

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

OxyNal 5 mg/2,5 mg
OxyNal 10 mg/5 mg
OxyNal 20 mg/10 mg
OxyNal 30 mg/15 mg
OxyNal 40 mg/20 mg

tablety s predĺženým uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

OxyNal 5 mg/2,5 mg

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 5 mg oxykodónium-chloridu (čo zodpovedá 4,5 mg oxykodónu) a 2,5 mg naloxónium-chloridu (ako 2,74 mg dihydrátu naloxónium-chloridu, čo zodpovedá 2,25 mg naloxónu).

OxyNal 10 mg/5 mg

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 10 mg oxykodónium-chloridu (čo zodpovedá 9 mg oxykodónu) a 5 mg naloxónium-chloridu (ako 5,45 mg dihydrátu naloxónium-chloridu, čo zodpovedá 4,5 mg naloxónu).

OxyNal 20 mg/10 mg

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 20 mg oxykodónium-chloridu (čo zodpovedá 18 mg oxykodónu) a 10 mg naloxónium-chloridu (ako 10,9 mg dihydrátu naloxónium-chloridu, čo zodpovedá 9 mg naloxónu).

OxyNal 30 mg/15 mg

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 30 mg oxykodónium-chloridu (čo zodpovedá 27 mg oxykodónu) a 15 mg naloxónium-chloridu (ako 16,35 mg dihydrátu naloxónium-chloridu, čo zodpovedá 13,5 mg naloxónu).

OxyNal 40 mg/20 mg

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 40 mg oxykodónium-chloridu (čo zodpovedá 36 mg oxykodónu) a 20 mg naloxónium-chloridu (ako 21,8 mg dihydrátu naloxónium-chloridu, čo zodpovedá 18 mg naloxónu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta s predĺženým uvoľňovaním.

OxyNal 5 mg/2,5 mg

Biele, okrúhle, bikonvexné tablety s predĺženým uvoľňovaním s priemerom 4,7 mm a výškou 2,9 - 3,9 mm.

OxyNal 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 3,0 - 4,0 mm.
Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

OxyNal 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 3,3 - 4,3 mm.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

OxyNal 30 mg/15 mg

Žlté, podlhovasté, bikonvexné tablety s predĺženým uvoľňovaním s deliacou ryhou na oboch stranách, s dĺžkou 12,2 mm, šírkou 5,7 mm a výškou 3,3 - 4,3 mm.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

OxyNal 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 3,6 - 4,6 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.

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

OxyNal je indikovaný u dospelých.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Analgézia

Analgetický účinok OxyNalu je ekvivalentný účinku lieku obsahujúceho oxykodónium-chlorid v liekovej forme s predĺženým uvoľňovaním.

Dávkovanie sa má upraviť podľa intenzity bolesti a citlivosti každého jednotlivého pacienta. Ak lekár nepredpíše ináč, tieto tablety sa majú podávať nasledovne:

Dospelí

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

OxyNal 5 mg/2,5 mg je určený na titráciu dávky na začiatku liečby opioidmi a na individuálne nastavenie dávky.

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

Maximálna denná dávka 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 a ktorí potrebujú zvýšiť dávku. Osobitnú pozornosť je potrebné venovať pacientom so zníženou funkciou obličiek a pacientom s miernou poruchou funkcie pečene, ak sa rozhoduje o zvýšení dávky.

U pacientov vyžadujúcich vyššie dávky je potrebné zväziť 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 týmito tabletami a následná zmena liečby na iný opioid môže spôsobiť zhoršenie funkcie čriev.

Niektorí pacienti, ktorí užívajú tieto tablety s predĺženým uvoľňovaním podľa pravidelného časového rozvrhu, vyžadujú analgetiká s okamžitým uvoľňovaním ako "záchrannú" liečbu pri prelomovej bolesti. OxyNal je liek s predĺženým uvoľňovaním, preto nie je určený na liečbu prelomovej bolesti. Pri liečbe prelomovej bolesti sa jedna dávka "záchranej" liečby má rovnať približne jednej šestine ekvivalentnej dennej dávky oxykodónium-chloridu. Potreba viac ako dvoch "záchranných" dávok denne je zvyčajne signálom, že je potrebné zvýšiť dávku. Toto zvýšenie sa má uskutočniť postupne, každé 1-2 dni, pričom dávka oxykodónium-chloridu sa má zvyšovať o 5 mg/2,5 mg dvakrát denne alebo v prípade potreby 10 mg/5 mg oxykodónium-chloridu/naloxónium-chloridu až po dosiahnutie správnej stabilnej dávky. Cieľom je stanoviť špecifickú dávku podávanú pacientovi dvakrát denne, ktorá si počas celého priebehu liečby zachová potrebný analgetický účinok a pri ktorej bude potreba „záchranej“ liečby minimálna dovtedy, kým bude nevyhnutná liečba bolesti .

OxyNal sa užíva v stanovenej dávke dvakrát denne podľa pevne určeného časového režimu. 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. Spravidla sa má zvoliť najnižšia účinná analgetická dávka.

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

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

Analgézia

Starší pacienti

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

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Klinické skúšania preukázali, že u pacientov s poruchou funkcie pečene sa plazmatické koncentrácie oxykodónu aj naloxónu zvyšujú. Koncentrácie naloxónu sú ovplyvnené vo väčšej miere ako v prípade oxykodónu (pozri časť 5.2). Klinický význam tejto skutočnosti u pacientov s poruchou funkcie pečene nie je jasný. Pri podávaní týchto tabliet pacientom s miernym poškodením pečene je nutná opatrnosť (pozri časť 4.4). U pacientov so stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie pečene je podávanie OxyNalu kontraindikované (pozri časť 4.3).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Klinické skúšania preukázali, že u pacientov s poruchou funkcie obličiek sa plazmatické koncentrácie oxykodónu aj naloxónu zvyšujú (pozri časť 5.2). Koncentrácie naloxónu sú ovplyvnené vo vyššej miere ako u oxykodónu. Klinický význam relatívne vysokej expozície naloxónu u pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je jasný. Pri podávaní týchto tabliet pacientom s poruchou funkcie obličiek je nutná opatrnosť (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť OxyNalu u detí a dospelých vo veku do 18 rokov nebola preukázaná. Nie sú dostupné žiadne údaje.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Tieto tablety s predĺženým uvoľňovaním sa užívajú v určených dávkach dvakrát denne podľa pevne stanoveného časového rozvrhu.

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

OxyNal 5 mg/2,5 mg

Tableta OxyNal 5 mg/2,5 mg sa musí prehltnúť celá a zapiť dostatočným množstvom tekutiny a nesmie sa deliť, lámať, žuvať ani drviť.

OxyNal 10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg, 30 mg/15 mg, 40 mg/20 mg

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky. Tableta OxyNal sa musí prehltnúť celá a zapiť dostatočným množstvom tekutiny a nesmie sa deliť, lámať, žuvať ani drviť.

Trvanie liečby

Tieto tablety sa nesmú podávať dlhšie, ako je to nevyhnutne potrebné. Ak je s ohľadom na povahu a závažnosť ochorenia potrebná dlhodobá liečba, vyžaduje sa starostlivé a pravidelné sledovanie na stanovenie, či a do akej miery je nevyhnutná ďalšia liečba.

Analgézia

Pokiaľ pacient už nepotrebuje ďalšiu liečbu opioidmi, odporúča sa dávku znižovať postupne (pozri časť 4.4).

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,
- ťažký útlm dýchania s hypoxiou a/alebo zvýšené koncentrácie oxidu uhličitého v krvi (hyperkapnia),
- závažné chronické obštrukčné ochorenie pľúc,
- Cor pulmonale,
- ťažká bronchiálna astma,
- paralytický ileus nevyvolaný opioidmi,
- stredne závažné až závažné poškodenie pečene.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Respiračná depresia

Hlavným rizikom účinku nadmerného užitia opioidov je respiračná depresia. Nutná je zvýšená opatrnosť pri podávaní týchto tabliet starším a oslabeným pacientom, pacientom s paralytickým ileom spôsobeným opioidmi, pacientom so závažnou poruchou funkcie pľúc, pacientom so spánkovým apnoe, myxedémom, hypotyreózou, Addisonovou chorobou (nedostatočnosť kôry nadobličiek), toxickou psychózou, cholelitiázou, hypertrofiou prostaty, alkoholizmom, delíriom tremens, pankreatitídou, hypotenziou, hypertenziou, existujúcimi kardiovaskulárnymi ochoreniami, poranením hlavy (vzhľadom na riziko zvýšenia intrakraniálneho tlaku), epileptickými poruchami alebo predispozíciou na kŕče.

Opatrnosť sa odporúča u pacientov, ktorí užívajú inhibítory MAO alebo lieky s tlmiacim účinkom na CNS.

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

Súbežné užívanie opioidov, vrátane oxykodónium-chloridu a sedatív, ako sú benzodiazepíny alebo podobné lieky, môže viesť k sedácii, respiračnému útlmu, 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 OxyNalu súběžne so sedatívami, má sa použiť najnižšia účinná dávka a liečba má trvať čo najkratšie.

Pacientov je potrebné starostlivo sledovať z hľadiska prejavov a príznakov respiračného útlmu a sedácie. V tejto súvislosti sa dôrazne odporúča informovať pacientov a ich opatrovateľov o týchto príznakoch (pozri časť 4.5).

Porucha funkcie pečene alebo obličiek

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

Hnačka

Hnačka sa môže považovať za možný účinok naloxónu.

Dlhodobá liečba

U pacientov dlhodobo liečených opioidmi môže prechod na OxyNal spočiatku vyvolať abstinenčné príznaky. Takíto pacienti si vyžadujú zvýšenú pozornosť.

OxyNal nie je vhodný na liečbu abstinenčných príznakov.

Počas dlhodobého podávania sa môže u pacienta vyvinúť tolerancia na liek a pacient bude potrebovať vyššiu dávku lieku na udržanie požadovaného účinku. Dlhodobé podávanie týchto tabliet môže viesť k fyzickej závislosti. Okamžité prerušenie liečby sa môže prejavovať abstinenčnými príznakmi.

Pokiaľ liečba už nie je potrebná, je nutné znižovať denné dávky lieku postupne, aby sa predišlo výskytu abstinenčného syndrómu (pozri časť 4.2).

Psychická závislosť (adikcia, návyk)

Existuje potenciálne riziko vzniku psychickej závislosti (návyku) od opioidných analgetík, vrátane Oxynalu. Tieto tablety sa majú užívať so zvýšenou opatrnosťou u pacientov s predchádzajúcou anamnézou závislosti od alkoholu a drog. Samotný oxykodón má podobný profil zneužitia ako ostatné silné opioidné agonisty.

Nesprávne používanie OxyNalu

OxyNal 5 mg/2,5 mg

Aby sa nenarušilo predĺžené uvoľňovanie typické pre tablety s predĺženým uvoľňovaním, tablety s predĺženým uvoľňovaním sa musia užiť celé a nesmú sa deliť, lámať, žuť alebo drviť. Delenie, rozlomenie, rozžutie alebo rozdrvenie tablety spôsobí rýchlejšie uvoľnenie liečiv a absorpciu možnej fatálnej dávky oxykodónu (pozri časť 4.9).

OxyNal 10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg, 30 mg/15 mg, 40 mg/20 mg

Aby sa nenarušilo predĺžené uvoľňovanie typické pre tablety s predĺženým uvoľňovaním, tablety s predĺženým uvoľňovaním sa nesmú rozlomiť, rozžuť alebo rozdrviť. Rozlomenie, rozžutie alebo rozdrvenie tablety spôsobí rýchlejšie uvoľnenie liečiv a absorpciu možnej fatálnej dávky oxykodónu (pozri časť 4.9).

Somnolencia

Pacienti, ktorí pocítili somnolenciu a/alebo nástup epizódy náhleho spánku, sa musia vzdať vedenia vozidiel alebo obsluhy strojov. Okrem toho je potrebné zvážiť zníženie dávky alebo ukončenie liečby. Z dôvodu možných aditívnych účinkov sa vyžaduje pozornosť u pacientov užívajúcich iné sedatíva v kombinácii s OxyNalom (pozri časti 4.5 a 4.7).

Alkohol

Súběžné užívanie alkoholu s OxyNalom môže zvýšiť nežiaduce účinky OxyNalu; súběžnému užívaniu sa má vyhýbať.

Pediatrická populácia

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o bezpečnosti a účinnosti s OxyNalom u detí a dospievajúcich vo veku do 18 rokov. Z tohto dôvodu sa užívanie lieku u detí a dospievajúcich do 18 rokov neodporúča.

Nádorové ochorenie

Neexistujú klinické skúsenosti u pacientov s nádorom v spojení s peritoneálnou karcinomatózou alebo subokluzívnym syndrómom v pokročilých štádiách nádorového ochorenia tráviaceho traktu alebo pany. Užívanie týchto tabliet sa preto u takýchto pacientov neodporúča.

Chirurgický výkon

Užívanie týchto tabliet predoperačne alebo počas 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 v závislosti od typu a rozsahu chirurgického výkonu, zvolenej anestézie, ďalšej súbežnej medicíny a individuálneho stavu pacienta.

Zneužitie lieku

Je nutné zabrániť akémukoľvek zneužitiu týchto tabliet drogovými závislými osobami.

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

Dá sa očakávať, že pri zneužití tabliet s predĺženým účinkom do parenterálnej injekčnej formy môžu mať zložky (najmä mastenec) za následok nekrózu miestneho tkaniva a pľúcne granulómy alebo môžu spôsobiť iné závažné nežiaduce účinky s prípadnými fatálnymi nežiaducimi účinkami.

Endokrinné účinky

Opioidy ako oxykodón môžu ovplyvniť osi hypotalamus-hypofýza-nadobličky alebo hypotalamus-hypofýza-gonády.

Niektoré 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 .

Upozornenie týkajúce sa dopingovej kontroly

Použitie OxyNalu môže spôsobiť pozitívnu reakciu na antidopingových testoch. Použitie OxyNalu ako dopingovej látky môže spôsobiť ohrozenie zdravia.

Pomocná látka

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežné užívanie opioidov so sedatívami, ako sú benzodiazepíny alebo podobné lieky, zvyšuje riziko sedácie, respiračnej depresie, kómy a úmrtia v dôsledku aditívneho účinku na útlm CNS. Dávka a trvanie súbežnej liečby majú byť obmedzené (pozri časť 4.4).

Medzi lieky, ktoré majú tlmiaci účinok na CNS patria okrem iných: opioidy, gabapentinoidey, ako je pregabalín, anxiolytiká, hypnotiká a sedatíva (vrátane benzodiazepínov), antidepresíva, antipsychotiká, antihistaminiká a antiemetiká.

Súbežné podávanie oxykodónu a sérotonínových liečiv, ako sú selektívne inhibitory spätného vychytávania sérotonínu (selective serotonin re-uptake inhibitor, SSRI) alebo inhibitory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalinu (serotonin norepinephrine re-uptake inhibitor, SNRI) môže

spôsobiť sérotonínovú toxicitu. Príznaky sérotonínovej toxicity môžu zahŕňať zmeny psychického stavu (napr. agitácia, halucinácie, kóma), autonómnou nestabilitu (napr. tachykardia, nestabilný tlak krvi, hypertermia), neuromuskulárne abnormality (napr. hyperreflexia, nekoordinovanosť, stuhnutosť) a/alebo gastrointestinálne príznaky (napr. nauzea, vracanie, hnačka). U pacientov užívajúcich tieto lieky sa oxykodón má používať s opatnosťou a môže byť potrebné zníženie dávky.

Alkohol môže zosilňovať farmakodynamické účinky OxyNalu; má sa vyhnúť súbežnému užívaniu.

Klinicky relevantné zmeny v medzinárodnom normalizovanom pomere (INR alebo výsledok Quickovho testu) oboma smermi sa pozorovali u osôb so súbežnou aplikáciou kumarínových antikoagulancií a oxykodónu.

Oxykodón sa primárne metabolizuje prostredníctvom 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 potravín. Môže byť potrebné príslušne upraviť dávky OxyNalu.

Inhibítory CYP3A4, ako sú napr. makrolidové antibiotiká (napr. klaritromycín, erytromycín, telitromycín), azolové antimykotiká (napr. ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol), inhibítory proteázy (napr. ritonavir, indinavir, nelfinavir, sakvinavir), cimetidín a grapefruitový džús môžu znížiť klírens oxykodónu, čo môže viesť k zvýšeniu plazmatickej koncentrácie oxykodónu. Preto môže byť potrebné príslušne upraviť dávku týchto tabliet a následne vykonať retitraciu.

Induktory CYP3A4, ako sú rifampicín, karbamazepín, fenytoín a ľubovník bodkovaný, môžu indukovať metabolizmus oxykodónu a zvýšiť klírens lieku, čo môže spôsobiť zníženie plazmatických koncentrácií oxykodónu. Odporúča sa opatnosť a môže byť potrebná ďalšia titrácia na dosiahnutie adekvátnej úrovne kontroly bolesti.

Lieky, ktoré inhibujú aktivitu CYP2D6, ako sú paroxetín, fluoxetín a chinidín, môžu teoreticky spôsobiť pokles klírensu oxykodónu, čo môže viesť k zvýšeniu plazmatických koncentrácií oxykodónu. Súbežné podávanie s CYP2D6 inhibítormi má nevýznamný účinok na elimináciu oxykodónu a tiež nemá žiaden vplyv na farmakodynamické účinky oxykodónu.

Štúdie metabolizmu *in vitro* naznačujú, že medzi oxykodónom a naloxónom nemožno predpokladať klinicky relevantné interakcie. Pravdepodobnosť klinicky významných interakcií medzi paracetamolom, kyselinou acetylsalicylovou alebo naltrexónom a kombináciou oxykodónu a naloxónu v terapeutických koncentráciách je minimálna.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o užívaní OxyNalu u gravidných žien a pri pôrode. Obmedzené údaje o užívaní oxykodónu počas gravidity u ľudí nepriinášajú dôkaz o zvýšení rizika vrodených chýb.

Existuje len obmedzené množstvo klinických údajov o použití naloxónu v tehotenstve. Systémová expozícia naloxónu u žien po užití týchto tabliet je pomerne nízka (pozri časť 5.2).

Oxykodón aj naloxón prechádzajú do placenty. 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 ani embryotoxické účinky.

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

Tieto tablety sa môžu použiť počas pôrodu len vtedy, ak prínos preváži možné riziká pre nenarodené dieťa alebo novorodenca.

Dojčenie

Oxykodón sa vylučuje do materského mlieka. Zistený pomer koncentrácie medzi mliekom a plazmou je 3,4:1, v dôsledku čoho sú možné účinky oxykodónu na dojča. Nie je známe, či sa aj naloxón vylučuje do materského mlieka. Po užití týchto tabliet sú však systémové hladiny veľmi nízke (pozri časť 5.2).

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

Počas liečby OxyNalom sa dojčenie má ukončiť.

Fertilita

Neexistujú žiadne údaje týkajúce sa fertility.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

OxyNal má stredne silný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Je to pravdepodobnejšie najmä na začiatku liečby, po zvýšení dávky, pri rotácii lieku alebo ak sa tieto tablety kombinujú s inými liekmi tlmiacimi CNS. Pacientov, stabilizovaných na špecifickej dávke, nie je nutné obmedzovať. Pacienti sa však musia poradiť so svojim ošetrovujúcim lekárom, či smú viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

Pacienti, ktorí sú liečení OxyNalom a pociťujú somnolenciu a/alebo nástup epizódy náhleho spánku, musia byť informovaní, aby sa vzdali vedenia vozidiel alebo účasti na činnostiach, pri ktorých by oslabená pozornosť mohla vystaviť ich alebo iné osoby riziku vážneho zranenia alebo smrti (napr. obsluha strojov), kým nevymiznú opakujúce sa epizódy alebo somnolencia (pozri tiež časti 4.4 a 4.5).

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky uvedené nižšie sú rozdelené do dvoch skupín: liečba bolesti a liečba oxykodónium-chloridom samostatne.

Nasledovné frekvencie sú základom na zhodnotenie 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	nedá sa odhadnúť z dostupných údajov

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Nežiaduce účinky pri liečbe bolesti

Poruchy imunitného systému

Menej časté: hypersenzitíva

Poruchy metabolizmu a výživy

Časté: znížená chuť do jedla až strata chuti do jedla

Psychické poruchy

Časté: nespavosť

Menej časté: abnormálne myslenie, úzkosť, stavy zmätenosti, depresia, znížené libido, nervozita, nepokoj

Zriedkavé: závislosť od lieku

Neznáme: euforická nálada, halucinácie, nočné mory, agresivita

Poruchy nervového systému

Časté: závraty, bolesť hlavy, ospalosť

Menej časté: kŕče (hlavne u osôb s epileptickými poruchami alebo s predispozíciou ku kŕčom), poruchy pozornosti, poruchy chuti, poruchy reči, synkopa (prechodné bezvedomie), tremor, letargia

Neznáme: parestézia, sedácia

Poruchy oka

Menej časté: poruchy videnia

Poruchy ucha a labyrintu

Časté: vertigo

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Menej časté: angína pectoris (hlavne u pacientov s anamnézou ischemickej choroby srdca), búšenie srdca

Zriedkavé: tachykardia

Poruchy ciev

Časté: návaly horúčavy

Menej časté: zníženie krvného tlaku, zvýšenie krvného tlaku

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Menej časté: dýchavičnosť, nádcha, kašeľ

Zriedkavé: zívanie

Neznáme: respiračná depresia

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté: bolesť brucha, zápcha, hnačka, sucho v ústach, dyspepsia, vracanie, nevoľnosť, plynatosť

Menej časté: brušná distenzia

Zriedkavé: ochorenie zubov

Neznáme: grganie

Poruchy pečene a žlčových ciest

Menej časté: zvýšenie hodnôt pečeňových enzýmov, žlčová kolika

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Časté: svrbenie, kožné reakcie (vyrážka), hyperhidróza

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Menej časté: svalové spazmy, svalové zášklby, myalgia

Poruchy obličiek a močových ciest

Menej časté: časté nutkanie na močenie

Neznáme: zadržovanie moču

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Neznáme: poruchy erekcie

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Časté: asténia, únava

Menej časté: bolesť v hrudníku, triaška, abstinenčný syndróm, nevoľnosť, bolesť, periférny edém, smäd

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Menej časté: zníženie hmotnosti
Zriedkavé: zvýšenie hmotnosti

Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu

Menej časté: náhodný úraz

Pri liečive oxykodónium-chlorid sú známe nasledovné ďalšie nežiaduce účinky

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

Infekcie a nákazy

Zriedkavé: herpes simplex

Poruchy imunitného systému

Neznáme: anafylaktické odpovede

Poruchy metabolizmu a výživy

Menej časté: dehydratácia
Zriedkavé: zvýšená chuť do jedla

Psychické poruchy

Časté: zmena nálady a osobnosti, znížená aktivita, psychomotorická hyperaktivita
Menej časté: agitácia (nepokoj), poruchy vnímania reality (napr. derealizácia),

Poruchy nervového systému

Menej časté: poruchy koncentrácie, migréna, hypertónia, mimovoľné svalové kontrakcie, hypoestézia, abnormálna koordinácia
Neznáme: hyperalgéria

Poruchy ucha a labyrintu

Menej časté: poruchy sluchu

Poruchy ciev

Menej časté: vazodilatácia

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Menej časté: dysfónia

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté: čkanie
Menej časté: dysfágia, ileus, tvorba vredov v ústach, stomatitída
Zriedkavé: meléna, krvácanie ďasien
Neznáme: zubný kaz

Poruchy pečene a žlčových ciest

Neznáme: cholestáza

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Menej časté: suchá koža
Zriedkavé: urtikária

Poruchy obličiek a močových ciest

Časté: dyzúria

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Menej časté: hypogonadizmus
Neznáme: amenorea

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Menej časté: opuch, tolerancia na liek
Neznáme: novorodenecký abstinenčný syndróm

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

Príznaky intoxikácie

Podľa anamnézy pacienta sa predávkovanie pacienta OxyNalom môže prejavovať príznakmi, ktoré sú spôsobené buď oxykodónom (agonista opioidných receptorov) alebo naloxónom (antagonista opioidných receptorov).

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

Symptómy predávkovania samotným naloxónom sú nepravdepodobné.

Liečba intoxikácie

Abstinenčné príznaky kvôli predávkovaniu naloxónom je nutné liečiť symptomaticky v prostredí so starostlivým odborným dohľadom.

Klinické príznaky naznačujúce predávkovanie oxykodónom sa dajú 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% chloridu sodného alebo 5% dextrózy (0,004 mg/ml naloxónu). Rýchlosť infúzie sa má nastaviť podľa predchádzajúcich bolusových dávok a odpovede pacienta.

Zvážiť sa môže aj gastrická laváž.

V prípade potreby sa dajú použiť podporné opatrenia (umelá ventilácia, kyslík, vazopresory a infúzia) na zvládnutie obehového šoku spojeného s predávkovaním. Pri zastavení srdca alebo arytmií je nutné vykonať masáž srdca alebo defibriláciu. Ak je to potrebné, treba zabezpečiť umelú ventiláciu. Musí sa zachovať metabolizmus tekutín a elektrolytov.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: centrálna nervová sústava; analgetiká; opioidné analgetiká; prírodné opiové alkaloidy
ATC kód: N02AA55

Mechanizmus účinku

Oxykodón a naloxón majú afinitu ku kappa, mí a delta opioidným receptorom v mozgu, chrbtici a v periférnych orgánoch (napr. črevo). Oxykodón pôsobí ako agonista opioidného receptora a zmiernuje

bolesť naviazaním sa na endogénne receptory v CNS. Naloxón je naopak čistý antagonist pôsobiaci na všetky typy opioidných receptorov.

Farmakodynamické vlastnosti

Z dôvodu výrazného first-pass metabolizmu je biologická dostupnosť naloxónu po perorálnom podaní < 3%, preto je klinicky relevantný systémový účinok nepravdepodobný. Vzhľadom na lokálny konkurenčný antagonizmus účinku oxykodónu na opioidné receptory sprostredkovaný naloxónom 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 poukazujú na rôzne účinky prírodných opioidov na zložky imunitného systému. Klinický význam týchto zistení nie je známy. Taktiež nie je známe, či polysyntetický opioid oxykodón má podobné účinky na imunitný systém ako prírodné opioidy.

Analgézia

Dvanásťtýždňová paralelná skupinová dvojito zaslepená štúdia, uskutočnená u 322 pacientov trpiacich 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 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 80 mg/40 mg v porovnaní s pacientmi liečenými len oxykodónium-chloridom v rovnakých dávkach.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Oxykodónium-chlorid

Absorpcia

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

Distribúcia

Po absorpcii sa oxykodón distribuuje do celého tela. Približne 45% sa viaže na plazmatické proteíny. 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 pomocou systému cytochrómu P450. Chinidín znižuje tvorbu oxymorfónu u človeka bez podstatného ovplyvnenia farmakodynamiky oxykodónu. Vplyv metabolitov na celkový farmakodynamický účinok je nevýznamný.

Eliminácia

Oxykodón a jeho metabolity sa vylučujú močom aj stolicou.

Naloxónium-chlorid

Absorpcia

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

Distribúcia

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

Biotransformácia a eliminácia

Po parenterálnom podaní je plazmatický polčas lieku približne 1 hodina. Doba pôsobenia 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 β -naloxol a jeho glukuronid.

Kombinácia oxykodónium-chloridu a naloxónium-chloridu (OxyNal)

Farmakokinetické/farmakodynamické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti oxykodónu v oxykodónium-chloride/naloxónium-chloride sú ekvivalentné vlastnostiam oxykodónium-chloridu v tabletkách s predĺženým uvoľňovaním, podávaných spolu s tabletami s obsahom naloxónium-chloridu s predĺženým uvoľňovaním.

Všetky sily lieku OxyNal sa môžu navzájom kombinovať.

Po perorálnom podaní oxykodónium-chloridu/naloxónium-chloridu zdravým jedincami 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 raňajkách s vysokým obsahom tukov je biologická dostupnosť a maximálna koncentrácia oxykodónu v plazme (C_{max}) približne o 16% a 30% vyššia v uvedenom poradí v porovnaní s podaním lieku nalačno. Bolo to hodnotené ako klinicky nevýznamné, a preto je možné užívať oxykodónium-chlorid/naloxónium-chlorid tablety s predĺženým uvoľňovaním s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 4.2).

In vitro štúdie metabolizmu lieku 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_{τ} oxykodónu zvýšila v priemere na 118 % (90 % IS: 103, 135). Hodnota C_{max} oxykodónu sa zvýšila v priemere na 114 % (90 % IS: 102, 127). C_{min} oxykodónu sa v priemere zvýšila na 128 % (90 % IS: 107, 152).

Naloxón

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

Naloxón-3-glukuronid

U starších pacientov v porovnaní s mladšími dobrovoľníkmi sa hodnota AUC_{τ} 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 poruchou funkcie pečene

Oxykodón

U pacientov s miernym, stredne závažným a závažným poškodením pečene sa hodnota AUC_{INF} oxykodónu zvýšila v priemere na 143 % (90 % IS: 111, 184), 319 % (90 % IS: 248, 411) a 310 % (90 % IS: 241, 398) v uvedenom poradí, 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 uvedenom poradí, 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 uvedenom poradí, 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, 1 112), 11 518 % (90 % IS: 4259, 31149) a 10 666 % (90 % IS: 3 944, 28 847) v uvedenom poradí, 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 % IS: 3 148, 8 896) a 5 252 % (90 % IS: 3 124, 8830) v uvedenom poradí, v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. Vzhľadom k nedostatočnému množstvu údajov sa $t_{1/2Z}$ a odpovedajúci AUC_{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_{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 uvedenom poradí, 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) a na 94 % (90 % IS: 49, 139) u pacientov so závažným poškodením pečene v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi.

Pacienti s poruchou funkcie 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) v uvedenom poradí, 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) v uvedenom poradí, v porovnaní 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 % v uvedenom poradí, v porovnaní 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, 30243) a 7 612 % (90 % IS: 984, 58 871) v uvedenom poradí, v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. Hodnota C_{max} naloxónu sa u pacientov s miernym, stredne závažným a závažným poškodením obličiek zvýšila v priemere na 1 076 % (90 % IS: 154, 7 502), 858 % (90 % IS: 123, 5 981) a 1675 % (90 % IS: 240, 11 676) v uvedenom poradí, v porovnaní 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 nereálnou možnosťou plne charakterizovať plazmatické profily naloxónu u zdravých jedincov.

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) v uvedenom poradí v porovnaní 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) u uvedenom poradí, v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. Pri hodnote $t_{1/2Z}$ naloxón-3-glukuronidu

v priemere nedošlo k žiadnej významnej zmene medzi pacientmi s poškodenou renálnou funkciou a zdravými jedincami.

Zneužitie

Aby sa zamedzilo narušeniu vlastností predĺženého uvoľňovania, OxyNal sa nesmie lámať, drviť alebo žuť, pretože to vedie k rýchlejšiemu uvoľňovaniu liečiv. Navyše naloxón, ak je podaný intranazálne, má pomalšiu eliminačnú rýchlosť. Obe tieto vlastnosti znamenajú, že zneužitie OxyNalu nebude mať zamýšľaný účinok. U potkanov závislých od oxykodónu viedlo intravenózne podanie oxykodónium-chloridu/naloxónium-chloridu 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 na jednotlivých zložkách preukázali, že oxykodón v dávkach do 8 mg/kg telesnej hmotnosti nemá vplyv na plodnosť samcov a samíc potkanov a na raný vývin embrya a nespôsobil malformácie u potkanov v dávkach do 8 mg/kg a u králikov v dávkach do 125 mg/kg telesnej hmotnosti. Avšak u králikov, ak sa použilo štatistické hodnotenie jednotlivých plodov, bol pozorovaný nárast vývinových zmien súvisiaci s dávkou (zvýšený výskyt 27 presakrálnych stavcov, páry rebier navyše. 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 prenatálneho a postnatálneho vývinu potkanov F1 preukázala, že telesná hmotnosť potkanov, ktorým bola podávaná denná dávka 6 mg/kg, bola nižšia v porovnaní s telesnou hmotnosťou kontrolnej skupiny pri dávkach znižujúcich hmotnosť matky a príjem potravy (NOAEL- hladina bez pozorovaného nepriaznivého účinku 2 mg/kg telesnej hmotnosti).

Nezistil sa žiaden účinok na fyzické, reflexologické a senzorické vývinové parametre ani na ukazovatele správania sa a reprodukcie. Štandardné štúdie perorálnej reprodukčnej toxicity naloxónu preukázali, že vysoké perorálne dávky naloxónu neboli teratogénne ani embryo/fetotoxické a nemali 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 pôrode. Ale u živých mláďat neboli pozorované žiadne účinky na vývin alebo správanie sa.

Neuskutočnili sa žiadne dlhodobé štúdie karcinogenity pri podávaní kombinácie oxykodónu/naloxónu ani samotného oxykodónu. U naloxónu sa uskutočnili 24-mesačná štúdia perorálnej karcinogenity u potkanov pri dávkovaní 100 mg/kg/deň. Výsledky poukázali, že naloxón za týchto podmienok nie je karcinogénny.

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

polyvinylacetát

povidón K30

laurylsíran sodný

koloidný bezvodý oxid kremičitý

mikrokryštalická celulóza

stearát horečnatý

Obal tablety

OxyNal 5 mg/2,5 mg
polyvinylalkohol
oxid titaničitý (E171)
makrogol 3350
mastenec

OxyNal 10 mg/ 5 mg
polyvinylalkohol
oxid titaničitý (E171)
červený oxid železitý (E172)
makrogol 3350
mastenec

OxyNal 20 mg/10 mg
polyvinylalkohol
oxid titaničitý (E171)
makrogol 3350
mastenec

OxyNal 30 mg/15 mg
polyvinylalkohol
oxid titaničitý (E171)
žltý oxid železitý (E172)
makrogol 3350
mastenec

OxyNal 40 mg/20 mg
polyvinylalkohol
oxid titaničitý (E171)
červený oxid železitý (E172)
makrogol 3350
mastenec

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

ALU/PVC/PE/PVDC blistre bezpečné pre deti.

Veľkosti balenia

28, 56, 60, 98 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 REGISTRÁCII

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

OxyNal 5 mg/2,5 mg: 65/0039/16-S
OxyNal 10 mg/5 mg: 65/0040/16-S
OxyNal 20 mg/10 mg: 65/0041/16-S
OxyNal 30 mg/15 mg: 65/0042/16-S
OxyNal 40 mg/20 mg: 65/0043/16-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 27. januára 2016
Dátum posledného predĺženia registrácie: 10. marca 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2021