

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dolnada 10 mg/5 mg comprimate cu eliberare prelungită  
Dolnada 20 mg/10 mg comprimate cu eliberare prelungită  
Dolnada 40 mg/20 mg comprimate cu eliberare prelungită

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

*Dolnada 10 mg/5 mg*

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține clorhidrat de oxicodonă 10 mg, echivalent cu oxicodonă 9,0 mg și clorhidrat de naloxonă 5 mg, sub formă de clorhidrat de naloxonă dihidrat 5,45 mg, echivalent cu naloxonă 4,5 mg.

*Dolnada 20 mg/10 mg*

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține clorhidrat de oxicodonă 20 mg, echivalent cu oxicodonă 18,0 mg și clorhidrat de naloxonă 10,0 mg, sub formă de clorhidrat de naloxonă dihidrat 10,90 mg, echivalent cu naloxonă 9,0 mg.

*Dolnada 40 mg/20 mg*

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține clorhidrat de oxicodonă 40 mg, echivalent cu oxicodonă 36 mg și clorhidrat de naloxonă 20,0 mg, sub formă de clorhidrat de naloxonă dihidrat 21,8 mg, echivalent cu naloxonă 18,0 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

*10 mg/5 mg:* fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține lactoză 66,45 mg (sub formă de monohidrat).

*20 mg/10 mg:* fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține lactoză 51,78 mg (sub formă de monohidrat).

*40 mg/20 mg:* fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține 103,55 mg lactoză (sub formă de monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat cu eliberare prelungită.

10 mg/5 mg comprimate cu eliberare prelungită:

Comprimat filmat de culoare albă, ovale, ușor biconvexe, marcate cu „10” pe una dintre fețe, dimensiuni: 9,5 mm x 4,5 mm.

20 mg/10 mg comprimate cu eliberare prelungită:

Comprimat filmat de culoare roz deschis, ovale, ușor biconvexe, marcate cu „20” pe una dintre fețe, dimensiuni: 9,5 mm x 4,5 mm.

40 mg/20 mg comprimate cu eliberare prelungită:

Comprimat filmat de culoare galben-maronie, în formă de capsulă, ușor biconvexe, marcate cu „40” pe una dintre fețe, dimensiuni: 14,0 mm x 6,0 mm.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Dureri severe, care pot fi tratate în mod adecvat numai cu analgezice opioide.

Tratament simptomatic de intenție secundară în cazul pacienților cu sindromul picioarelor neliniștite, forme severe sau foarte severe, după eșecul terapiei dopaminergice.

Naloxona, antagonist opioid, este adăugată pentru a contracara constipația indusă de opioide, prin antagonizarea acțiunii oxycodonei la nivelul receptorilor opioizi locali din intestin.

Dolnada este indicat la adulți.

### 4.2 Doze și mod de administrare

#### Doze

#### Analgezie

Eficacitatea analgezică a Dolnada este echivalentă cu cea a formelor farmaceutice cu eliberare prelungită care conțin clorhidrat de oxycodonă.

Schema terapeutică trebuie ajustată în funcție de intensitatea durerii și de sensibilitatea specifică a fiecărui pacient. Dacă nu a fost prescris altfel de către medic, Dolnada trebuie administrat după cum urmează:

#### Adulți

Doza inițială uzuală pentru un pacient care nu a fost tratat anterior cu opioide este de 10 mg/5 mg clorhidrat de oxycodonă/clorhidrat de naloxonă, la intervale de 12 ore.

Pentru creșterea treptată a dozei la începerea tratamentului cu opioide și pentru ajustarea dozei individuale sunt disponibile alte medicamente cu concentrații mai mici.

Pacienții tratați anterior cu opioide pot începe tratamentul cu doze mai mari, în funcție de experiența anterioară cu opioide.

Doza zilnică maximă este de 160 mg clorhidrat de oxycodonă și 80 mg clorhidrat de naloxonă. Doza zilnică maximă este rezervată pentru pacienții care au utilizat anterior tratament de menținere cu o doză zilnică stabilă și care necesită o doză mai mare. O atenție specială trebuie acordată pacienților cu insuficiență renală și pacienților cu insuficiență hepatică ușoară, dacă este luată în considerare necesitatea creșterii dozei. La pacienții care necesită doze mai mari, trebuie să se ia în considerare administrarea suplimentară de clorhidrat de oxycodonă cu eliberare prelungită la aceleași intervale de timp, ținând cont de doza zilnică maximă de 400 mg clorhidrat de oxycodonă cu eliberare prelungită. În cazul suplimentării dozei de clorhidrat de oxycodonă, efectul benefic al clorhidratului de naloxonă asupra funcționării intestinale poate fi diminuat.

După întreruperea completă a tratamentului cu Dolnada, urmată de înlocuirea acestuia cu un alt opioid, se poate aștepta înrăutățirea funcționării intestinale.

Anumiți pacienți tratați cu Dolnada după o schemă regulată necesită utilizarea de analgezice cu eliberare imediată ca medicație de "salvare" pentru durerile episodice intense. Dolnada este o formă farmaceutică cu eliberare prelungită și, de aceea, nu este destinat tratamentului durerilor episodice

intense. Pentru tratamentul durerilor episodice intense, o doză unică de "tratament de salvare" trebuie să reprezinte aproximativ a șasea parte din doza zilnică echivalentă de clorhidrat de oxycodonă. Necesitatea a mai mult de două doze de "salvare" pe zi este, de obicei, o indicație că doza uzuală trebuie crescută.

Această ajustare trebuie făcută la interval de 1-2 zile. Scopul este de a stabili o doză cu administrare de două ori pe zi, specifică pacientului, care să mențină efectul analgezic adecvat și să necesite utilizarea medicației de salvare pe cât de puțin posibil pe toată durata tratamentului analgezic.

Dolnada se administrează în doza stabilită de două ori pe zi conform unei scheme de tratament fixe. În timp ce pentru majoritatea pacienților este potrivită administrarea simetrică de doze egale (aceeași doză, atât dimineața cât și seara), conform unei scheme stabilite (la interval de 12 ore), anumiți pacienți, în funcție de evoluția individuală a durerii, pot prezenta beneficiu terapeutic cu o administrare asimetrică, adaptată tipurilor specifice de durere. În general, trebuie aleasă cea mai mică doză cu efect analgezic.

Pentru tratamentul durerilor care nu sunt cauzate de cancer, de obicei, sunt suficiente doze zilnice de până la 40 mg/20 mg clorhidrat de oxycodonă/clorhidrat de naloxonă, dar pot fi necesare și doze mai mari.

### Sindromul picioarelor neliniștite

Dolnada este indicat pentru pacienții diagnosticați cu SPN timp de cel puțin 6 luni. Simptomele SPN trebuie să fie prezente zilnic, inclusiv în timpul zilei ( $\geq 4$  zile/săptămână). Dolnada trebuie utilizat după eșecul tratamentului dopaminergic anterior. Eșecul tratamentului dopaminergic este definit ca un răspuns inițial inadecvat, un răspuns care a devenit inadecvat în timp, apariție a augmentării sau tolerabilitate inacceptabilă, în pofida dozelor adecvate. Tratamentul anterior cu cel puțin un medicament dopaminergic ar fi trebuit să dureze, în general, 4 săptămâni. O perioadă mai scurtă ar putea fi acceptabilă, în cazul tolerabilității inacceptabile cu terapia dopaminergică.

Dozele trebuie ajustate în funcție de sensibilitatea individuală a fiecărui pacient.

Tratamentul cu Dolnada pentru pacienții cu sindromul picioarelor neliniștite trebuie efectuat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratarea sindromului picioarelor neliniștite.

Cu excepția cazului în care se prevede altfel, Dolnada trebuie administrat după cum urmează:

### Adulți

Doza inițială uzuală este de 5 mg/2,5 mg clorhidrat de oxycodonă/clorhidrat de naloxonă, la intervale de 12 ore.

Se recomandă creșterea săptămânală a dozei, în cazul în care sunt necesare doze mai mari. Doza zilnică medie în studiul pivot a fost de 20 mg/10 mg clorhidrat de oxycodonă/clorhidrat de naloxonă. Unii pacienți pot beneficia de doze zilnice mai mari, de până la un maxim de 60 mg/30 mg clorhidrat de oxycodonă/clorhidrat de naloxonă.

Dolnada se administrează la doza determinată, de două ori pe zi, în conformitate cu schema fixă de tratament. Deși administrarea simetrică (aceeași doză, dimineața și seara) conform unei scheme fixe de tratament (la interval de 12 ore) este adecvată pentru majoritatea pacienților, unii pacienți, în funcție de situația individuală, pot prezenta beneficiu terapeutic cu o administrare asimetrică, adaptată fiecărui pacient. În general, trebuie selectată cea mai mică doză eficientă.

### Analgezie/Sindromul picioarelor neliniștite

Pentru doze nerealizabile cu această concentrație sunt disponibile alte concentrații ale acestui medicamentului.

### Durata tratamentului

Dolnada nu trebuie administrat mai mult timp decât este absolut necesar. Dacă este necesar un tratament pe termen lung având în vedere natura și gradul de severitate al afecțiunii, trebuie efectuată o monitorizare atentă și regulată, pentru a stabili dacă și în ce măsură este necesară continuarea tratamentului.

#### Analgezie

Atunci când pacientul nu mai necesită tratament cu opioide, se recomandă reducerea treptată a dozei (vezi pct. 4.4).

#### Sindromul picioarelor nelinistite

Pacienții trebuie evaluați clinic cel puțin la interval de trei luni în timpul tratamentului cu Dolnada. Tratamentul trebuie continuat numai dacă se consideră că Dolnada este eficace și că beneficiile depășesc riscul de reacții adverse și potențialele daune la fiecare pacient. Înainte de continuarea tratamentului pentru SPN peste 1 an, trebuie luată în considerare o schemă de eliminare, prin reducerea treptată a dozei Dolnada, pe o perioadă de aproximativ o săptămână, pentru a stabili în ce măsură este indicată continuarea tratamentului cu Dolnada.

Când un pacient nu mai necesită terapie cu opioide, se recomandă oprirea tratamentului prin reducerea treptată a dozelor pe o perioadă de aproximativ o săptămână, pentru a reduce riscul apariției de reacții de întrerupere (vezi pct. 4.4).

#### Pacienți vârstnici

Similar pacienților mai tineri, schema terapeutică trebuie ajustată în funcție de intensitatea durerii și de sensibilitatea specifică a fiecărui pacient.

#### Pacienți cu insuficiență hepatică

Un studiu clinic a arătat că la pacienții cu insuficiență hepatică atât concentrațiile plasmatice de oxicodonă cât și cele de naloxonă sunt crescute. Concentrațiile de naloxonă au fost influențate într-o mai mare măsură decât cele de oxicodonă (vezi pct. 5.2). Relevanța clinică a expunerii relativ mari la naloxonă la pacienții cu insuficiență hepatică nu este încă cunoscută. Se impune prudență la administrarea Dolnada la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (vezi pct. 4.4). Utilizarea Dolnada la pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă este contraindicată (vezi pct. 4.3).

#### Pacienți cu insuficiență renală

Un studiu clinic a arătat că la pacienții cu insuficiență renală atât concentrațiile plasmatice de oxicodonă cât și cele de naloxonă sunt crescute (vezi pct. 5.2). Concentrațiile de naloxonă au fost influențate într-o mai mare măsură decât cele de oxicodonă. Relevanța clinică a expunerii relativ mari la naloxonă la pacienții cu insuficiență renală nu este încă cunoscută. Se impune prudență la pacienții cu insuficiență renală când se administrează Dolnada (vezi pct. 4.4).

#### Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea administrării Dolnada la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu există date disponibile.

#### Mod de administrare

Administrare orală.

Dolnada se administrează în doza stabilită, de două ori pe zi, conform unei scheme de tratament fixe.

Comprimatele cu eliberare prelungită pot fi luate cu sau fără alimente, cu o cantitate suficientă de lichid. Comprimatele de Dolnada trebuie înghițite întregi și nu trebuie divizate, rupte, mestecate sau sfărâmate (vezi pct. 4.4).

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

- Deprimare respiratorie severă însoțită de hipoxie și/sau hipercapnie.
- Boală pulmonară obstructivă cronică severă.
- Cord pulmonar.
- Astm bronșic sever.
- Ileus paralic neindus de opioide.
- Insuficiență hepatică moderată până la severă.

#### În plus pentru sindromul picioarelor neliniștite

- Antecedente de abuz la opioide.

#### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Riscul major al utilizării în exces a opioidelor este deprimarea respiratorie.

Se impune prudență la administrarea de Dolnada la pacienții vârstnici sau debilitați, la pacienții cu ileus paralic indus de opioide, la pacienții prezentând insuficiență respiratorie severă, cu mixedem, hipotiroidism, boală Addison (insuficiență cortico-suprarenaliană), psihoză toxică, colelitiază, hipertrofie de prostată, alcoolism, delirium tremens, pancreatită, hipotensiune arterială, hipertensiune arterială, afecțiuni cardiovasculare pre-existente, traumatisme craniene (din cauza riscului crescut de hipertensiune intracraniană), tulburări epileptice sau predispoziție la convulsii.

Se impune prudență la pacienții tratați cu inhibitori ai MAO sau deprimante ale SNC.

*Risc al utilizării concomitente cu medicamente sedative, cum sunt benzodiazepinele sau medicamente similare*

Utilizarea concomitentă de opioide, inclusiv clorhidrat de oxicononă cu medicamente sedative, cum sunt benzodiazepinele sau medicamentele similare, poate duce la sedare, deprimare respiratorie, comă și deces. Din cauza acestor riscuri, prescrierea concomitentă cu aceste medicamente sedative trebuie rezervată pacienților pentru care nu sunt posibile alternative de tratament. Dacă se ia decizia de a prescrie Dolnada concomitent cu medicamente sedative, trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă și durata tratamentului trebuie să fie cât mai scurtă posibil.

Pacienții trebuie urmăriți îndeaproape pentru semne și simptome de deprimare respiratorie și sedare. În acest sens, se recomandă cu insistență informarea pacienților și a persoanelor care au grijă de aceștia despre aceste simptome (vezi pct. 4.5).

Se recomandă prudență la administrarea Dolnada la pacienții cu sindrom de picioare neliniștite care prezintă suplimentar și sindrom de apnee în somn, din cauza riscului aditiv de deprimare respiratorie. Nu există date privind acest risc, deoarece, în cadrul studiului clinic, pacienții cu sindrom de apnee în somn au fost excluși.

De asemenea, se impune prudență la administrarea Dolnada la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală ușoară. O supraveghere medicală atentă este necesară în mod special la pacienții cu insuficiență renală severă.

Diareea poate fi considerată un efect posibil al naloxonei.

La pacienții sub tratament de lungă durată, schimbarea tratamentului la Dolnada poate determina inițial simptome ale sindromului de întrerupere. Astfel de pacienți pot necesita atenție specială.

Dolnada nu este adecvat pentru tratamentul simptomelor sindromului de întrerupere.

În timpul tratamentului de lungă durată, pacienții pot dezvolta toleranță la medicament și pot necesita doze mai mari pentru obținerea efectului analgezic dorit. Administrarea cronică de Dolnada poate duce la dependență fizică. Simptome ale sindromului de întrerupere pot apărea la întreruperea bruscă a terapiei. Dacă tratamentul cu Dolnada nu mai este necesar este recomandată reducerea treptată a dozei zilnice, pentru a evita apariția simptomelor sindromului de întrerupere (vezi pct. 4.2).

Nu există experiență clinică cu Dolnada în tratamentul de lungă durată, de peste 1 an, pentru indicația de sindrom al picioarelor neliniștite (vezi pct. 4.2).

Există posibilitatea apariției dependenței psihologice (adicție) la analgezice opioide, inclusiv la Dolnada. Dolnada trebuie utilizat cu deosebită prudență la pacienții cu antecedente de consum excesiv de alcool sau medicamente. Oxiconona prezintă un potențial pentru abuz, similar cu alte agoniste opioide puternice.

Pentru a nu afecta eliberarea prelungită a substanței active, caracteristică comprimatelor cu eliberare prelungită, acestea trebuie înghițite întregi și nu trebuie divizate, rupte, mestecate sau zdrobite. Divizarea, ruperea, mestecarea sau zdrobirea comprimatelor cu eliberare prelungită duce la o eliberare mai rapidă a substanței active și la absorbția unei doze potențial letale de oxicononă (vezi pct. 4.9).

Pacienții care au prezentat somnolență și/sau un episod de instalare bruscă a somnului trebuie să se abțină de la a conduce vehicule și a folosi utilaje. De asemenea, poate fi luată în considerare o reducere a dozei sau întreruperea tratamentului. Din cauza posibilelor efecte aditive, se recomandă prudență în cazul în care pacienții utilizează și alte medicamente sedative concomitent cu Dolnada (vezi pct. 4.5 și 4.7).

Utilizarea concomitentă de alcool etilic cu Dolnada poate accentua reacțiile adverse induse de Dolnada; se recomandă evitarea utilizării concomitente.

Nu au fost efectuate studii privind siguranța și eficacitatea Dolnada la copii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani. Din această cauză, utilizarea la copii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani nu este recomandată.

Nu există nicio experiență clinică la pacienții cu cancer asociat cu carcinomatoză peritoneală sau cu sindrom subocluziv în stadii avansate de cancer digestiv și pelvin. De aceea, utilizarea Dolnada la această categorie de pacienți nu este recomandată.

Dolnada nu este recomandat pentru utilizare pre-operatorie sau în primele 12-24 ore post-operator. În funcție de tipul și extinderea operației chirurgicale, procedura anestezică utilizată, alte medicamente administrate concomitent și starea clinică a pacientului, momentul exact al inițierii tratamentului post-operator cu Dolnada depinde de o evaluare atentă a riscurilor și beneficiilor pentru fiecare pacient.

Orice consum excesiv de Dolnada de către persoanele dependente de medicamente este puternic descurajat.

Dacă este utilizat excesiv pe cale parenterală, intranasală sau orală, de către persoane dependente de agoniști opioizi cum sunt heroina, morfina sau metadona, este de așteptat ca Dolnada să determine simptome de întrerupere semnificative - din cauza caracteristicilor antagoniste ale naloxonei la nivelul receptorilor opioizi - sau să accentueze simptomele de întrerupere deja existente (vezi pct. 4.9).

Dolnada se prezintă sub forma unei matrice dublu-polimerice, destinate exclusiv administrării pe cale orală. Abuzul administrării pe cale parenterală a componentelor comprimatului cu eliberare prelungită (în special a talcului), este de așteptat să ducă la necroza țesuturilor locale și la granuloame pulmonare sau poate duce la apariția altor reacții grave, potențial letale.

Matricea goală (comprimatele) poate fi observată în materiile fecale.

Opioidele pot influența axele hipotalamo-hipofizo-suprarenală și gonadală. Printre modificările observate sunt o creștere a concentrației plasmatice de prolactină și o scădere a concentrațiilor plasmatice de cortizol și testosteron. Din cauza acestor modificări hormonale pot apărea simptome clinice.

Utilizarea Dolnada poate determina rezultate pozitive la testele anti-doping. Utilizarea Dolnada ca substanță dopantă poate deveni un pericol pentru sănătate.

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

#### 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Utilizarea concomitentă a opioidelor cu medicamente sedative, cum sunt benzodiazepinele sau medicamentele asemănătoare, crește riscul de sedare, deprimare respiratorie, comă și deces, din cauza efectului deprimant adițional asupra SNC. Doza și durata administrării concomitente trebuie limitate (vezi pct. 4.4).

Medicamentele care deprimă SNC includ, dar nu se limitează la: alte opioide, gabapentinoide cum ar fi pregabalina, anxiolitice, hipnotice și sedative (inclusiv benzodiazepine), antidepressive, antipsihotice, antihistaminice și antiemetice.

Administrarea concomitentă de oxycodonă cu substanțe serotoninergice, cum sunt un inhibitor selectiv al reabsorbției serotoninei (ISRS) sau un inhibitor al reabsorbției serotoninei și noradrenalinei (IRSN), poate determina toxicitate indusă de serotonină. Simptomele toxicității serotoninei pot include modificări ale stării psihice (de exemplu, agitație, halucinații, comă), instabilitate neurovegetativă (de exemplu tahicardie, valori labile ale tensiunii arteriale, hipertermie), tulburări neuromusculare (de exemplu, hiperreflexie, tulburări ale coordonării, rigiditate), simptome gastro-intestinale (de exemplu, greață, vărsături, diaree). Oxycodona trebuie utilizată cu prudență și poate fi necesară reducerea dozei la pacienții care utilizează concomitent aceste medicamente.

Alcoolul etilic poate accentua efectele farmacodinamice ale Dolnada; a se evita folosirea concomitentă.

La pacienții la care au fost administrate concomitent oxycodonă și anticoagulante cumarinice au fost observate modificări în ambele sensuri, semnificative clinic, ale Raportului Internațional Normalizat (INR).

Oxycodona este metabolizată în principal prin intermediul CYP3A4 și parțial prin intermediul CYP2D6 (vezi pct. 5.2). Activitățile acestor căi de metabolizare pot fi inhibitate sau induse de diverse medicamente administrate concomitent sau de elemente ce țin de dietă. Poate fi necesar ca dozele de Dolnada să fie ajustate corespunzător.

Inhibitorii CYP3A4, cum ar fi antibioticele macrolide (de exemplu, claritromicina, eritromicina, telitromicina), agenții antimicotici de tip azol (de exemplu, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol), inhibitorii de protează (de exemplu, ritonavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir), cimetidina și sucul de grapefruit pot determina scăderea clearance-ului oxycodonei, care poate conduce la creșterea concentrațiilor plasmatice ale oxycodonei. Poate fi necesară o reducere a dozei de Dolnada și ulterior o reajustare a acesteia.

Inductorii de CYP3A4, cum ar fi rifampicina, carbamazepina, fenitoina și sunătoarea, pot induce metabolizarea oxycodonei și determină creșterea clearance-ului medicamentului, având ca rezultat o scădere a concentrațiilor plasmatice ale oxycodonei. Se recomandă prudență și poate fi necesară o ajustare ulterioară, pentru a atinge un nivel adecvat al controlului durerii.

Teoretic, medicamentele care inhibă activitatea CYP2D6, cum ar fi paroxetina, fluoxetina și chinidina, pot determina scăderea clearance-ului oxycodonei, fapt care poate duce la creșterea concentrațiilor plasmatice de oxycodonă. Administrarea concomitentă a oxycodonei cu inhibitori de CYP2D6 a avut un efect nesemnificativ asupra eliminării oxycodonei și, de asemenea, nu a influențat efectele farmacodinamice ale oxycodonei.

Studiile metabolice *in vitro* au demonstrat că nu sunt de așteptat interacțiuni relevante clinic între oxycodonă și naloxonă.

Probabilitatea interacțiunilor relevante clinic între paracetamol, acid acetilsalicilic sau naltrexonă și combinația de oxycodonă și naloxonă în concentrații terapeutice este minimă.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

Nu există date referitoare la utilizarea Dolnada la femeile gravide sau în timpul nașterii. Datele limitate privind utilizarea oxycodonei în timpul sarcinii la om nu au evidențiat un risc crescut de malformații congenitale. Pentru naloxonă, datele clinice disponibile privind expunerea în sarcină sunt insuficiente. Cu toate acestea, expunerea sistemică la naloxonă a femeilor după utilizarea Dolnada este relativ mică (vezi pct. 5.2). Ambele substanțe active, oxycodona și naloxona, traversează bariera fetoplacentară. Nu au fost efectuate studii la animale cu asocierea de oxycodonă și naloxonă (vezi pct 5.3). Studiile la animale cu oxycodonă sau naloxonă administrate în monoterapie nu au evidențiat niciun efect teratogen sau embriotoxic.

În cazul utilizării pe termen lung în timpul sarcinii, oxycodona poate determina simptome de întrerupere la nou-născut. Utilizată în timpul travaliului, oxycodona poate determina deprimare respiratorie fetală.

Dolnada trebuie administrat în timpul sarcinii, numai dacă beneficiile depășesc riscurile posibile la copiii încă nenăscuți sau la nou-născuți.

##### Alăptarea

Oxycodona se excretă în laptele matern. A fost măsurat un raport de 3,4:1 între concentrația din lapte și cea plasmatică și, de aceea, se pot lua în considerare efecte ale oxycodonei asupra sugarului. Nu este cunoscut dacă naloxona este excretată în laptele matern. Totuși, după utilizarea Dolnada, concentrațiile plasmatice sistemice ale naloxonei sunt foarte scăzute (vezi pct. 5.2).

Riscul asupra sugarului nu poate fi exclus, în special, după administrarea de doze repetate de Dolnada mamei care alăptează.

Alăptarea trebuie întreruptă în perioada tratamentului cu Dolnada.

##### Fertilitatea

Nu sunt date disponibile privind fertilitatea.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Dolnada are o influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Aceasta este în mod special probabilă la începerea tratamentului, după creșterea dozei sau schimbarea tratamentului și în cazul în care Dolnada este administrat concomitent cu alte substanțe cu efect specific de deprimare a SNC. Nu se impun în mod necesar restricții la pacienții cu o schemă terapeutică stabilizată. În concluzie, pacienții trebuie să se adreseze medicului curant, cu privirea la posibilitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Pacienții tratați cu Dolnada și care prezintă somnolență și/sau episoade de instalare bruscă a somnului, trebuie informați să se abțină de la conducerea vehiculelor sau angajarea în activități (de exemplu folosirea utilajelor) în care afectarea vigilenței poate constitui pentru propria persoană sau pentru alte persoane un risc de vătămare corporală gravă sau deces, până când aceste episoade recurente și somnolența nu dispar (vezi pct 4.4 și 4.5).

#### **4.8 Reacții adverse**

Următoarele frecvențe stau la baza evaluării reacțiilor adverse:

Foarte frecvente ( $\geq 1/10$ )



Frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ )

Mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ )

Rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ )

Foarte rare ( $< 1/10000$ )

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

În cadrul fiecărui grup de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Reacții adverse în tratamentul durerii

<b>Clasa MedDRA de organe și sisteme</b>	<b>Frecvente</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>	<b>Rare</b>	<b>Cu frecvență necunoscută</b>
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>		Hipersensibilitate		
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	Scădere a apetitului alimentar până la inapetență			
<b>Tulburări psihice</b>	Insomnie	Ideație anormală Anxietate Stare confuzivă Depresie Scădere a libidoului Nervozitate Neliniște	Dependență de medicamente	Stare euforică Halucinații Coșmaruri
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	Amețeală Cefalee Somnolență	Convulsii <sup>1</sup> Tulburări de atenție Disgeuzie Tulburări de vorbire Sincopă Tremor Letargie		Parestezie Sedare
<b>Tulburări oculare</b>		Tulburări de vedere		
<b>Tulburări acustice și</b>	Vertij			
<b>Tulburări cardiace</b>		Angină pectorală <sup>2</sup> Palpitații	Tahicardie	
<b>Tulburări vasculare</b>	Bufeuri	Scădere a tensiunii arteriale Creștere a tensiunii arteriale		
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>		Dispnee Rinoree Tuse	Căscat	Deprimare respiratorie

<b>Tulburări gastrointestinale</b>	Durere abdominală Constipație Diaree Xerostomie Dispepsie Vărsături Greață Flatulență	Distensie abdominală	Afecțiuni ale dinților	Eructații
<b>Tulburări hepatobiliare</b>		Creștere a concentrațiilor enzimelor hepatice Colică biliară		
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	Prurit Reacții cutanate Hiperhidroză			
<b>Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv</b>		Spasme musculare Crampe musculare Mialgie		
<b>Tulburări renale și urinare</b>		Necesitate imperioasă de a urina		Retenție urinară
<b>Tulburări ale aparatului genital și sânului</b>				Disfuncție erectilă
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	Astenie Fatigabilitate	Durere toracică Frisoane Sindrom de întrerupere Stare generală de rău Durere Edem periferic Sete		
<b>Investigații diagnostice</b>		Scădere în greutate	Creștere în greutate	
<b>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</b>		Leziuni determinate de accidente		

<sup>1</sup> în special la persoanele cu tulburări epileptice sau predispoziție la convulsii

<sup>2</sup> în special la pacienții cu antecedente de boală arterială coronariană

Pentru substanța activă clorhidrat de oxicodonă, sunt cunoscute suplimentar următoarele reacții adverse:

Pe baza proprietăților sale farmacologice, oxicodona poate produce deprimare respiratorie, mioză, spasm bronșic și spasm al musculaturii netede și, de asemenea, poate inhiba reflexul de tuse.

Clasa MedDRA de	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
-----------------	-----------	---------------------	------	--------------------------

<b>organe și sisteme</b>				
<b>Infecții și infestări</b>			Herpes simplex	
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>				Reacții anafilactice
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>		Deshidratare	Creștere a apetitului alimentar	
<b>Tulburări psihice</b>	Modificări de dispoziție și de personalitate Activitate diminuată Hiperactivitate psihomotorie	Agitație Tulburări de percepție (de exemplu, pierdere a contactului cu realitatea)		
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>		Scădere a concentrării Migrenă Hipertonie Contrații musculare involuntare Hipoestezie Tulburări de coordonare		Hiperalgezie
<b>Tulburări acustice și vestibulare</b>		Afectare a auzului		
<b>Tulburări vasculare</b>		Vasodilație		
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>		Disfonie		
<b>Tulburări gastrointestinale</b>	Sughituri	Disfagie Ileus Ulcerații bucale Stomatită	Melenă Sângerare gingivală	Carii dentare
<b>Tulburări hepatobiliare</b>				Colestază
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>		Xerodermie	Urticarie	
<b>Tulburări renale și urinare</b>	Disurie			
<b>Tulburări ale aparatului genital și sânului</b>		Hipogonadism		Amenoree
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>		Edem Sete Toleranță la medicament		Sindrom de întrerupere neonatal

Reacții adverse în tratamentul sindromului picioarelor neliniștite

Lista de mai jos reflectă reacțiile adverse observate la oxicononă/naloxonă într-un studiu clinic randomizat, controlat cu placebo, de 12 săptămâni, care a inclus un total de 150 de pacienți tratați cu oxicononă/naloxonă și 154 de pacienți la care s-a administrat placebo, cu doze zilnice de clorhidrat de oxicononă/clorhidrat de naloxonă cuprinse între 10 mg/5 mg și 80 mg/40 mg. Reacțiile adverse la medicament asociate cu utilizarea oxicononă/naloxonă pentru tratamentul durerii și care nu au fost observate la populația studiată cu sindromul picioarelor neliniștite, au fost adăugate cu frecvență necunoscută.

Clasa MedDRA de organe și sisteme	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar				Hipersensibilitate
Tulburări metabolice și de nutriție		Scădere a apetitului alimentar până la inapetență		
Tulburări psihice		Insomnie Depresie	Scădere a libidoului Episoade de somn cu instalare bruscă	Ideație anormală Anxietate Stare confuzivă Nervozitate Neliniște Stare euforică Halucinații Coșmaruri Dependență medicamentoasă Agresivitate
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee Somnolență	Amețeală Tulburări de atenție Tremor Parestezie	Disgeuzie	Convulsii <sup>1</sup> Sedare Tulburări de vorbire Sincopă Letargie
Tulburări oculare		Tulburări de vedere		
Tulburări acustice și vestibulare		Vertij		
Tulburări cardiace				Angină pectorală <sup>2</sup> Palpitații Tahicardie
Tulburări vasculare	Bufeuri Scădere a tensiunii arteriale Creștere a tensiunii arteriale			
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Dispnee	Tuse Rinoree Deprimare respiratorie Căscat

<b>Tulburări gastrointestinale</b>	Constipație Greață	Durere abdominală Xerostomie Vărsături	Flatulență	Distensie abdominală Diaree Dispepsie Eructatie Afecțiuni ale dinților
<b>Tulburări hepatobiliare</b>		Creștere a concentrațiilor enzimelor hepatice <sup>3</sup>		Colică biliară
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	Hiperhidroză	Prurit Xerodermie		
<b>Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv</b>				Spasme musculare Crampe musculare Mialgie
<b>Tulburări renale și urinare</b>				Nevoia imperioasă de a urina Retenție urinară
<b>Tulburări ale aparatului genital și sânului</b>			Disfuncție erectilă	
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	Fatigabilitate	Durere toracică Frisoane Sete Durere	Sindrom de întrerupere Edem periferic	Stare generală de rău Astenie
<b>Investigații diagnostice</b>				Scădere în greutate Creștere în greutate
<b>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</b>			Leziuni determinate de accidente	

<sup>1</sup> în special la persoanele cu tulburări epileptice sau predispoziție la convulsii

<sup>2</sup> în special la pacienții cu antecedente de boală arterială coronariană

<sup>3</sup> alaninaminotransferază și gama-glutamilttransferază crescute

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

#### **4.9 Supradozaj**

##### *Simptome de intoxicație*

În funcție de antecedentele pacientului, un supradozaj cu Dolnada se poate manifesta prin simptome determinate fie de oxicononă (agonist al receptorilor opioizi), fie de naloxonă (antagonist al receptorilor opioizi).

Simptomele supradozajului cu oxycodonă includ mioză, deprimare respiratorie, somnolență mergând până la stupeoare, hipotonie, bradicardie, precum și hipotensiune arterială. În cazurile mai severe pot apărea comă, edem pulmonar non-cardiogen și insuficiență circulatorie, acestea fiind potențial letale.

Apariția simptomelor de supradozaj cu naloxonă administrată în monoterapie este puțin posibilă.

#### *Tratamentul intoxicației*

Simptomele de întrerupere cauzate de un supradozaj cu naloxonă trebuie tratate simptomatic, într-un mediu strict supravegheat.

Simptomele clinice sugestive ale supradozajului cu oxycodonă pot fi tratate prin administrarea de antagoniști ai opioidelor (de exemplu clorhidrat de naloxonă 0,4-2 mg pe cale intravenoasă).

Administrarea trebuie repetată la intervale de 2-3 minute, în funcție de starea clinică.

De asemenea, este posibilă administrarea unei perfuzii cu 2 mg clorhidrat de naloxonă în 500 ml clorură de sodiu 0,9% sau glucoză 5% (naloxonă 0,004 mg/l). Viteza de perfuzare trebuie adaptată la doza în bolus administrată anterior și la răspunsul pacientului.

Trebuie luat în considerare lavajul gastric.

În abordarea terapeutică a șocului circulator ce însoțește supradozajul trebuie utilizate măsuri de susținere (inclusiv respirație asistată, administrare de oxigen, vasopresoare și perfuzii cu lichide pentru substituție volemică), conform situațiilor clinice. Stopul cardiac sau aritmiile pot necesita masaj cardiac sau defibrilare. Dacă este necesar, trebuie instituită respirație asistată. Trebuie menținut echilibrul hidro-electrolitic.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: analgezice; opioide; alcaloizi naturali de opium, codul ATC: N02AA55

#### Mecanism de acțiune

Oxycodona și naloxona prezintă afinitate pentru receptorii opioizi kappa ( $\kappa$ ), miu ( $\mu$ ) și delta ( $\delta$ ) de la nivelul creierului, măduvei spinării și organelor periferice (de exemplu intestin). Oxycodona acționează ca agonist al receptorilor opioizi și determină diminuarea durerii prin legarea de receptorii opioizi endogeni de la nivelul SNC. Comparativ, naloxona este un antagonist pur, acționând la nivelul tuturor tipurilor de receptori opioizi.

#### Efecte farmacodinamice

Datorită metabolizării în proporție mare la primul pasaj hepatic, biodisponibilitatea naloxonei după administrarea orală este mai mică de 3%, ca urmare un efect sistemic relevant clinic este puțin probabil. Datorită antagonizării competitive locale- de către naloxonă al efectului oxycodonei la nivelul receptorilor opioizi intestinali, naloxona scade tulburările funcționale intestinale care sunt specifice tratamentului cu opioide.

#### Eficacitate și siguranță clinică

Pentru efectele opioidelor asupra sistemului endocrin, vezi pct. 4.4.

Studiile preclinice au demonstrat diferite efecte ale opioidelor naturale asupra componentelor sistemului imunitar. Nu se cunoaște semnificația clinică a acestor rezultate. Nu se cunoaște dacă oxycodona, un opioid de semisinteză, are asupra sistemului imunitar efecte similare opioidelor naturale.

#### Analgezie

Într-un studiu dublu-orb cu grupuri paralele, desfășurat timp de 12 săptămâni, care a inclus 322 de pacienți cu constipație indusă de opioide, pacienții care au fost tratați cu clorhidrat de oxycodonă -

clorhidrat de naloxonă au avut, în medie, un tranzit intestinal complet spontan suplimentar (fără laxative) în ultima săptămână de tratament, comparativ cu pacienții care au continuat tratamentul cu doze similare de clorhidrat de oxycodonă comprimate cu eliberare prelungită ( $p < 0,0001$ ). Utilizarea de laxative în primele patru săptămâni a fost semnificativ mai scăzută la grupul la care s-a administrat oxycodonă – naloxonă, comparativ cu grupul la care s-a administrat oxycodonă în monoterapie (31% față de, respectiv, 55%,  $p < 0,0001$ ). Rezultate similare au fost prezentate într-un studiu efectuat la 265 de pacienți fără cancer, care a comparat dozele zilnice de clorhidrat de oxycodonă/clorhidrat de naloxonă 60 mg/30 mg până la 80 mg/40 mg cu același interval de doze de clorhidrat de oxycodonă în monoterapie.

#### Sindromul picioarelor neliniștite

Într-un studiu de eficacitate dublu-orb, cu durata de 12 săptămâni, 150 de pacienți cu sindrom al picioarelor neliniștite idiopatic, sever sau foarte sever, la randomizare, au fost tratați cu clorhidrat de oxycodonă/clorhidrat de naloxonă. Sindromul sever este definit ca având un scor IRLS cuprins între 21 și 30, iar cel foarte sever cu un scor cuprins între 31 și 40. Pacienții au prezentat o relevanță clinică și o îmbunătățire semnificativă statistic în scorul mediu IRLS, comparativ cu placebo, pe întreaga perioadă de tratament, cu o scădere a scorului mediu IRLS de 5,9 puncte, comparativ cu placebo în săptămâna 12 (presupunând un efect similar celui observat la pacienții cu administrare de placebo cu cei care au întrerupt studiul, ceea ce reprezintă o abordare foarte conservatoare). Debutul eficacității a fost demonstrat încă de la prima săptămână de tratament. Rezultate asemănătoare s-au obținut pentru îmbunătățirea severității simptomelor SPN (măsurată prin scala de evaluare SPN-6), pentru calitatea vieții măsurată printr-un chestionar QoL-SPN, pentru calitatea somnului (măsurată prin scala somnului MOS); Proporția de remitenți de scor IRLS. Niciun subiect nu a avut un caz de augmentare a SPN confirmat, pe parcursul studiului.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Clorhidrat de oxycodonă

#### *Absorbție*

Oxycodona are o biodisponibilitate absolută mare, de până la 87%, după administrare orală.

#### *Distribuție*

După absorbție, oxycodona se distribuie în întreg organismul. Aproximativ 45% din aceasta se leagă de proteinele plasmatiche.

Oxycodona traversează bariera feto-placentară și poate fi detectată în laptele matern.

#### *Metabolizare*

Oxycodona este metabolizată intestinal și hepatic în noroxicodonă și oximorfonă și în diferiți derivați glucuronoconjugați. Noroxicodona, oximorфона și noroximorфона sunt produse pe calea sistemul enzimatic al citocromului P450. Chinidina scade sinteza de oximorfonă la om, fără a influența semnificativ farmacodinamica oxycodonei. Implicarea metabolizatorilor la efectul farmacodinamic general este ne semnificativă.

#### *Eliminare*

Oxycodona și metabolizii săi sunt excretați atât în urină cât și în materiile fecale.

### Clorhidrat de naloxonă

#### *Absorbție*

După administrarea orală, naloxona are o biodisponibilitate sistemică foarte mică, de <3%.

#### *Distribuție*

Naloxona traversează bariera feto-placentară. Nu este cunoscut dacă naloxona se excretă în laptele matern.

#### *Metabolizare și eliminare*

După administrarea pe cale parenterală, timpul de înjumătățire plasmatică este de aproximativ o oră. Durata efectului depinde de doză și de modul de administrare, injectarea intramusculară determinând un efect mai prelungit decât dozele administrate intravenos. Este metabolizată în ficat și excretată prin urină. Principalii metaboliți sunt glucurono-naloxonă, 6β-naloxol și glucuronoconjugatii săi.

### Clorhidrat de oxycodonă/clorhidrat de naloxonă (Dolnada)

#### Relația farmacocinetică/farmacodinamică

Caracteristicile farmacocinetice ale oxicodeinei din Dolnada sunt echivalente cu acelea ale comprimatelor cu eliberare prelungită de oxycodonă administrate concomitent cu comprimate cu eliberare prelungită de naloxonă.

Toate concentrațiile de Dolnada sunt interschimbabile.

După administrarea pe cale orală de Dolnada în doză maximă la subiecții sănătoși, concentrațiile plasmatice de naloxonă sunt atât de mici încât nu este posibilă realizarea de analize farmacocinetice. Pentru desfășurarea de analize farmacocinetice a fost folosită ca marker surrogat 3-glucurono-naloxonă, deoarece concentrația plasmatică a acesteia este suficient de mare pentru a fi măsurată.

În general, după consumul unui mic dejun bogat în grăsimi, biodisponibilitatea și concentrațiile plasmatice maxime ( $C_{max}$ ) ale oxicodeinei au crescut în medie cu 16%, respectiv 30%, comparativ cu cele obținute în urma administrării în condiții de repaus alimentar. S-a considerat că acestea nu sunt relevante clinic și de aceea Dolnada comprimate cu eliberare prelungită poate fi administrat cu sau fără alimente (vezi pct. 4.2).

Studiile *in vitro* privind metabolizarea medicamentului au indicat că este puțin probabil apariția de interacțiuni semnificative clinic care să implice Dolnada.

### Pacienții vârstnici

#### *Oxycodonă*

Creșterile ASC pentru oxycodonă au fost în medie de 118% (Î 90%: 103, 135) la pacienții vârstnici, comparativ cu voluntarii tineri. Creșterile  $C_{max}$  ale oxicodeinei au fost în medie de 114% (Î 90% : 102, 127). Creșterile  $C_{min}$  ale oxicodeinei au fost în medie de 128% (Î 90% : 107, 152).

#### *Naloxonă*

Creșterile ASC pentru naloxonă au fost în medie de 182% (Î 90%: 123, 270) la pacienții vârstnici, comparativ cu voluntarii tineri. Creșterile  $C_{max}$  ale naloxonei au fost în medie de 173% (Î 90% : 107, 280). Creșterile  $C_{min}$  ale naloxonei au fost în medie de 317% (Î 90% : 142, 708).

#### *3-glucurono-naloxonă*

Creșterile ASC pentru 3-glucurono-naloxonă au fost în medie de 128% (Î 90%: 113, 147), la pacienții vârstnici, comparativ cu voluntarii tineri. Creșterile  $C_{max}$  ale 3-glucurono-naloxonei au fost în medie de 127% (Î 90% : 112, 144). Creșterile  $C_{min}$  ale 3-glucurono-naloxonei au fost în medie de 125% (Î 90% : 105, 148).

### Pacienții cu insuficiență hepatică

#### *Oxycodonă*

Creșterile  $ASC_{INF}$  ale oxicodeinei au fost în medie de 143% (Î 90%: 111, 184), 319% (Î 90% : 248, 411) și 310% (Î 90% : 241, 398) la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, medie, respectiv severă, comparativ cu voluntarii sănătoși.

Creșterile  $C_{max}$  ale oxicodeinei au fost în medie de 120% (Î 90%: 99, 144), 201% (Î 90% : 166, 242) și 191% (Î 90% : 158, 231) la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, medie și respectiv severă, comparativ cu voluntarii sănătoși. Creșterile  $t_{1/2Z}$  ale oxicodeinei au fost în medie de 108% (Î 90% : 70, 146), 176% (Î 90% : 138, 215) și 183% (Î 90% : 145, 221) la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, medie și respectiv severă, comparativ cu voluntarii sănătoși.



### *Naloxonă*

Creșterile  $ASC_i$  ale naloxonei au fost în medie de 411% (Î 90%: 152, 1112), 11518% (Î 90% : 4259, 31149) și 10666% (Î 90% : 3944, 28847) la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, medie, respectiv severă, comparativ cu voluntarii sănătoși. Creșterile  $C_{max}$  ale naloxonei au fost în medie de 193% (Î 90% : 115, 324), 5292% (Î 90% : 3148, 8896) și 5252% (Î 90% : 3124, 8830) la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, medie și respectiv severă, comparativ cu voluntarii sănătoși. Datorită faptului că datele disponibile sunt insuficiente,  $t_{1/2Z}$  și  $ASC_{INF}$  pentru naloxonă nu au fost calculate. Din această cauză, comparațiile privind biodisponibilitatea naloxonei au fost făcute pe baza valorilor  $ASC_i$ .

### *3-glucurono-naloxonă*

Creșterile  $ASC_{INF}$  ale 3-glucurono-naloxonei au fost în medie de 157% (Î 90%: 89, 279), 128% (Î 90% : 72, 227) și 125% (Î 90% : 71, 222) la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, medie, respectiv severă, comparativ cu voluntarii sănătoși. Creșterile  $C_{max}$  ale 3-glucurono-naloxonei au fost în medie de 141% (Î 90% : 100, 197), 118% (Î 90% : 84, 166) și o scădere la 98% (Î 90% : 70, 137) la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, medie și respectiv severă, comparativ cu voluntarii sănătoși. Pentru 3-glucurono-naloxonă au fost în medie creșteri ale  $t_{1/2Z}$  de 117% (Î 90% : 72, 161), o scădere la 77% (Î 90% : 32, 121) și o scădere la 94% (Î 90% : 49, 139) la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, medie, respectiv severă, comparativ cu voluntarii sănătoși.

### Pacienții cu insuficiență renală

#### *Oxicodonă*

Creșterile  $ASC_{INF}$  ale oxicodonei au fost în medie de 153% (Î 90%: 130, 182), 166% (Î 90% : 140, 196) și 224% (Î 90% : 190, 266) la pacienții cu insuficiență renală ușoară, medie, respectiv severă, comparativ cu voluntarii sănătoși. Creșterile  $C_{max}$  ale oxicodonei au fost în medie de 110% (Î 90% : 94, 129), 135% (Î 90% : 115, 159) și 167% (Î 90% : 142, 196) la pacienții cu insuficiență renală ușoară, medie, respectiv severă, comparativ cu voluntarii sănătoși. Creșterile  $t_{1/2Z}$  ale oxicodonei au fost în medie de 149%, 123% și 142% la pacienții cu insuficiență renală ușoară, medie, respectiv severă, comparativ cu voluntarii sănătoși.

#### *Naloxonă*

Creșterile  $ASC_i$  ale naloxonei au fost în medie de 2850% (Î 90%: 369, 22042), 3910% (Î 90% : 506, 30243) și 7612% (Î 90% : 984, 58871) la pacienții cu insuficiență renală ușoară, medie, respectiv severă, comparativ cu voluntarii sănătoși. Creșterile  $C_{max}$  ale naloxonei au fost în medie de 1076% (Î 90% : 154, 7502), 858% (Î 90% : 123, 5981) și 1675% (Î 90% : 240, 11676) la pacienții cu insuficiență renală ușoară, medie și, respectiv, severă, comparativ cu voluntarii sănătoși. Din cauza faptului că datele disponibile sunt insuficiente,  $t_{1/2Z}$  și  $ASC_{INF}$  pentru naloxonă nu au fost calculate. Din această cauză, comparațiile privind biodisponibilitatea naloxonei au fost făcute pe baza valorilor  $ASC_i$ . Este posibil ca rapoartele să fi fost influențate de incapacitatea de a defini complet profilele plasmatiche ale naloxonei la subiecții sănătoși.

#### *3-glucurono-naloxonă:*

Creșterile  $ASC_{INF}$  ale 3-glucurono-naloxonei au fost în medie de 220% (Î 90%: 148, 327), 370% (Î 90% : 249, 550) și 525% (Î 90% : 354, 781) la pacienții cu insuficiență renală ușoară, medie și respectiv severă, comparativ cu subiecții sănătoși. Creșterile  $C_{max}$  ale 3-glucurono-naloxonei au fost în medie de 148% (Î 90% : 110, 197), 202% (Î 90% : 151, 271) și 239% (Î 90% : 179, 320) la pacienții cu insuficiență renală ușoară, medie, respectiv severă, comparativ cu subiecții sănătoși. Modificările  $t_{1/2Z}$  ale 3-glucurono-naloxonei au fost, în general, ne semnificative la pacienții cu insuficiență renală comparativ cu subiecții sănătoși.

### Abuz

Pentru a evita afectarea proprietăților de eliberare controlată ale comprimatelor cu eliberare prelungită de Dolnada acestea nu trebuie divizate, rupte, zdrobite sau mestecate, deoarece aceste manevre determină eliberarea rapidă a substanțelor active. În plus, naloxona are o viteză de eliminare mai mică, atunci când este administrată intranasal. Aceste două caracteristici arată că abuzul de Dolnada nu va

avea efectul urmărit. La șobolanii dependenți de oxycodonă, administrarea pe cale intravenoasă de oxycodonă/naloxonă în proporție de 2:1 a condus la apariția de simptome de întrerupere.

### 5.3 Date preclinice de siguranță

Nu sunt disponibile date din studii de toxicitate asupra funcției de reproducere pentru combinația de oxycodonă și naloxonă.

Studii cu componentele administrate singure au arătat că oxycodona nu a avut niciun efect asupra fertilității și dezvoltării embrionare precoce la masculii și femelele de șobolan, în doze de până la 8 mg/kg și nu a indus malformații la șobolan, în doze de până la 8 mg/kg și la iepure în doze de 125 mg/kg. Cu toate acestea, la iepure, atunci când au fost utilizați în evaluarea statistică fetuși individuali, a fost observată o creștere, corelată cu doza, a variațiilor în dezvoltare (creșterea incidenței apariției de perechi de coaste suplimentare la vertebrele 27 presacrale). Când acești parametri au fost evaluați statistic folosind pui, doar incidența vertebrelor 27 presacrale a fost crescută și numai la grupul la care s-a administrat doza de 125 mg/kg, o valoare a dozei care a determinat efecte severe farmacotoxice la animalele gestante. Într-un studiu cu privire la dezvoltarea pre- și postnatală la șobolan din generația F1, greutatea corporale au fost mai mici, la doza de 6 mg/kg/zi, comparativ cu greutatea corporale din grupul de control, la care au fost administrate doze ce au redus greutatea și aportul alimentar al mamelor (NOAEL 2 mg/kg). Nu au existat efecte nici asupra parametrilor fizici, de reflexe și senzoriali și nici asupra indicilor de comportament și de reproducere. Studiile de toxicitate standard asupra funcției de reproducere cu naloxonă administrată oral au arătat că, la doze mari, naloxona nu a fost teratogenă și/sau toxică asupra embrionilor/fetușilor și nu a afectat dezvoltarea perinatală/postnatală. La doze foarte mari (800 mg/kg/zi) naloxona a crescut numărul de decese ale puilor în perioada imediată post-partum la doze care au dus la o toxicitate semnificativă maternă la șobolan (de exemplu, scădere a greutății corporale, convulsii). Cu toate acestea, nu s-au observat efecte asupra dezvoltării sau comportamentului la puii supraviețuitori.

Nu au fost desfășurate studii de carcinogenitate pe termen lung pentru combinația de oxycodonă/naloxonă sau pentru oxycodonă în monoterapie. Pentru naloxonă a fost desfășurat un studiu cu durata de 24 de luni privind carcinogenitatea după administrarea pe cale orală în doze de până la 100 mg/kg/zi. Rezultatele indică faptul că naloxona nu este carcinogenă în aceste condiții.

În testele *in vitro* oxycodona și naloxona ca și entități separate au demonstrat potențial clastogen. Cu toate acestea, efecte similare nu au fost observate în condiții *in vivo* nici chiar la doze toxice. Rezultatele indică faptul că riscul mutagen al Dolnada la om în cazul concentrațiilor terapeutice poate fi exclus cu suficientă încredere.

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

#### *Nucleu*

Hidroxiopropilceluloză tip EF

Etilceluloză

Distearat de glicerol

Lactoză monohidrat

Talc (E553b)

Stearat de magneziu (E470b)

#### *Film*

Alcool polivinilic

Dioxid de titan (E171)

Macrogol 3350

Talc (E553b)

Oxid roșu de fer (E172) în comprimatele de 20 mg/10 mg

Oxid galben de fer (E172) în comprimatele de 40 mg/20 mg

## 6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

## 6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

## 6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de umiditate.

## 6.5 Natura și conținutul ambalajului

### 10 mg/5 mg comprimate cu eliberare prelungită

Blister cu sistem de închidere securizată pentru copii (PVC-PVdC hârtie albă/folie din Al): cutie cu 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 sau 112 comprimate cu eliberare prelungită.

Blister perforat cu doze unitare cu sistem de închidere securizată pentru copii (PVC-PVdC alb - PET/folie din Al): cutie cu 10x1, 14x1, 20x1, 28x1, 30x1, 50x1, 56x1, 60x1, 90x1, 98x1, 100x1 sau 112x1 comprimate cu eliberare prelungită.

### 20 mg/10 mg comprimate cu eliberare prelungită

Blister cu sistem de închidere securizată pentru copii (PVC-PVdC hârtie albă/folie din Al): cutie cu 10, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 sau 112 comprimate cu eliberare prelungită.

Blister perforat cu doze unitare cu sistem de închidere securizată pentru copii (PVC-PVdC alb - PET/folie din Al): cutie cu 10x1, 20x1, 28x1, 30x1, 50x1, 56x1, 60x1, 90x1, 98x1, 100x1 sau 112x1 comprimate cu eliberare prelungită.

### 40 mg/20 mg comprimate cu eliberare prelungită

Blister cu sistem de închidere securizată pentru copii (PVC-PVdC hârtie albă/folie din Al): cutie cu 10, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 sau 112 comprimate cu eliberare prelungită.

Blister perforat cu doze unitare cu sistem de închidere securizată pentru copii (PVC-PVdC alb - PET/folie din Al): cutie cu 10x1, 20x1, 28x1, 30x1, 50x1, 56x1, 60x1, 90x1, 98x1, 100x1 sau 112x1 comprimate cu eliberare prelungită.

Este posibil ca nu toate mărimile sau formele de ambalaj să fie comercializate.

## 6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

## 7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

## 8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14136/2021/01-24

14137/2021/01-22

14138/2021/01-22

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Iulie 2017

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Octombrie 2021

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Octombrie 2021