebo neprijateľnej znášanlivosti napriek podaniu adekvátnych dávok. Predchádzajúca liečba aspoň jedným dopamínergickým liekom mala trvať celkom 4 týždne. Kratšia doba môže byť akceptovaná v prípade neprijateľnej znášanlivosti dopamínergickej liečby.

Dávkovanie má byť upravené podľa citlivosti konkrétneho pacienta.

Liečba pacientov so syndrómom nepokojných nôh Duoxonou má byť vedená pod dohľadom lekára so skúsenosťami s manažmentom liečby syndrómu nepokojných nôh.

Ak nie je uvedené inak, Duoxona sa má podávať nasledovne:

#### Dospelí

Zvyčajná začiatková dávka je 5 mg/2,5 mg oxykodónium-chloridu/naloxónium-chloridu v 12-hodinových intervaloch.

V prípade potreby vyšších dávok sa odporúča titrácia raz týždenne. Priemerná denná dávka v pilotnej štúdií bola 20 mg/10 mg oxykodónium-chloridu/naloxónium-chloridu. Pre niektorých pacientov môžu byť vhodné vyššie dávky až do maximálnej dávky 60 mg/30 mg oxykodónium-chloridu/naloxónium-chloridu.

Duoxona sa užíva v určených dávkach dvakrát denne podľa pevne stanoveného časového režimu. Kým väčšine pacientov vyhovuje symetrické podávanie lieku (rovnaká dávka ráno a večer) podľa pevného časového režimu (každých 12 hodín), u niektorých pacientov môže byť v závislosti od individuálnej bolesti vhodné asymetrické dávkovanie prispôbené ich modelu bolesti. Všeobecne platí, že sa má zvoliť najnižšia účinná analgetická dávka.

Pre dávky nerealizovateľné týmito silami sú k dispozícii iné sily lieku.

## **Analgézia/ Syndróm nepokojných nôh (RLS)**

### Starší pacienti

Podobne ako u mladších dospelých sa má dávkovanie upraviť podľa intenzity bolesti alebo symptómov RLS a citlivosti jednotlivých pacientov.

### Pacienti s poruchou funkcie pečene

Klinická štúdia preukázala, že u pacientov s poruchou funkcie pečene sú plazmatické koncentrácie oxykodónu a naloxónu zvýšené. Koncentrácie naloxónu boli ovplyvnené vo väčšej miere ako v prípade oxykodónu (pozri časť 5.2). Klinický význam relatívne vysokej expozície naloxónu u pacientov s poruchou funkcie pečene nie je zatiaľ jasný. Pri podávaní Duoxony pacientom s miernou poruchou funkcie pečene je nutná opatrnosť (pozri časť 4.4). U pacientov so stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie pečene je podávanie Duoxony kontraindikované (pozri časť 4.3).

### Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Klinická štúdia preukázala, že u pacientov s poruchou funkcie obličiek sú plazmatické koncentrácie oxykodónu a naloxónu zvýšené (pozri časť 5.2). Koncentrácie naloxónu boli ovplyvnené vo väčšej miere ako v prípade oxykodónu. Klinický význam relatívne vysokého vystaveniu naloxónu nie je známy. Pri podávaní Duoxony pacientom s poruchou funkcie obličiek je nutná opatrnosť (pozri časť 4.4).

### Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Duoxony u detí vo veku do 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

### Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Duoxona sa užíva v určených dávkach dvakrát denne podľa pevne stanoveného časového režimu.

Tablety s predĺženým uvoľňovaním sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla a zapíjajú sa dostatočným množstvom tekutiny.

Duoxona sa nesmie lámať, žuť ani drviť.

### Ciele liečby a ukončenie liečby

Pred začatím liečby Duoxonou sa má spolu s pacientom dohodnúť stratégia liečby vrátane trvania liečby a cieľov liečby a plán ukončenia liečby, v súlade s usmerneniami pre liečbu bolesti. Počas liečby má byť častý kontakt medzi lekárom a pacientom na zhodnotenie potreby pokračujúcej liečby, zváženie ukončenia liečby a v prípade potreby úpravy dávkovania. Keď pacient už liečbu oxykodónom nepotrebuje, môže byť vhodné znižovať dávku postupne, aby sa predišlo symptómom z vysadenia. Ak chýba dostatočná kontrola bolesti, má sa zvážiť možnosť hyperalgézie, tolerance a progresie primárneho ochorenia (pozri časť 4.4).

### Trvanie liečby

Oxykodón sa nemá podávať dlhšie, ako je nevyhnutné.

### **Analgézia**

Pokiaľ pacient už nepotrebuje ďalšiu liečbu opioidmi, na ukončenie liečby sa odporúča znižovať dávku postupne počas obdobia viac ako jedného týždňa kvôli zníženiu rizika abstinenčných príznakov (pozri časť 4.4).

### **Syndróm nepokojných nôh**

Najmenej raz za tri mesiace v priebehu liečby Duoxonou majú byť pacienti klinicky zhodnotení. Liečba má pokračovať len v prípade, ak je Duoxona účinná a jej prínos prevyšuje nežiaduce účinky a potenciálne poškodenia u jednotlivých pacientov. K pokračovaniu liečby syndrómu nepokojných nôh dlhšie ako jeden rok je potrebné vykonať prednostne postupným znižovaním dávky v priebehu približne jedného týždňa za účelom zistenia, či je potrebné pokračovanie liečby, na ktorú bola Duoxona indikovaná.

Pokiaľ pacient už nepotrebuje ďalšiu liečbu opioidmi, na ukončenie liečby sa odporúča znižovať dávku postupne počas obdobia viac ako jedného týždňa kvôli zníženiu rizika abstinenčných príznakov (pozri časť 4.4).

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,
- závažná respiračná depresia spojená s hypoxiou a/alebo hyperkapniou,
- závažné chronické obštrukčné ochorenie pľúc,
- *cor pulmonale*,
- závažná bronchiálna astma,
- paralytický ileus nevyvolaný opioidmi,
- stredne závažná až závažná porucha funkcie pečene.

Doplňujúce pre syndróm nepokojných nôh

- zneužitie opioidov v minulosti

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Je potrebná zvýšená opatrnosť pri podávaní týchto tabliet pacientom:

- so závažnou poruchou dýchacích funkcií
- so spánkovým apnoe
- súčasne užívajúcim lieky tlmiace centrálny nervový systém (pozri nižšie a časť 4.5)
- užívajúcim inhibítory monoaminoxidázy (MAO, pozri nižšie a časť 4.5)
- s toleranciou, fyzickou závislosťou a pri vysadení lieku (pozri nižšie)
- s psychickou závislosťou (adikciou), profilom zneužívania a s anamnézou zneužívania návykových látok a/alebo alkoholu (pozri nižšie)
- starším alebo oslabeným pacientom
- s úrazom hlavy, intrakraniálnymi léziami alebo zvýšeným intrakraniálnym tlakom, so zníženou úrovňou vedomia nejasného pôvodu
- s epileptickou poruchou alebo predispozíciou ku kŕčom
- s hypotenziou
- s hypertenziou
- s pankreatitídou
- s miernou poruchou funkcie pečene
- s poruchou funkcie obličiek
- s paralytickým ileom indukovaným opioidmi
- s myxedémom
- s hypotyreoidizmom
- s Addisonovou chorobou (nedostatočnosť kôry nadobličiek)
- s hypertrofiou prostaty
- s toxickou psychózou
- s alkoholizmom
- s delíriom tremens

- s cholelitiázou
- s už existujúcim kardiovaskulárnym ochorením

#### Respiračná depresia

Hlavným rizikom nadbytku opioidov je útlm dýchania.

#### Poruchy dýchania súvisiace so spánkom

Opioidy môžu spôsobiť poruchy dýchania súvisiace so spánkom vrátane centrálného spánkového apnoe (central sleep apnoea, CSA) a hypoxémie súvisiacej so spánkom. Používanie opioidov zvyšuje riziko CSA v závislosti od dávky. U pacientov s CSA zvážte zníženie celkovej dávky opioidov.

#### Riziko vyplývajúce zo súbežného užívania sedatív, ako sú benzodiazepíny a podobné lieky

Súbežné užívanie opioidov, vrátane oxykodónium-chloridu a sedatív, ako sú benzodiazepíny a podobné lieky môže viesť k sedácii, respiračnej depresii, kóme a úmrtiu. Vzhľadom na tieto riziká má byť súbežné predpisovanie s týmito sedatívami vyhradené pre pacientov, v prípade ktorých nie sú k dispozícii alternatívne možnosti liečby. Ak sa rozhodne o predpísaní Duoxony súbežne so sedatívami, má sa použiť najnižšia účinná dávka a liečba má trvať čo najkratšie.

Pacientov je potrebné starostlivo sledovať z hľadiska prejavov a príznakov respiračnej depresie a sedácie. Z tohto dôvodu sa dôrazne odporúča informovať pacientov a ich opatrovateľov o týchto príznakoch (pozri časť 4.5).

#### Inhibitory monoaminoxidázy (IMAO)

Duoxona sa musí podávať s opatrnosťou pacientom, ktorí užívajú IMAO alebo užívali IMAO v priebehu predchádzajúcich dvoch týždňov.

Opatrnosť sa odporúča pri liečbe syndrómu nepokojných nôh týmito tabletami pri pacientoch so syndrómom spánkového apnoe vzhľadom k zvýšenému riziku respiračnej depresie. O riziku neexistujú žiadne údaje, pretože pacienti so spánkovým apnoe boli z klinického skúšania vylúčení.

Opatrnosť je nutná aj pri podávaní Duoxony pacientom s miernou poruchou funkcie pečene alebo obličiek. Obzvlášť starostlivé sledovanie je nutné u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek.

Výskyt hnačiek sa môže považovať za možný dôsledok naloxónu.

#### Porucha používania opiátov (zneužívanie a závislosť)

Pri opakovanom podávaní opiátov, ako je oxykodón, sa môže vyvinúť tolerancia a fyzická a/alebo psychická závislosť.

Opakované používanie Duoxony môže viesť k poruche používania opiátov (*Opioid Use Disorder*, OUD). Vyššia dávka a dlhšie trvanie liečby opiátmi môžu zvýšiť riziko vzniku OUD. Zneužitie alebo úmyselné nesprávne použitie Duoxony môže viesť k predávkovaniu a/alebo úmrtiu. Riziko vzniku OUD je zvýšené u pacientov s osobnou alebo rodinnou anamnézou (rodičia alebo súrodenci) porúch súvisiacich s používaním návykových látok (vrátane porúch súvisiacich s používaním alkoholu), u súčasných užívateľov tabaku alebo u pacientov s osobnou anamnézou iných porúch duševného zdravia (napr. závažnej depresie, úzkosti a porúch osobnosti).

Pred začatím liečby Duoxonou a počas liečby sa majú dohodnúť s pacientom ciele liečby a plán ukončenia liečby (pozri časť 4.2). Pred liečbou a počas nej má byť pacient informovaný tiež o rizikách a prejavoch OUD. Ak sa tieto prejavy vyskytnú, pacientov je potrebné poučiť, aby kontaktovali svojho lekára.

U pacientov je potrebné sledovať príznaky správania, pri ktorom vyhľadávajú lieky (napr. príliš skoré žiadosti o predpísanie nových). To zahŕňa kontrolu súbežného používania opiátov a psychoaktívnych liekov (ako sú benzodiazepíny). U pacientov s prejavmi a príznakmi OUD je potrebné zvážiť konzultáciu s odborníkom na závislosti.

Prerušenie liečby a abstinenčný syndróm Opakované užívanie Duoxony môže viesť k fyzickej závislosti a po náhlom ukončení liečby sa môže objaviť abstinenčný syndróm. Pokiaľ liečba už nie je potrebná, je nutné znižovať denné dávky lieku postupne, aby sa predišlo výskytu abstinenčného syndrómu (pozri časť 4.2).

Duoxona nie je vhodná na liečbu abstinenčných príznakov.

K dispozícii sú obmedzené klinické skúsenosti s liečbou syndrómu nepokojných nôh Duoxonou trvajúcou dlhšie ako 1 rok (pozri časť 4.2).

Aby sa nenarušilo predĺžené uvoľňovanie, tablety sa musia užiť celé a nesmú sa rozlomiť, rozžúť alebo rozdrviť. Prelomenie, rozžutie alebo rozdrvenie tablety spôsobí rýchlejšie uvoľnenie liečiv a absorpciu možnej fatálnej dávky oxykodónu (pozri časť 4.9).

Pacienti, u ktorých sa vyskytla somnolencia a/alebo epizódy náhleho nástupu spánku, sa musia zdržať vedenia vozidiel alebo obsluhy strojov. Ďalej je potrebné zvážiť zníženie dávky alebo ukončenie liečby. Vzhľadom k možným vedľajším účinkom je nutná opatrnosť v prípadoch, keď pacienti užívajú iné sedatívne lieky v kombinácii s Duoxonou (pozri časti 4.5 a 4.7).

### Alkohol

Súbežné používanie alkoholu a Duoxony môže zvýšiť nežiaduce účinky Duoxony, súbežnému používaniu sa treba vyhýbať.

### Pediatrická populácia

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o bezpečnosti a účinku lieku Duoxona u detí a dospievajúcich do veku 18 rokov. Z tohto dôvodu sa užívanie týchto tabliet u detí a adolescentov do 18 rokov neodporúča.

### Nádory

Neexistujú klinické skúsenosti u pacientov s nádorovým ochorením v spojení s peritoneálnou karcinomatózou alebo sub-okluzívnym syndrómom v pokročilých štádiách nádorového ochorenia tráviaceho traktu a panvy. Užívanie týchto tabliet sa preto u takýchto pacientov neodporúča.

### Operačné zákroky

Užívanie Duoxony predoperačne alebo prvých 12-24 hodín po operácii sa neodporúča. Presné načasovanie a opätovné začatie pooperačnej liečby týmito tabletami je založené na posúdení rizík a prospechu každého jednotlivého pacienta a závisí od typu a rozsahu chirurgického zákroku, zvolenej anestézie, ďalšej medikácie a individuálneho stavu pacienta.

### Zneužitie

Je nutné zabrániť akémukoľvek zneužitiu Duoxony drogovo závislými osobami.

Ak sa Duoxona zneužije parenterálne, intranazálne alebo perorálne osobami závislými od agonistov opioidných receptorov ako je heroín, morfín alebo metadón, dá sa očakávať, že sa dostavia výrazné abstinenčné príznaky – z dôvodu antagonistických vlastností naloxónu na opioidné receptory – alebo sa ešte zintenzívnia už existujúce abstinenčné príznaky (pozri časť 4.9).

Tieto tablety sú určené výhradne na perorálne podávanie. Dá sa očakávať, že pri zneužití a konštitúcii tabliet s predĺženým účinkom do parenterálnej injekčnej formy môžu mať zložky (hlavne mastenec) za následok nekrózu miestneho tkaniva a pľúcne granulómy alebo môžu spôsobiť iné závažné nežiaduce účinky s prípadnými fatálnymi následkami.

Opioidy ako oxykodón môžu ovplyvniť os hypotalamus-hypofýzu-nadobličky alebo gonádovú os. Zmeny, ktoré možno pozorovať, zahŕňajú zvýšenie sérového prolaktínu a zníženie hladiny kortizolu a testosterónu v plazme. V dôsledku týchto hormonálnych zmien môžu byť viditeľné klinické príznaky.

U pacientov dlhodobo liečených opioidmi môže prechod na Duoxonu spočiatku vyvolať abstinenčné príznaky.

Najmä pri vysokých dávkach sa môže vyskytnúť hyperalgézia, ktorá nebude reagovať na ďalšie zvyšovanie dávky oxykodónu. Môže byť potrebné zníženie dávky oxykodónu alebo zmena opioidu.

### Poruchy žľových ciest

Oxykodón môže spôsobiť dysfunkciu a spazmus Oddiho zvierača a tým zvýšiť riziko symptómov zasahujúcich žľové cesty a pankreatitídy. Preto sa má oxykodón/naloxón podávať s opatrnosťou pacientom s pankreatitídou a ochorením žľových ciest.

### Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

#### 4.5 Liekové a iné interakcie

##### Sedatíva, ako sú benzodiazepíny a podobné lieky

Súbežné užívanie opioidov a sedatív, ako sú benzodiazepíny a podobné lieky zvyšuje riziko sedácie, respiračnej depresie, kómy a úmrtia z dôvodu aditívneho účinku útlm CNS. Dávka a trvanie súbežnej liečby majú byť obmedzené (pozri časť 4.4.).

Lieky, ktoré majú depresívny účinok na CNS zahŕňajú okrem iných: opioidy, gabapentinoídy, ako je pregabalín, anxiolytiká, hypnotiká a sedatíva (vrátane benzodiazepínov), antidepresíva, antipsychotiká, antihistaminiká a antiemetiká.

Duoxona sa musí podávať s opatrnosťou pacientom užívajúcim IMAO alebo ktorí užívali IMAO počas predchádzajúcich dvoch týždňov.

Súbežné podávanie oxykodónu a serotonínových liečiv, ako sú selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu (*selective serotonin re-uptake inhibitor*, SSRI) alebo inhibítory spätného vychytávania serotonínu a noradrenalínu (*serotonin norepinephrine re-uptake inhibitor*, SNRI), môže vyvolať serotonínovú toxicitu. Príznaky serotonínovej toxicity môžu zahŕňať zmeny psychického stavu (napr. agitovanosť, halucinácie, kóma), autonómnou nestabilitu (napr. tachykardia, nestabilný krvný tlak, hypertermia), neuromuskulárne abnormality (napr. hyperreflexia, nekoordinovanosť, rigidita) a/alebo gastrointestinálne príznaky (napr. nevoľnosť, vracanie, hnačka). Pri užívaní oxykodónu je potrebná opatrnosť. U pacientov, ktorí užívajú tieto lieky, bude možno potrebné zníženie dávky.

Súbežné podávanie oxykodónu s anticholinergikami alebo liekmi s anticholinergickou aktivitou (ako sú napr. tricyklické antidepresíva, antihistaminiká, antipsychotiká, svalové relaxanciá, antiparkinsoniká) môže viesť k zvýšeným anticholinergickým nežiaducim účinkom.

Alkohol môže zosilniť farmakodynamické účinky Duoxony; súbežnému používaniu sa treba vyhýbať.

Pri súbežnom podaní oxykodónu a derivátov kumarínu sa u jednotlivcov pozorovali klinicky relevantné zmeny v medzinárodnom normalizovanom pomere (INR alebo Quickov test) v oboch smeroch.

Oxykodón sa metabolizuje hlavne prostredníctvom metabolickej dráhy CYP3A4 a čiastočne prostredníctvom CYP2D6 (pozri časť 5.2).

Aktivity týchto metabolických dráh môžu byť buď inhibované alebo indukované rôznymi súbežne podávanými liekmi alebo zložkami potravy. Z týchto dôvodov sa musí dávka Duoxony vhodne upraviť.

Inhibítory CYP3A4, ako sú napr. makrolidové antibiotiká (napr. klaritromycín, erytromycín, telitromycín), azolové antimykotiká (ako napr. ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, posakonazol), inhibítory proteázy (ako napr. ritonavir, indinavir, nelfinavir, sachinavir), cimetidín a grepfruitový džús môžu znížiť klírens oxykodónu, čo môže viesť k zvýšeniu plazmatickej koncentrácie oxykodónu. V takomto prípade môže byť potrebná redukcia dávky a následná retitrácia.

Induktory CYP3A4, ako sú rifampicín, karbamazepín, fenytoín a ľubovník bodkovaný, môžu indukovať metabolizmus oxykodónu a spôsobiť nárast klírnsu liečiva, výsledkom čoho je pokles plazmatickej koncentrácie oxykodónu. Odporúča sa opatrnosť a môže byť potrebná ďalšia titrácia, aby sa dosiahla adekvátna kontrola symptómov.

Liečivá, ktoré môžu potenciálne inhibovať aktivitu CYP2D6, ako sú paroxetín, fluoxetín a chinidín, môžu spôsobiť pokles klírnsu oxykodónu, čo môže viesť k nárastu plazmatickej koncentrácie oxykodónu. Súbežné podávanie inhibítorov CYP2D6 malo nevýznamný vplyv na elimináciu oxykodónu a žiaden vplyv na farmakodynamický účinok oxykodónu.

Štúdie metabolizmu *in vitro* poukázali na to, že sa neočakávajú žiadne klinicky významné interakcie medzi oxykodónom a naloxónom.

Pravdepodobnosť klinicky relevantných interakcií medzi paracetamolom, kyselinou acetylsalicylovou alebo naltrexónom a kombináciou oxykodónu a naloxónu pri terapeutických koncentráciách je minimálna.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o používaní Duoxony u gravidných žien a počas pôrodu. Obmedzené údaje o používaní oxykodónu počas gravidity u ľudí nedokázali zvýšenie rizika vrodených chýb. Existuje len nedostatočné množstvo klinických údajov o použití naloxónu v tehotenstve. Avšak, systémová expozícia žien naloxónu po použití naloxónu je pomerne nízka (pozri časť 5.2). Oxykodón aj naloxón prechádzajú cez placentu. Neuskutočnili sa žiadne štúdie na zvieratách s podávaním kombinácie oxykodónu a naloxónu (pozri časť 5.3). Štúdie na zvieratách, pri ktorých sa podávali oxykodón a naloxón samostatne, nepreukázali žiadne teratogénne alebo embryotoxické účinky.

Dlhodobé užívanie oxykodónu počas tehotenstva môže viesť k abstinenčným príznakom u novorodenca. Pokiaľ sa podáva počas pôrodu, oxykodón môže spôsobiť u novorodenca respiračnú depresiu.

Duoxona sa môže používať počas gravidity len v prípade, ak prínos preváži nad možnými rizikami pre nenarodené dieťa alebo novorodenca.

##### Dojčenie

Oxykodón sa vylučuje do materského mlieka. Bol zistený pomer koncentrácie medzi mliekom a plazmou 3,4:1, v dôsledku čoho sú možné účinky oxykodónu na dojča. Nie je známe, či sa aj naloxón vylučuje do materského mlieka. Avšak po užití oxykodónu/naloxónu sú systémové hladiny naloxónu veľmi nízke (pozri časť 5.2).

Nedá sa však vylúčiť riziko pre dojča hlavne pri opakovanom užívaní Duoxony dojčiacou matkou.

Dojčenie sa má prerušiť počas liečby Duoxonou.

##### Fertilita

Nie sú dostupné žiadne údaje o účinku oxykodónu a naloxónu na fertilitu u ľudí. U potkanov nemalo užívanie Duoxony žiadny vplyv na párenie alebo fertilitu (pozri časť 5.3).

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Duoxona má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Platí to hlavne na začiatku liečby Duoxonou, po zvýšení dávky alebo pri rotácii lieku, a ak sa Duoxona kombinuje s inými liečivami s tlmivým účinkom na CNS. Pacientov stabilizovaných na špecifickej dávke nie je nutné obmedzovať. Preto by sa pacienti mali poradiť so svojím ošetrojúcim lekárom, či môžu viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Pacienti liečení Duoxonou, u ktorých sa vyskytla somnolencia a/alebo epizódy náhleho zaspávania, musia byť informovaní, že nemajú viesť vozidlá alebo vykonávať činnosti, pri ktorých môže znížená bdelosť spôsobiť riziko vážneho úrazu alebo smrti (napríklad pri obsluhu strojov), dokiaľ nebudú vyriešené opakujúce sa epizódy náhleho zaspávania a somnolencia (pozri časti 4.4 a 4.5).

#### 4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky sú rozdelené do troch sekcií:

Liečba bolesti

Liečba samotnými liečivami oxykodónium-chloridom/naloxónium-chloridom

Liečba syndrómu nepokojných nôh

Nasledujúce frekvencie sú základom na posúdenie nežiaducich účinkov:

Veľmi časté ( $\geq 1/10$ )

Časté ( $\geq 1/100$  až  $1/10$ )

Menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ )

Zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ )

Veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ )

Neznáme (z dostupných údajov)

V každej skupine frekvencií sú nežiaduce účinky zoradené podľa klesajúcej závažnosti.

#### Nežiaduce účinky v liečbe bolesti

| Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA | Časté  | Menej časté  | Zriedkavé                            | Veľmi zriedkavé | Neznáme   |
|--|--|--|--------------------------------------|-----------------|---|
| Poruchy imunitného systému                       |  | hypersenzitivita   |                                      |                 |   |
| Poruchy metabolizmu a výživy                     | znížená chuť do jedla až strata chuti do jedla |  |                                      |                 |   |
| Psychické poruchy                                | nespavosť                                      | nepokoj, nezvyčajné myslenie, úzkosť, zmätenosť, depresia, znížené libido, nervozita       | závislosť od lieku (pozri časť 4.4.) |                 | euforická nálada, halucinácie, nočné mory, agresivita |
| Poruchy nervového systému                        | závraty, bolesť hlavy, ospalosť                | kŕče <sup>1</sup> , poruchy pozornosti, dysgeúzia, poruchy reči, synkopa, tremor, letargia |                                      |                 | parestézia, sedácia                                   |
| Poruchy oka                                      |  | poruchy videnia  |                                      |                 |   |
| Poruchy ucha a labyrintu                         | vertigo  |  |                                      |                 |   |
| Poruchy srdca a srdcovej činnosti                |  | angína pectoris <sup>2</sup> , palpitácie  | tachykardia                          |                 |   |
| Poruchy ciev                                     | návaly horúčavy                                | zníženie krvného tlaku, zvýšenie krvného tlaku   |                                      |                 |   |

|  |  |  |                    |  |   |
|--|--|--|--------------------|--|---|
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína            |  | dýchavičnosť, nádcha, kašeľ  | zívanie            |  | respiračná depresia, syndróm centrálného spánkového apnoe |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu                        | bolesť brucha, zápcha, hnačka, sucho v ústach, dyspepsia, vracanie, nevoľnosť, plynatosť | brušná distenzia   | poruchy zubov      |  | eruktácia   |
| Poruchy pečene a žlčových ciest                            |  | zvýšenie hodnôt pečeňových enzýmov, žlčová kolika  |                    |  |   |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva                          | svrbenie, kožné reakcie, hyperhidróza  |  |                    |  |   |
| Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva |  | svalové spazmy, záškľby vo svaloch, myalgia  |                    |  |   |
| Poruchy obličiek a močových ciest                          |  | časté nutkanie na močenie  |                    |  | zadržiavanie moču   |
| Poruchy reprodukčného systému a prsníkov                   |  |  |                    |  | erektilná dysfunkcia                                      |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania                 | asténia, únava   | abstinenčný syndróm, bolesť na hrudi, triaška, celkový pocit choroby, bolesť, periférny edém, smäd |                    |  |   |
| Laboratórne a funkčné vyšetrenia                           |  | zníženie hmotnosti   | zvýšenie hmotnosti |  |   |
| Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu             |  | náhodný úraz   |                    |  |   |

<sup>1</sup> hlavne u osôb s epileptickými poruchami alebo s predispozíciou ku kŕčom<sup>2</sup> hlavne u pacientov s anamnézou ischemickej choroby srdca

**Pri liečive oxykodónium-chlorid sú známe nasledujúce ďalšie nežiaduce účinky:**

Vzhľadom na farmakologické vlastnosti môže oxykodónium-chlorid spôsobiť respiračnú depresiu, miózu, spazmy bronchov a hladkého svalstva a môže potlačiť kašľový reflex.

| <b>Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA</b> | <b>Časté</b>  | <b>Menej časté</b>  | <b>Zriedkavé</b>         | <b>Veľmi zriedkavé</b> | <b>Neznáme</b>                         |
|---|---|---|--------------------------|------------------------|--|
| Infekcie a nákazy                                       |   |   | herpes simplex           |                        |  |
| Poruchy imunitného systému                              |   |   |                          |                        | anafylaktické reakcie                  |
| Poruchy metabolizmu a výživy                            |   | dehydratácia  | zvýšená chuť do jedla    |                        |  |
| Psychické poruchy                                       | zmena nálady a osobnosti, znížená aktivita, psychomotorická hyperaktivita | agitácia, poruchy vnímania reality (napr. derealizácia)   |                          |                        |  |
| Poruchy nervového systému                               |   | poruchy koncentrácie, migréna, poruchy chuti, hypertónia, mimovoľné svalové kontrakcie, hypestézia, porucha koordinácie |                          |                        | hyperalgézia                           |
| Poruchy ucha a labyrintu                                |   | poruchy sluchu  |                          |                        |  |
| Poruchy ciev  |   | vazodilatácia   |                          |                        |  |
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína         |   | dysfónia  |                          |                        |  |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu                     | čkanie  | dysfágia, ileus, tvorba vredov v ústach, stomatitída  | meléna, krvácanie ďasien |                        | zubný kaz                              |
| Poruchy pečene a žlčových ciest                         |   |   |                          |                        | cholestáza, dysfunkcia Oddiho zvierača |

|  |         |                           |           |  |                                   |
|--|---------|---------------------------|-----------|--|-----------------------------------|
| Poruchy kože a podkožného tkaniva          |         | suchá koža                | urtikária |  |                                   |
| Poruchy obličiek a močových ciest          | dyzúria |                           |           |  |                                   |
| Poruchy reprodukčného systému a prsníkov   |         | hypogonadizmus            |           |  | amenorea                          |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania |         | opuch, tolerancia na liek |           |  | abstinenčný syndróm u novorodenca |

**Lieková závislosť**

Opakované užívanie Duoxony môže viesť k liekovej závislosti, dokonca aj pri terapeutických dávkach. Riziko liekovej závislosti sa môže líšiť v závislosti od individuálnych rizikových faktorov pacienta, dávkovania a trvania liečby opíatmi (pozri časť 4.4).

**Nežiaduce účinky v liečbe syndrómu nepokojných nôh**

Nižšie uvedený zoznam odráža nežiaduce účinky oxykodónu/naloxónu pozorované počas 12-týždňového randomizovaného, placebom kontrolovaného klinického skúšania, zahŕňajúceho celkovo 150 pacientov, užívajúcich oxykodón/naloxón, a 154 pacientov, užívajúcich placebo, s dennými dávkami medzi 10 mg/5 mg a 80 mg/40 mg oxykodónium-chloridu/naloxónium-chloridu. Nežiaduce reakcie v súvislosti s týmito tabletami pri liečbe bolesti, ktoré neboli počas štúdie syndrómu nepokojných nôh pozorované, sú uvedené s frekvenciou „neznáme“.

| <b>Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA</b> | <b>Veľmi časté</b>     | <b>Časté</b>                                     | <b>Menej časté</b>             | <b>Neznáme</b>   |
|---|------------------------|--|--------------------------------|--|
| Poruchy imunitného systému                              |                        |  |                                | hypersenzitivita   |
| Poruchy metabolizmu a výživy                            |                        | znížená chuť do jedla až strata chuti do jedla   |                                |  |
| Psychické poruchy                                       |                        | nespavosť, depresia                              | zníženie libida, návaly spánku | abnormálne myslenie, úzkosť, stavy zmätenosti, nervozita, nepokoj, euforické nálady, halucinácie, nočné mory, závislosť od lieku, agresivita |
| Poruchy nervového systému                               | bolesť hlavy, ospalosť | závraty, poruchy pozornosti, triaška, parestázia | poruchy chuti                  | kŕče (hlavne u osôb s epileptickými poruchami alebo s predispozíciou ku kŕčom), sedácia,   |

|  |                   |   |  |  |
|--|-------------------|---|--|--|
|  |                   |   |  | poruchy reči, synkopa, letargia  |
| Poruchy oka  |                   | poruchy videnia   |  |  |
| Poruchy ucha a labyrintu                                   |                   | závraty   |  |  |
| Poruchy srdca a srdcovej činnosti                          |                   |   |  | angina pectoris, hlavne u pacientov s anamnézou ischemickej choroby srdca, palpitácie, tachykardia |
| Poruchy ciev   |                   | návaly horúčavy, zníženie krvného tlaku, zvýšenie krvného tlaku |  |  |
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína            |                   |   | dýchavičnosť   | kašeľ, rinorea, respiračná depresia, zívanie   |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu                        | zápcha, nevoľnosť | bolesť brucha, sucho v ústach, vracanie                         | nadúvanie  | brušná distenzia, hnačka, dyspepsia, grganie, ochorenie zubov                                      |
| Poruchy pečene a žlčových ciest                            |                   |   | zvýšenie hodnôt pečeňových enzýmov (zvýšená alanínaminotransferáza, zvýšená gamaglutamyltransferáza) | žlčová kolika  |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva                          | hyperhidróza      | svrbenie, kožné reakcie   |  |  |
| Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva |                   |   |  | svalové spazmy, záškľby vo svaloch, myalgia  |
| Poruchy obličiek a močových ciest                          |                   |   |  | časté nutkanie na močenie, zadržovanie moču  |
| Poruchy reprodukčného systému a prsníkov                   |                   |   | erektilná dysfunkcia   |  |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania                 | únava             | bolesť v hrudníku, zimnica, smäd, bolesť                        | abstinenčný syndróm, periférny edém  | nevoľnosť, asténia   |

|  |  |  |              |  |
|--|--|--|--------------|--|
| Laboratórne a funkčné vyšetrenia               |  |  |              | zníženie hmotnosti<br>zvýšenie hmotnosti |
| Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu |  |  | náhodný úraz |  |

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

#### **4.9 Predávkovanie**

##### *Symptómy intoxikácie*

Podľa anamnézy pacienta sa predávkovanie pacienta Duoxonou môže prejaviť príznakmi, ktoré sú spôsobené buď oxykodónom (agonista opioidových receptorov) alebo naloxónom (antagonista opioidových receptorov).

K príznakom predávkovania oxykodónom patria mióza, respiračná depresia, ospalosť prechádzajúca do stuporu, hypotónia, bradykardia ako aj hypotenzia. V závažnejších prípadoch sa môže vyskytnúť kóma, nekardiogénny pľúcny edém a obehové zlyhanie s fatálnymi následkami.

Pri predávkovaní oxykodónom sa pozorovala toxická leukoencefalopatia.

Symptómy predávkovania samotným naloxónom sú nepravdepodobné.

##### *Liečba intoxikácie*

Abstinénčné príznaky predávkovania naloxónom je nutné liečiť symptomaticky v dobre kontrolovanom prostredí.

Klinické symptómy naznačujúce predávkovanie oxykodónom sa môžu liečiť podaním opioidných antagonistov (napr. 0,4-2 mg naloxónium-chloridu intravenózne). Podanie je potrebné opakovať podľa klinickej potreby v dvoj- až trojminútových intervaloch. Tiež je možné aplikovať infúziu 2 mg naloxónium-chloridu v 500 ml 0,9 % roztoku chloridu sodného alebo 5 % roztoku glukózy (0,004 mg/ml naloxónu). Rýchlosť podania infúzie sa má prispôsobiť podľa už podaných bolusových dávok a podľa reakcie pacienta.

Má sa zvážiť gastrická laváž.

V prípade potreby sa dajú použiť podporné prostriedky (záchranné vdychy, podanie kyslíka, vazopresorov a infúzie) na zvládnutie obehového šoku spojeného s predávkovaním. Pri zastavení srdca alebo arytmií je nutné vykonať masáž srdca alebo defibriláciu. Ak je to potrebné, má sa zabezpečiť umelá ventilácia. Musí sa zachovať metabolizmus tekutín a elektrolytov.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Centrálna nervová sústava, analgetiká; opioidné analgetiká (anodyná); prírodné ópiové alkaloidy  
ATC kód: N02AA55

#### Mechanizmus účinku

Oxykodón a naloxón majú afinitu ku kappa, mí a delta opioidným receptorom v mozgu, v mieche a v periférnych orgánoch (napr. v čreve). Oxykodón pôsobí ako agonista opioidného receptora a zmierňuje bolesť naviazaním sa na endogénne receptory v CNS. Naopak, naloxón je úplný antagonist a pôsobí na všetky typy opioidných receptorov.

#### Farmakodynamické účinky

Z dôvodu výrazného metabolizmu po prvom prechode pečeňou (first-pass efekt) je biologická dostupnosť naloxónu po perorálnom podaní < 3%, a preto je klinicky relevantný systémový účinok nepravdepodobný. Kvôli lokálnemu kompetitívnemu antagonizmu medzi oxykodónom a naloxónom na opioidných receptoroch v čreve, naloxón znižuje poruchu funkcie vyprázdňovania čreva typickú pre liečbu opioidmi.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Pre účinky opioidov na endokrinný systém pozri časť 4.4.

Predklinické štúdie ukazujú rozdielne účinky prírodných opioidov na zložky imunitného systému. Klinický význam týchto zistení nie je známy. Nie je známe, či oxykodón, polysyntetický opioid, má podobné účinky na imunitný systém ako prírodné opioidy.

#### **Analgézia**

Dvanásťtýždňová, dvojito zaslepená, štúdia s paralelnými skupinami uskutočnená u 322 pacientov so zápchou spôsobenou opioidmi preukázala, že pacienti liečení kombináciou oxykodónium-chloridu a naloxónium-chloridu mali v poslednom týždni liečby priemerne o jednu spontánnu stolicu (bez laxatív) viac v porovnaní s pacientmi, ktorí pokračovali v užívaní podobných dávok tabliet oxykodónium-chloridu s predĺženým uvoľňovaním ( $p < 0,0001$ ). V skupine pacientov liečených oxykodónom a naloxónom bolo užívanie laxatív počas prvých štyroch týždňov liečby podstatne nižšie ako v skupine liečenej iba oxykodónom (31 % oproti 55 %,  $p < 0,0001$ ). Podobné výsledky boli zistené v štúdiu uskutočnenej u 265 pacientov s nenádorovým ochorením, ktorí užívali denné dávky oxykodónium-chloridu a naloxónium-chloridu 60 mg/30 mg až do 80 mg/40 mg v porovnaní s pacientmi liečenými len monoterapiou oxykodónium-chloridom v rovnakých rozsahoch dávok.

#### **Syndróm nepokojných nôh**

V dvanásťtýždňovej randomizovanej dvojito zaslepenej štúdiu účinnosti, 150 pacientov s ťažkým až veľmi ťažkým idiopatickým syndrómom nepokojných nôh, boli pacienti náhodným výberom liečení oxykodónium-chloridom/naloxónium-chloridom. Ťažký syndróm je definovaný ako IRLS skóre medzi 21 a 30 a veľmi ťažký syndróm ako skóre medzi 31 a 40. U pacientov bolo preukázané klinicky a štatisticky významné zlepšenie v priemerných IRLS skóre v porovnaní s placebom po celú dobu liečby, s poklesom priemerného IRLS skóre o 5,9 bodu v porovnaní s placebom v 12. týždni (u pacientov, ktorí prerušili štúdiu z dôvodu veľmi konzervatívneho prístupu, dokončili štúdiu za predpokladu podobného efektu ako pri placebe). Účinnosť bola preukázaná už od prvého týždňa liečby. Podobné výsledky boli uvádzané aj v súvislosti so zlepšením závažnosti RLS symptómov (merané na RLS-6-bodovej stupnici), s kvalitou života (merané prostredníctvom QoL-RLS dotazníka o kvalite života), s kvalitou spánku (merané MOS spánkovou stupnicou) a podielom IRLS skóre respondentov. Nevyskytol sa žiadny prípad zvýšenia IRLS skóre počas štúdie.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Oxykodónium-chlorid

#### *Absorpcia*

Oxykodón má po perorálnom podaní vysokú absolútnu biologickú dostupnosť až do 87 %.

#### *Distribúcia*

Po absorpcii sa oxykodón distribuuje po celom tele. Približne 45 % sa viaže na plazmatické bielkoviny. Oxykodón prechádza placentou a môže sa vyskytnúť v materskom mlieku.

#### *Biotransformácia*

Oxykodón sa metabolizuje v čreve a v pečeni na noroxykodón a oxymorfón a na rôzne glukuronidové konjugáty. Noroxykodón, oxymorfón a noroxymorfón sa vytvárajú prostredníctvom cytochrómu P450. Chinidín znižuje tvorbu oxymorfónu u človeka bez podstatného ovplyvnenia farmakodynamiky oxykodónu. Vplyv metabolitov na celkový farmakodynamický účinok je bezvýznamný.

#### *Eliminácia*

Oxykodón a jeho metabolity sa vylučujú močom a stolicou.

### Naloxónium-chlorid

#### *Absorpcia*

Naloxón má po perorálnom podaní veľmi nízku systémovú dostupnosť < 3 %.

#### *Distribúcia*

Naloxón prechádza do placenty. Nie je známe, či naloxón tiež prechádza do materského mlieka.

#### *Biotransformácia a eliminácia*

Po parenterálnom podaní je plazmatický polčas približne 1 hodina. Doba účinku závisí od dávky a cesty podania, intramuskulárna injekcia má dlhší účinok ako intravenózne dávky.

Naloxónium-chlorid sa metabolizuje v pečeni a vylučuje sa močom. Hlavnými metabolitmi sú naloxóniumglukuronid, 6 $\beta$ -naloxol a jeho glukuronidy.

### Kombinácia oxykodónium-chloridu/naloxónium-chloridu (Duoxona)

#### *Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah*

Farmakokinetické vlastnosti oxykodónu vo fixnej kombinácii oxykodónium-chloridu s naloxónium-chloridom sú ekvivalentné vlastnostiam oxykodónu v tabletkách s predĺženým uvoľňovaním podávaných spolu s tabletami s predĺženým uvoľňovaním s obsahom naloxónium-chloridu.

Všetky sily Duoxony sú zameniteľné.

Po perorálnom podaní oxykodónium-chloridu/naloxónium-chloridu zdravým osobám v maximálnej dávke sú koncentrácie naloxónu v plazme také nízke, že nie je možné vykonať farmakokinetickú analýzu. Dá sa však uskutočniť farmakokinetická analýza naloxón-3-glukuronidu ako náhradného markeru, pretože jeho koncentrácia v plazme je dostatočne vysoká na jeho stanovenie.

Celkovo, po výdatných raňajkách s vysokým obsahom tukov je biologická dostupnosť a maximálna koncentrácia oxykodónu v plazme ( $C_{max}$ ) zvýšená približne o 16 % a 30 % v porovnaní s podaním bez jedla. To bolo vyhodnotené ako klinicky nevýznamné, a preto je možné oxykodónium-chlorid/naloxónium-chlorid užívať s jedlom alebo bez jedla (pozri bod 4.2).

Štúdie metabolizmu *in vitro* preukázali, že výskyt klinicky relevantných interakcií týkajúcich sa oxykodónium-chloridu/naloxónium-chloridu je nepravdepodobný.

### Starší pacienti

#### *Oxykodón*

U starších pacientov v porovnaní s mladšími dobrovoľníkmi sa hodnota  $AUC_{\tau}$  oxykodónu zvýšila v priemere na 118 % (90 % IS: 103, 135). Hodnota  $C_{\max}$  oxykodónu sa zvýšila v priemere na 128 % (90 % IS: 107, 152).

#### *Naloxón*

U starších pacientov v porovnaní s mladšími dobrovoľníkmi sa hodnota  $AUC_{\tau}$  naloxónu zvýšila v priemere na 182 % (90 % IS: 123, 270). Hodnota  $C_{\max}$  naloxónu sa zvýšila v priemere na 173 % (90 % IS: 107, 280). Hodnota  $C_{\min}$  naloxónu sa zvýšila v priemere na 317% (90% IS: 142, 708).

#### *Naloxón-3-glukuronid*

U starších pacientov v porovnaní s mladšími dobrovoľníkmi sa hodnota  $AUC_{\tau}$  naloxón-3-glukuronidu zvýšila v priemere na 128 % (90 % IS: 113, 147). Hodnota  $C_{\max}$  naloxón-3-glukuronidu sa zvýšila v priemere na 127 % (90 % IS: 112, 144). Hodnota  $C_{\min}$  naloxón-3-glukuronidu sa zvýšila v priemere na 125 % (90 % IS: 105, 148).

### Pacienti s poškodením pečene

#### *Oxykodón*

U pacientov s miernym, stredne závažným a závažným poškodením pečene sa hodnota  $AUC_{\text{INF}}$  oxykodónu zvýšila v priemere na 143 % (90 % IS: 111, 184), 319 % (90 % IS: 248, 411) a 310 % (90 % IS: 241, 398) v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. Hodnota  $C_{\max}$  oxykodónu sa u pacientov s miernym, stredne závažným a závažným poškodením pečene zvýšila v priemere na 120 % (90 % IS: 99, 144), 201 % (90 % IS: 166, 242) a 191 % (90 % IS: 158, 231) v porovnaní s mladšími dobrovoľníkmi. Hodnota  $t_{1/2Z}$  oxykodónu sa u pacientov s miernym, stredne závažným a závažným poškodením pečene zvýšila v priemere na 108 % (90 % IS: 70, 146), 176 % (90 % IS: 138, 215) a 183 % (90 % IS: 145, 221) v porovnaní s mladšími dobrovoľníkmi.

#### *Naloxón*

U pacientov s miernym, stredne závažným a závažným poškodením pečene sa hodnota  $AUC_t$  naloxónu zvýšila v priemere na 411 % (90 % IS: 152, 1112), 11518 % (90 % IS: 4259, 31149) a 10 666 % (90 % IS: 3 944, 28 847) porovnaním so zdravými dobrovoľníkmi. Hodnota  $C_{\max}$  naloxónu sa u pacientov s miernym, stredne závažným a závažným poškodením pečene sa zvýšila v priemere na 193 % (90 % IS: 115, 324), 5 292 % (90 % C.I: 3 148, 8 896) a 5 252 % (90 % IS: 3 124, 8 830) v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. Vzhľadom k nedostatočnému množstvu údajov sa  $t_{1/2Z}$  a odpovedajúci  $AUC_{\text{INF}}$  naloxónu nestanovovali. Porovnanie biologickej dostupnosti naloxónu bolo taktiež založené na hodnotách  $AUC_t$ .

#### *Naloxón-3-glukuronid*

U pacientov s miernym, stredne závažným a závažným poškodením pečene sa hodnota  $AUC_{\text{INF}}$  naloxón-3-glukuronidu zvýšila v priemere na 157 % (90 % IS: 89, 279), 128 % (90 % IS: 72, 227) a 125 % (90 % IS: 71, 222) v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. Hodnota  $C_{\max}$  naloxón-3-glukuronidu sa zvýšila v priemere na 141 % (90% IS: 100, 197) a 118 % (90 % IS: 84, 166) u pacientov s miernym, stredne závažným poškodením pečene a u pacientov so závažným poškodením pečene sa znížila na 98 % (90 % IS: 70, 137) v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. Hodnota  $t_{1/2Z}$  naloxón-3-glukuronidu sa u pacientov s miernym poškodením pečene zvýšila v priemere na 117 % (90 % IS: 72, 161) a u pacientov so stredne závažným poškodením pečene sa znížila na 77 % (90 % IS: 32, 121) respektíve na 94 % (90 % IS: 49, 139) u pacientov so závažným poškodením pečene porovnaním so zdravými dobrovoľníkmi.

## Pacienti s poškodením obličiek

### *Oxykodón*

U pacientov s miernym, stredne závažným a závažným poškodením obličiek sa hodnota  $AUC_{INF}$  oxykodónu zvýšila v priemere na 153 % (90 % IS: 130, 182), 166 % (90 % IS: 140, 196) a 224 % (90 % IS: 190, 266) porovnaním so zdravými dobrovoľníkmi. Hodnota  $C_{max}$  oxykodónu sa u pacientov s miernym, stredne závažným a závažným poškodením obličiek zvýšila v priemere na 110 % (90 % IS: 94, 129), 135 % (90 % IS: 115, 159) a 167 % (90 % IS: 142, 196) porovnaním so zdravými dobrovoľníkmi. Hodnota  $t_{1/2Z}$  sa u pacientov s miernym, stredne závažným a závažným poškodením obličiek zvýšila v priemere na 149 %, 123 % a 142 % porovnaním so zdravými dobrovoľníkmi.

### *Naloxón*

U pacientov s miernym, stredne závažným a závažným poškodením obličiek sa hodnota  $AUC_t$  naloxónu zvýšila v priemere na 2 850 % (90 % IS: 369, 22 042), 3 910 % (90 % IS: 506, 30 243) a 7 612 % (90 % IS: 984, 58 871) porovnaním so zdravými dobrovoľníkmi. Hodnota  $C_{max}$  naloxónu sa u pacientov s miernym, stredne závažným a závažným poškodením obličiek zvýšila v priemere na 1076 % (90 % IS: 154, 7 502), 858 % (90 % IS: 123, 5 981) a 1 675 % (90 % IS: 240, 11 676) porovnaním so zdravými dobrovoľníkmi. Vzhľadom na nedostatočné množstvo údajov sa  $t_{1/2Z}$  a odpovedajúci  $AUC_{INF}$  naloxónu nestanovovali. Z tohto dôvodu porovnanie biologickej dostupnosti naloxónu bolo založené na hodnotách  $AUC_t$ . Pomery mohli byť ovplyvnené nemožnosťou plne charakterizovať plazmatické profily naloxónu u zdravých osôb.

### *Naloxón-3-glukuronid*

U pacientov s miernym, stredne závažným a závažným poškodením obličiek sa hodnota  $AUC_{INF}$  naloxón-3-glukuronidu zvýšila v priemere na 220 % (90 % IS: 148, 327), 370 % (90 % IS: 249, 550) a 525 % (90 % IS: 354, 781) porovnaním so zdravými dobrovoľníkmi. Hodnota  $C_{max}$  naloxón-3-glukuronidu sa u pacientov s miernym, stredne závažným a závažným poškodením obličiek zvýšila v priemere na 148 % (90 % IS: 110, 197), 202 % (90 % IS: 151, 271) a 239 % (90 % IS: 179, 320) v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. Pri hodnote  $t_{1/2Z}$  naloxón-3-glukuronidu v priemere nedošlo k žiadnej významnej zmene medzi pacientmi s poškodením obličiek a zdravými osobami.

### *Zneužitie*

Aby sa zamedzilo narušeniu vlastností predĺženého uvoľňovania, nesmie sa Duoxona lámať, žuť ani drviť, pretože to vedie k rýchlejšiemu uvoľňovaniu liečiv. Navyše naloxón, ak je podaný intranazálne, má pomalšiu eliminačnú rýchlosť. Obe tieto vlastnosti znamenajú, že zneužitie Duoxony nebude mať zamýšľaný účinok. U potkanov závislých od oxykodónu viedlo intravenózne podanie naloxónu v pomere 2:1 k abstinenčným príznakom.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Nie sú k dispozícii žiadne údaje zo štúdií reprodukčnej toxicity kombinácie oxykodónu a naloxónu. Štúdie vykonané s jednotlivými zložkami preukázali, že oxykodón v dávkach do 8 mg/kg telesnej hmotnosti nemal vplyv na plodnosť a na skorý embryonálny vývin u samcov a samic potkanov a nespôsobil malformácie u potkanov v dávkach do 8 mg/kg a u králikov v dávkach do 125 mg/kg telesnej hmotnosti. Ak sa však u králikov štatisticky vyhodnotili jednotlivé vrhy, bol pozorovaný nárast vývinových porúch súvisiaci s výškou dávky (zvýšený výskyt 27 presakrálnych stavcov, nadpočetné páry rebier).

Pri štatistickom hodnotení týchto parametrov v rámci vrhov sa zvýšil len výskyt 27 presakrálnych stavcov a to len v skupine, ktorej bola podávaná denná dávka 125 mg/kg, t. j. dávka, ktorá spôsobila silné farmakotoxické účinky u brezivých zvierat. Štúdia prenatalného a postnatalného vývinu potkanov F1 preukázala, že telesná hmotnosť potkanov, ktorým bola podávaná denná dávka 6 mg/kg/deň, bola nižšia v porovnaní s telesnou hmotnosťou kontrolnej skupiny pri dávkach znižujúcich hmotnosť matky a príjem potravy (hladina bez pozorovaného nepriaznivého účinku (NOAEL) 2 mg/kg telesnej hmotnosti).

Nezistil sa žiaden účinok ani na fyzické, reflexologické a zmyslové vývinové parametre ani na ukazovatele správania a reprodukcie. Štandardné štúdie reprodukčnej toxicity po perorálnom podaní naloxónu preukázali, že vysoké perorálne dávky naloxónu neboli teratogénne a/alebo embryo/fetotoxické a nemajú nepriaznivý vplyv na perinatálny a postnatálny vývin.

Naloxón vo veľmi vysokých dávkach (800 mg/kg/deň), ktoré vyvolali u samíc potkanov významnú toxicitu (napr. zníženie telesnej hmotnosti, kŕče), spôsobil zvýšenú úmrtnosť mláďat v období ihneď po vrhu. U mláďat, ktoré prežili, však neboli pozorované žiadne účinky na vývin alebo správanie.

Neuskutočnili sa žiadne dlhodobé štúdie karcinogenity pri podávaní kombinácie oxykodónu/naloxónu ani samotného oxykodónu. S naloxónom sa uskutočnila 24-mesačná štúdia karcinogenity po perorálnom podaní u potkanov pri dávkach až do 100 mg/kg/deň. Výsledky preukázali, že naloxón nie je za týchto podmienok karcinogénny.

Oxykodón a naloxón podané samostatne vykazovali v *in vitro* štúdiách klastogénny potenciál. Žiadne podobné účinky však v štúdiách *in vivo* neboli zistené, a to ani pri toxických dávkach. Výsledky naznačujú, že mutagénne riziko Duoxony u ľudí v terapeutických koncentráciách sa dá považovať za nepravdepodobné.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

#### Jadro tablety

polyvinylacetát  
povidón  
laurylsíran sodný  
koloidný bezvodý oxid kremičitý  
mikrokryštalická celulóza  
stearát horečnatý

#### Obal tablety

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

#### *Duoxona 20 mg/10 mg*

polyvinylalkohol  
oxid titaničitý (E171)  
makrogol  
mastenec

#### *Duoxona 40 mg/20 mg*

polyvinylalkohol  
oxid titaničitý (E171)  
červený oxid železitý (E172)  
makrogol  
mastenec

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

Blister:

3 roky

Fľaše:

3 roky

Použiteľnosť po prvom otvorení: 3 mesiace

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Blister:

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Fľaše:

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Blister

Detský bezpečnostný Al//PVC/PE/PVDC blister

Fľaše

Biele HDPE fľaše s bielym detským bezpečnostným, poistným, skrutkovacím uzáverom z PP.

Veľkosť balenia:

Blister: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 tabliet s predĺženým uvoľňovaním

Fľaša: 50, 100, 250 tabliet s predĺženým uvoľňovaním

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Neuraxpharm Bohemia s.r.o.

náměstí Republiky 1078/1

110 00 Praha 1 – Nové Město

Česká republika

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Duoxona 10 mg/5 mg: 65/0094/19-S

Duoxona 20 mg/10 mg: 65/0095/19-S

Duoxona 40 mg/20 mg: 65/0097/19-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 02. apríla 2019

Dátum posledného predĺženia registrácie: 17. decembra 2019

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

05/2026