

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Oxykodon/Naloxon Teva 5 mg/2,5 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
Oxykodon/Naloxon Teva 10 mg/5 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
Oxykodon/Naloxon Teva 20 mg/10 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
Oxykodon/Naloxon Teva 30 mg/15 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
Oxykodon/Naloxon Teva 40 mg/20 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Oxykodon/Naloxon Teva 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 (vo forme 2,74 mg dihydrátu naloxónium-chloridu, čo zodpovedá 2,25 mg naloxónu).

Oxykodon/Naloxon Teva 10 mg/5 mg

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

Oxykodon/Naloxon Teva 20 mg/10 mg

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

Oxykodon/Naloxon Teva 30 mg/15 mg

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

Oxykodon/Naloxon Teva 40 mg/20 mg

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 40 mg oxykodónium-chloridu (čo zodpovedá 36 mg oxykodónu) a 20 mg naloxónium-chloridu (vo forme 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.

Oxykodon/Naloxon Teva 5 mg/2,5 mg

Biela, okrúhla, bikonvexná tableta s predĺženým uvoľňovaním s priemerom 4,7 mm a výškou 2,9 - 3,9 mm.

Oxykodon/Naloxon Teva 10 mg/5 mg

Ružová, podlhovastá, bikonvexná tableta s predĺženým uvoľňovaním s deliacimi ryhami 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.

Oxykodon/Naloxon Teva 20 mg/10 mg

Biela, podlhovastá, bikonvexná tableta s predĺženým uvoľňovaním s deliacimi ryhami 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.

Oxykodon/Naloxon Teva 30 mg/15 mg

Žltá, podlhovastá, bikonvexná tableta s predĺženým uvoľňovaním s deliacimi ryhami 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.

Oxykodon/Naloxon Teva 40 mg/20 mg

Ružová, podlhovastá, bikonvexná tableta s predĺženým uvoľňovaním s deliacimi ryhami 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 adekvátne zvládnuť len opioidnými analgetikami.

Antagonista opioidných receptorov naloxón sa pridáva za účelom pôsobenia proti zápche vyvolanej opioidom a to lokálnym účinkom prostredníctvom blokovania pôsobenia oxykodónu na opioidné receptory v čreve.

Oxykodon/Naloxon Teva je indikovaný dospelým.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Analgézia

Analgetická účinnosť Oxykodonu/Naloxonu Teva je rovnocenná s účinnosťou oxykodónium-chloridu dodávaného v liekových formách s predĺženým uvoľňovaním.

Dávka sa má upraviť podľa intenzity bolesti a individuálnej vnímavosti pacienta. Pokiaľ nie je stanovené inak, Oxykodon/Naloxon Teva sa má podávať takto:

Dospelí

Zvyčajná začiatková dávka pre pacienta, ktorému sa doteraz nepodávali opioidy, je 10 mg oxykodónium-chloridu/5 mg naloxónium-chloridu podávaných v 12-hodinových intervaloch.

K dispozícii sú nižšie sily na uľahčenie titrácie dávky, keď sa opioidná liečba začína, a k individuálnej úprave dávky.

Pacienti, ktorí už dostávali opioidy, môžu Oxykodon/Naloxon Teva začať užívať vo vyšších dávkach v závislosti od ich predchádzajúcich skúseností s liečbou opioidmi.

Maximálna denná dávka Oxykodonu/Naloxonu Teva je 160 mg oxykodónium-chloridu a 80 mg naloxónium-chloridu. Maximálna denná dávka je vyhradená pre pacientov, ktorí boli predtým nastavení na stabilnú dennú dávku Oxykodonu/Naloxonu Teva a u ktorých vznikla potreba zvýšenej dávky. Osobitnú pozornosť treba venovať pacientom so zhoršenou funkciou obličiek a pacientom s miernou poruchou funkcie pečene, ak sa u nich uvažuje o podávaní zvýšenej dávky. U pacientov, ktorí potrebujú vyššie dávky Oxykodonu/Naloxonu Teva, sa má zvážiť podávanie dodatočného oxykodónium-chloridu v liekovej forme s predĺženým uvoľňovaním v rovnakých časových intervaloch, pričom treba vziať do úvahy, že maximálna denná dávka oxykodónium-chloridu v liekovej forme s predĺženým uvoľňovaním je 400 mg. V prípade podávania dodatočných dávok oxykodónium-chloridu môže dôjsť k narušeniu prospešného účinku naloxónium-chloridu na funkciu čriev.

Po úplnom ukončení liečby Oxykodonom/Naloxonom Teva a následnom prechode na liečbu iným opioidom, je možné očakávať zhoršenie funkcie čriev.

Niektorí pacienti, ktorí užívajú Oxykodon/Naloxon Teva podľa pravidelnej časovej schémy, budú potrebovať analgetiká s okamžitým uvoľňovaním ako „záchrannú“ medikáciu pri prelomovej bolesti. Oxykodon/Naloxon Teva je liek s predĺženým uvoľňovaním, a preto nie je určený na liečbu prelomovej bolesti. Jednorazová dávka „záchranného“ lieku na liečbu prelomovej bolesti sa má rovnať približne jednej šestine ekvivalentnej dennej dávky oxykodónium-chloridu. Potreba viac ako dvoch „záchranných“ dávok denne zvyčajne signalizuje, že dávku Oxykodonu/Naloxonu treba upraviť smerom nahor. Táto úprava sa má vykonávať raz za 1 až 2 dni a dávka sa má navýšiť o 5 mg oxykodónium-chloridu/2,5 mg naloxónium-chloridu dvakrát denne, alebo v prípade potreby o 10 mg oxykodónium-chloridu/5 mg naloxónium-chloridu, až do dosiahnutia stabilnej dávky. Cieľom je nastaviť pacienta na špecifickú dávku užívanú dvakrát denne, ktorá zabezpečí dostatočnú analgéziu a umožní minimálne používanie záchranej medikácie počas celej doby nevyhnutnej liečby bolesti.

Oxykodon/Naloxon Teva sa užíva v stanovenej dávke dvakrát denne podľa pevne určenej časovej schémy. Hoci pre väčšinu pacientov je vhodné rovnomerné dávkovanie (rovnaká dávka užívaná ráno a večer) podľa pevne určenej časovej schémy (každých 12 hodín), u niektorých pacientov môže byť v závislosti od individuálneho charakteru bolesti prospešné nerovnomerné dávkovanie prispôbené ich vzorcu bolesti. Vo všeobecnosti platí, že sa má zvoliť najnižšia účinná analgetická dávka.

Pri liečbe nemalígnej bolesti sú zvyčajne dostačujúce denné dávky do 40 mg oxykodónium-chloridu/20 mg naloxónium-chloridu, ale môžu byť potrebné aj vyššie dávky.

K dispozícii sú ďalšie sily tohto lieku pre dávky, ktoré sa nedajú použiť/dosiahnuť touto silou lieku.

Analgézia

Starší pacienti

Tak ako u mladších dospelých sa má dávka upraviť podľa intenzity bolesti a individuálnej vnímavosti pacienta.

Porucha funkcie pečene

Klinické skúšanie preukázalo, že u pacientov s poruchou funkcie pečene sú plazmatické koncentrácie oxykodonu aj naloxónu zvýšené. Koncentrácie naloxónu boli ovplyvnené vo vyššej miere ako koncentrácie oxykodonu (pozri časť 5.2). Klinický význam relatívne vysokej expozície naloxónu u pacientov s poruchou funkcie pečene nie je doteraz známy. Pri podávaní Oxykodonu/Naloxonu Teva pacientom s miernou poruchou funkcie pečene sa musí postupovať obozretne (pozri časť 4.4). U pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie pečene je Oxykodon/Naloxon Teva kontraindikovaný (pozri časť 4.3).

Porucha funkcie obličiek

Klinické skúšanie preukázalo, že u pacientov s poruchou funkcie obličiek sú plazmatické koncentrácie oxykodónu aj naloxónu zvýšené (pozri časť 5.2). Koncentrácie naloxónu boli ovplyvnené vo vyššej miere ako koncentrácie oxykodónu. Klinický význam relatívne vysokej expozície naloxónu u pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je doteraz známy. Pri podávaní Oxykodonu/Naloxonu Teva pacientom s poruchou funkcie obličiek je potrebná obozretnosť (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Oxykodonu/Naloxonu Teva u detí mladších ako 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Oxykodon/Naloxon Teva sa užíva v stanovenej dávke dvakrát denne podľa pevne určenej časovej schémy.

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

Oxykodon/Naloxon Teva 5 mg/2,5 mg

Tableta s predĺženým uvoľňovaním sa musí prehltnúť celá a nesmie sa deliť, lámať, rozhrýzť ani drviť.

Oxykodon/Naloxon Teva 10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg, 30 mg/15 mg, 40 mg/20 mg

Tableta s predĺženým uvoľňovaním sa môže rozdeliť na rovnaké dávky, ale nesmie sa rozhrýzť ani drviť.

Doba použitia

Oxykodon/Naloxon Teva sa nemá podávať dlhšie, ako je to absolútne nevyhnutné. Ak je vzhľadom na povahu a závažnosť ochorenia nutná dlhodobá liečba bolesti, je potrebné starostlivé a pravidelné sledovanie, aby sa stanovilo, či a do akej miery je potrebná ďalšia liečba.

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

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,
- ťažký útlm dýchacieho centra spojený s hypoxiou a hyperkapniou,
- ťažká chronická obštrukčná choroba pľúc,
- cor pulmonale (pľúcne srdce),
- ťažká bronchiálna astma,
- paralytický ileus nevyvolaný opioidmi,
- stredne ťažká až ťažká porucha funkcie pečene.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Opatrne treba postupovať pri podávaní Oxykodonu/Naloxonu Teva pacientom:

- so závažnou poruchou dýchacích funkcií,
- so spánkovým apnoe,
- užívajúcim lieky tlmiace centrálny nervový systém (pozri nižšie a časť 4.5),
- užívajúcim inhibítory monoaminoxidázy (IMAO, pozri nižšie a časť 4.5),
- s toleranciou, fyzickou závislosťou a pri vysadení lieku (pozri nižšie),

- s psychickou závislosťou (adikciou), profilom zneužívania a s anamnézou zneužívania návykových látok a/alebo alkoholu (pozri nižšie),
- starším alebo oslabeným pacientom,
- s poranením hlavy, intrakraniálnymi léziami alebo zvýšeným intrakraniálnym tlakom, so zníženou úrovňou vedomia nejasného pôvodu,
- s epileptickou poruchou alebo predispozíciou ku krčom,
- s hypotenziou,
- s hypertenziou,
- s pankreatitídou,
- s miernou poruchou funkcie pečene,
- s poruchou funkcie obličiek,
- s paralytickým ileom indukovaným opioidmi,
- s myxedémom,
- s hypotyreoidizmom,
- s Addisonovou chorobou (nedostatočnosť kôry nadobličiek),
- s hypertrofiou prostaty,
- s toxickou psychózou,
- s alkoholizmom,
- s delíriom tremens,
- s cholelitiázou,
- s už existujúcim kardiovaskulárnym ochorením.

Respiračná depresia

Primárnym rizikom nadbytku opioidov je útlm dýchania.

Poruchy dýchania súvisiace so spánkom

Opioidy môžu spôsobiť poruchy dýchania súvisiace so spánkom vrátane centrálneho spánkového apnoe (CSA) a hypoxémie spojenej so spánkom. Používanie opioidov zvyšuje riziko CSA v závislosti od dávky. U pacientov s CSA sa má zväziť zníženie celkovej dávky opioidov.

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

Súbežné použitie opioidov, vrátane oxykodónium-chloridu a sedatív, ako sú benzodiazepíny alebo podobné lieky, môže viesť k sedácii, respiračnej depresii, kóme a úmrtiu. Vzhľadom na tieto riziká má byť súbežné predpisovanie s týmito sedatívami vyhradené pre pacientov, v prípade ktorých nie sú k dispozícii alternatívne možnosti liečby. Ak sa rozhodne o predpísaní Oxykodonu/Naloxonu Teva súbežne so sedatívami, má byť predpísaná najnižšia účinná dávka a liečba má trvať čo najkratšie. Pacientov je potrebné starostlivo sledovať z hľadiska prejavov a príznakov respiračnej depresie a sedácie. V tejto súvislosti sa dôrazne odporúča informovať pacientov a ich opatrovateľov o týchto príznakoch (pozri časť 4.5).

Inhibítory monoaminoxidázy (IMAO)

Oxykodon/Naloxon Teva sa musí podávať s opatrnosťou pacientom, ktorí užívajú IMAO alebo užívali IMAO v priebehu predchádzajúcich dvoch týždňov.

Porucha funkcie pečene alebo obličiek

Musí sa postupovať obozretne aj vtedy, keď sa Oxykodon/Naloxon Teva podáva pacientom s miernou poruchou funkcie pečene alebo s poruchou funkcie obličiek. Dôkladné lekárske kontroly sú nevyhnutné najmä u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek.

Hnačka

Hnačka sa môže považovať za možný účinok naloxónu.

Tolerancia, fyzická závislosť a vysadenie lieku

Počas dlhodobej liečby sa u pacienta môže vyvinúť tolerancia na liek a pacient bude potrebovať vyššie dávky na udržanie požadovaného účinku. Dlhodobé podávanie Oxykodonu/Naloxonu Teva môže viesť k fyzickej závislosti. Po náhlom ukončení liečby sa môžu objaviť abstinenčné príznaky. Ak liečba Oxykodonom/Naloxonom Teva už viac nie je potrebná, môže byť vhodné postupne znižovať dennú dávku, aby sa zabránilo výskytu abstinenčného syndrómu (pozri časť 4.2).

Oxykodon/Naloxon Teva nie je vhodný na liečbu abstinenčných príznakov.

Psychická závislosť (adikcia), profil zneužívania a anamnéza zneužívania návykových látok a/alebo alkoholu

Existuje možnosť vzniku psychickej závislosti (toxikománie) od opioidných analgetík vrátane Oxykodonu/Naloxonu Teva. Oxykodon/Naloxon Teva sa má používať zvlášť obozretne u pacientov, ktorí majú v anamnéze abúzus alkoholu, drog a liekov. Samotný oxykodón má podobný potenciál abúzu ako iné silné agonisty opioidných receptorov.

Pravdepodobne smrteľná dávka oxykodónu

Oxykodon/Naloxon Teva 5 mg/2,5 mg

Aby sa nenarušila schopnosť tablet s predĺženým uvoľňovaním zaistiť predĺžené uvoľňovanie liečiv, tablety s predĺženým uvoľňovaním sa musia užívať celé a nesmú sa deliť, lámať, rozhrýzť ani drviť. Požitie rozdelených, rozlomených, rozhryznutých či rozdrvených tablet s predĺženým uvoľňovaním vedie k rýchlejšiemu uvoľňovaniu liečiv a k absorpcii potenciálne fatálnej dávky oxykodónu (pozri časť 4.9).

Oxykodon/Naloxon Teva 10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg, 30 mg/15 mg, 40 mg/20 mg

Aby sa nenarušila schopnosť tablet s predĺženým uvoľňovaním zaistiť predĺžené uvoľňovanie liečiv, tablety s predĺženým uvoľňovaním sa nesmú rozhrýzť ani drviť. Požitie rozhryznutých či rozdrvených tablet s predĺženým uvoľňovaním vedie k rýchlejšiemu uvoľňovaniu liečiv a k absorpcii potenciálne fatálnej dávky oxykodónu (pozri časť 4.9).

Somnolencia a/alebo epizóda náhleho nástupu spánku

Pacienti, u ktorých sa vyskytla somnolencia a/alebo epizóda náhleho nástupu spánku, sa musia vyhnúť vedeniu vozidiel alebo obsluhu strojov. Okrem toho sa môže zväziť zníženie dávky alebo ukončenie liečby. Vzhľadom na možné aditívne účinky sa odporúča obozretnosť, keď pacienti užívajú iné lieky so sedatívnym účinkom v kombinácii s Oxykodonom/Naloxonom Teva (pozri časti 4.5 a 4.7).

Alkohol

Súbežné užívanie alkoholu a Oxykodonu/Naloxonu Teva môže zvýšiť výskyt nežiaducich účinkov Oxykodonu/Naloxonu Teva; súbežnému užívaniu sa treba vyhnúť.

Nádorové ochorenie

Nie sú klinické skúsenosti u pacientov v pokročilých štádiách zhubných nádorových ochorení tráviaceho traktu alebo panvy, ktoré sa spájajú s peritoneálnou karcinomatózou alebo so syndrómom črevnej subobštrukcie. Použitie Oxykodonu/Naloxonu Teva v tejto populácii sa preto neodporúča.

Chirurgický zákrok

Neodporúča sa podávať Oxykodon/Naloxon Teva pred operáciou ani v priebehu prvých 12 - 24 hodín po operácii. Určenie presného času začatia pooperačnej liečby Oxykodonom/Naloxonom Teva závisí od dôkladného zhodnotenia rizík a prínosov u každého jednotlivého pacienta, pričom treba zohľadniť typ a rozsah chirurgického zákroku, zvolenú anestéziu, iné súbežne podávané lieky a individuálny stav pacienta.

Zneužitie lieku

Drogovo závislé osoby treba dôrazne vystríhať pred akýmkoľvek zneužitím Oxykodonu/Naloxonu Teva.

Ak osoby závislé od agonistov opioidných receptorov, akými sú heroín, morfín alebo metadón, zneužijú Oxykodon/Naloxon Teva a aplikujú si ho parenterálne, intranazálne alebo perorálne, predpokladá sa, že vyvolá výrazné abstinенčné príznaky - v dôsledku antagonistického pôsobenia naloxónu na opioidných receptoroch - alebo zintenzívni už prítomné abstinенčné príznaky (pozri časť 4.9).

Ak pri zneužití dôjde k parenterálnemu injekčnému podaniu zložiek tabliet s predĺženým uvoľňovaním (najmä mastenca), predpokladá sa, že to spôsobí nekrózu lokálneho tkaniva a pľúcne granulómy alebo to môže viesť k iným závažným, potenciálne smrteľným nežiaducim účinkom.

Účinok na endokrinný systém

Opioidy, ako je oxykodón, môžu ovplyvňovať os hypotalamus-hypofýza-nadobličky alebo gonádové osi. Pozorované zmeny zahŕňajú zvýšenie hladiny prolaktínu v sére a zníženú hladinu kortizolu a testosterónu v plazme. V dôsledku týchto hormonálnych zmien sa môžu vyskytnúť klinické príznaky.

Dlhodobá liečba opioidmi

U pacientov dlhodobo liečených opioidmi môže prechod na Oxykodon/Naloxon Teva na začiatku vyvolať abstinенčné príznaky alebo hnačku. Takíto pacienti môžu vyžadovať osobitnú pozornosť.

Hyperalgézia

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

Zvyšky v stolici

Prázdna matrica tablety s predĺženým uvoľňovaním môže byť viditeľná v stolici.

Doping

Športovci si musia byť vedomí, že tento liek môže spôsobiť pozitívnu reakciu v dopingových testoch. Používanie Oxykodonu/Naloxonu Teva ako dopingovej látky môže byť nebezpečné pre zdravie.

Pediatrická populácia

Nevykonalí sa štúdie overujúce bezpečnosť a účinnosť Oxykodonu/Naloxonu Teva u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov. Preto sa jeho použitie u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neodporúča.

Pomocné látky so známym účinkom

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 použitie opioidov a sedatív, ako sú benzodiazepíny alebo podobné lieky, zvyšuje riziko sedácie, respiračnej depresie, kómy a úmrtia z dôvodu aditívneho účinku na útlm CNS. Dávka a trvanie súbežného používania majú byť obmedzené (pozri časť 4.4).

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

Oxykodon/Naloxon Teva sa musí podávať s opatrnosťou pacientom užívajúcim IMAO alebo ktorí užívali IMAO počas predchádzajúcich dvoch týždňov.

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

Alkohol môže zosilniť farmakodynamické účinky Oxykodonu/Naloxonu Teva; súbežnému užívaniu sa treba vyhnúť.

U osôb, ktorým bol oxykodón podávaný súbežne s kumarínovými antikoagulanciami, sa pozorovali klinicky významné zmeny medzinárodného normalizovaného pomeru (INR alebo výsledok Quickovho testu) v oboch smeroch.

Oxykodón sa metabolizuje hlavne prostredníctvom izoenzýmu CYP3A4 a čiastočne prostredníctvom izoenzýmu CYP2D6 (pozri časť 5.2). Aktivita týchto izoenzýmov môže byť inhibovaná alebo indukovaná rôznymi súbežne podávanými liekmi alebo zložkami obsiahnutými v strave. Môže byť potrebná náležitá úprava dávok Oxykodonu/Naloxonu Teva.

Inhibítory CYP3A4, akými sú makrolidové antibiotiká (napr. klaritromycín, erytromycín, telitromycín), antimykotiká azolového typu (napr. ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol), inhibítory proteáz (napr. ritonavir, indinavir, nelfinavir, sachinavir), cimetidín a grapefruitová šťava, môžu spôsobiť zníženie klírensu oxykodónu, čo môže viesť k zvýšeniu plazmatických koncentrácií oxykodónu. Môže byť potrebné zníženie dávky Oxykodonu/Naloxonu Teva a následná opätovná titrácia jeho dávky.

Induktory CYP3A4, akými sú rifampicín, karbamazepín, fenytoín a ľubovník bodkovaný, môžu indukovať metabolizmus oxykodónu a spôsobiť zvýšenie jeho klírensu, čo má za následok zníženie plazmatických koncentrácií oxykodónu. Odporúča sa obozretnosť a môže byť potrebná ďalšia titrácia, aby sa dosiahla adekvátna úroveň kontroly príznakov.

Lieky, ktoré inhibujú aktivitu CYP2D6, akými sú paroxetín, fluoxetín a chinidín, teoreticky môžu spôsobiť zníženie klírensu oxykodónu, čo môže viesť k zvýšeniu plazmatických koncentrácií oxykodónu. Súbežné podávanie inhibítorov CYP2D6 nemalo významný vplyv na elimináciu oxykodónu a nemalo vplyv ani na farmakodynamické účinky oxykodónu.

In vitro štúdie metabolizmu liečiv preukázali, že medzi oxykodónom a naloxónom sa neočakávajú žiadne klinicky významné interakcie. Pravdepodobnosť klinicky významných interakcií medzi paracetamolom, kyselinou acetylsalicylovou alebo naltrexónom a kombináciou oxykodónu a naloxónu je pri terapeutických koncentráciách minimálna.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii nie sú údaje o použití Oxykodonu/Naloxonu Teva u gravidných žien a počas pôrodu. Obmedzené údaje o použití oxykodónu počas gravidity u ľudí nepreukázali zvýšené riziko vrodených abnormalít. K dispozícii nie je dostatočné množstvo klinických údajov o gravidných ženách vystavených pôsobeniu naloxónu. U žien je však systémová expozícia naloxónu po užití Oxykodonu/Naloxonu Teva relatívne nízka (pozri časť 5.2).

Oxykodón aj naloxón prechádzajú do placenty. Štúdie na zvieratách sa nevykonali s kombináciou oxykodónu a naloxónu (pozri časť 5.3). Štúdie na zvieratách vykonané s oxykodónom alebo naloxónom podávanými ako jednotlivé liečivá neodhalili teratogénne ani embryotoxické účinky.

Dlhodobé podávanie oxykodónu počas gravidity môže viesť k abstinenčným príznakom u novorodenca. Ak sa oxykodón podáva počas pôrodu, u novorodenca môže vyvolať útlm dýchacieho centra.

Oxykodon/Naloxon Teva sa má používať počas gravidity, len ak prínos prevažuje nad možnými rizikami pre plod alebo novorodenca.

Dojčenie

Oxykodón prechádza do materského mlieka. Stanovilo sa, že pomer koncentrácií v mlieku a plazme je 3,4:1, a preto sú účinky oxykodónu u dojčeného dieťaťa teoreticky možné. Nie je známe, či naloxón tiež prechádza do materského mlieka. Po užití Oxykodonu/Naloxonu Teva sú však systémové hladiny naloxónu veľmi nízke (pozri časť 5.2).

Riziko u dojčeného dieťaťa nemôže byť vylúčené, hlavne ak dojčiaca matka užila viaceré dávky Oxykodonu/Naloxonu Teva.

Počas liečby Oxykodonom/Naloxonom Teva sa má dojčenie ukončiť.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa fertility.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Oxykodon/Naloxon Teva má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Tento vplyv je zvlášť pravdepodobný na začiatku liečby Oxykodonom/Naloxonom Teva, po zvýšení dávky alebo po rotácii liekov a ak sa Oxykodon/Naloxon Teva podáva v kombinácii s inými liekmi, ktoré majú tlmivý vplyv na CNS. U pacientov, ktorých stav je stabilizovaný na špecifickej dávke, nemusí byť uvedená schopnosť obmedzená. Pacienti sa preto majú poradiť so svojím lekárom, či smú viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

Pacienti, ktorí sú liečení Oxykodonom/Naloxonom Teva a u ktorých sa počas liečby vyskytne somnolencia a/alebo epizódy náhleho spánku, musia byť informovaní, že nesmú viesť vozidlá alebo sa zapájať do činností, v ktorých by narušená bdelosť mohla pre nich alebo pre iné osoby predstavovať riziko závažného zranenia alebo smrti (napr. obsluha strojov), a to až dovtedy, kým u nich takéto opakované epizódy a somnolencia nevymiznú (pozri aj časti 4.4 a 4.5).

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky sú nižšie prezentované v troch častiach: nežiaduce účinky pri liečbe bolesti, ďalšie nežiaduce účinky známe pre liečivo oxykodónium-chloridu a nežiaduce účinky pri liečbe iných indikácii.

Nasledujúce frekvencie slúžia na určenie výskytu nežiaducich účinkov:

Veľmi časté	≥ 1/10
Časté	≥ 1/100 až < 1/10
Menej časté	≥ 1/1 000 až < 1/100
Zriedkavé	≥ 1/10 000 až < 1/1 000
Veľmi zriedkavé	< 1/10 000
Neznáme	z dostupných údajov

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

Nežiaduce účinky pri liečbe bolesti

Trieda orgánových systémov MedDRA	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Poruchy imunitného systému		precitlivenosť		
Poruchy metabolizmu a výživy	znížená chuť do jedla až strata chuti do jedla			
Psychické poruchy	insomnia	abnormálne myslenie, úzkosť, stav zmätenosti, depresia, znížené libido, nervozita, nepokoj	drogová závislosť (pozri časť 4.4)	euforická nálada, halucinácie, nočné mory, agresivita,
Poruchy nervového systému	závraty, bolesť hlavy, somnolencia	kŕče ¹ , porucha pozornosti, dysgeúzia, porucha reči, synkopa, tremor, letargia		parestézia, sedácia, syndróm spánkového apnoe (pozri časť 4.4)
Poruchy oka		porucha videnia		
Poruchy ucha a labyrintu	vertigo			
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		angina pectoris ² , palpitácie	tachykardia	
Poruchy ciev	návaly tepla	znížený krvný tlak, zvýšený krvný tlak		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		dyspnoe, rinorea, kašeľ	zívanie	útlm dýchacieho centra
Poruchy gastrointestinálneho traktu	bolesť brucha, zápcha, hnačka, sucho v ústach, dyspepsia, vracanie, nauzea, flatulencia	abdominálna distenzia	ochorenie zubov	grganie
Poruchy pečene a žlčových ciest		zvýšené hladiny pečeňových enzýmov, žlčníková kolika		
Poruchy kože	pruritus,			

Trieda orgánových systémov MedDRA	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
a podkožného tkaniva	kožné reakcie, hyperhidróza			
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		svalové kŕče, svalové záškľby, myalgia		
Poruchy obličiek a močových ciest		časté nutkanie na močenie		retencia moču
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov				erektilná dysfunkcia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	slabosť, únava	bolesť na hrudníku, zimnica, abstinenčný syndróm, celkový pocit choroby, bolesť, periférny edém, smäd		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		znížená telesná hmotnosť	zvýšená telesná hmotnosť	
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu		náhodný úraz		

¹ hlavne u osôb s epileptickou poruchou alebo s predispozíciou na kŕče

² hlavne u pacientov s ochorením koronárnych artérií v anamnéze

V súvislosti s liečivom oxykodónium-chloridom sú známe nasledujúce dodatočné nežiaduce účinky

Vzhľadom na jeho farmakologické vlastnosti môže oxykodónium-chlorid spôsobiť útlm dýchacieho centra, miózu, bronchospazmus a kŕče hladkého svalstva, ako aj potlačiť kašľový reflex.

Trieda orgánových systémov MedDRA	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Infekcie a nákazy			herpes simplex	
Poruchy imunitného systému				anafylaktická reakcia
Poruchy metabolizmu a výživy		dehydratácia	zvýšená chuť do jedla	
Psychické poruchy	zmenená nálada a zmena	agitovanosť, poruchy vnímania (napr.		

Trieda orgánových systémov MedDRA	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
	osobnosti, znížená aktivita, psychomotorická hyperaktivita	derealizácia)		
Poruchy nervového systému		zhoršená koncentrácia, migréna hypertónia mimovoľné svalové kontrakcie, hypestézia, porucha koordinácie		hyperalgézia
Poruchy ucha a labyrintu		zhoršenie sluchu		
Poruchy ciev		vazodilatácia		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		dysfónia		
Poruchy gastrointestinálneho traktu	čkanie	dysfágia, ileus, tvorba vredov v ústach, stomatitída	meléna, krvácacie d'asien	zubné kazy
Poruchy pečene a žlčových ciest				cholestáza
Poruchy kože a podkožného tkaniva		suchá koža	urtikária	
Poruchy obličiek a močových ciest	dyzúria			
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		hypogonadizmus		amenorea
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		edém, tolerancia na liek		novorodenecký syndróm z vysadenia lieku

Nežiaduce účinky pri liečbe iných indikácií

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené nežiaduce účinky zaznamenané pri podávaní oxykodónium-chloridu/naloxónium-chloridu v 12-týždňovej, randomizovanej, placebom kontrolovanej klinickej štúdií, ktorá zahŕňala celkovo 150 pacientov, ktorí užívali oxykodónium-chlorid/naloxónium-chlorid v denných dávkach medzi 10 mg oxykodónium-chloridu/5 mg naloxónium-chloridu a 80 mg oxykodónium-chloridu/40 mg naloxónium-chloridu, a 154 pacientov, ktorí užívali placebo. Nežiaduce účinky súvisiace s oxykodónium-chloridom/naloxónium-chloridom podávaných v liečbe bolesti, boli doplnené s frekvenciou neznáme.

Trieda orgánových systémov MedDRA	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Neznáme
Poruchy imunitného systému				precitlivenosť
Poruchy metabolizmu a výživy		znížená chuť do jedla až strata chuti do jedla		
Psychické poruchy		insomnia, depresia	znížené libido, spánkové ataky	abnormálne myslenie, úzkosť, stav zmätenosti, nervozita, nepokoj, euforická nálada, halucinácie, nočné mory, závislosť od lieku, agresivita
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy, somnolencia	závraty, porucha pozornosti, tremor, parestézia	dysgeuzia	kíče ¹ , sedácia, porucha reči, synkopa, letargia
Poruchy oka		porucha videnia		
Poruchy ucha a labyrintu		vertigo		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti				angina pectoris ² , palpitácie, tachykardia
Poruchy ciev		návaly tepla, znížený krvný tlak, zvýšený krvný tlak		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			dyspnoe	kašeľ, rinorea, útlm dýchacieho centra, zívanie
Poruchy gastrointestinálneho traktu	zápcha, nauzea	bolesť brucha, sucho v ústach, vracanie	flatulencia	abdominálna distenzia, hnačka, dyspepsia, grganie, ochorenie zubov
Poruchy pečene a žľoivých ciest		zvýšená hladina pečeňových enzýmov ³		žlčníková kolika
Poruchy kože a podkožného tkaniva	hyperhidróza	pruritus, kožné reakcie		

Trieda orgánových systémov MedDRA	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Neznáme
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva				svalové kŕče, svalové zášklby, myalgia
Poruchy obličiek a močových ciest				časté nutkanie na močenie, retencia moču
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov			erektálna dysfunkcia	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	únava	bolesť na hrudníku, zimnica, smäd, bolesť	abstinenčný syndróm, periférny edém	malátnosť, asténia
Laboratórne a funkčné vyšetrenia				znížená telesná hmotnosť, zvýšená telesná hmotnosť
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu			úrazy spôsobené nehodami	

¹ hlavne u osôb s epileptickou poruchou alebo s predispozíciou na kŕče

² hlavne u pacientov s ochorením koronárnych artérií v anamnéze

³ zvýšená hladina alanínaminotransferázy, zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy

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

V závislosti od anamnézy pacienta sa predávkovanie Oxykodonom/Naloxonom Teva môže prejaviť príznakmi, ktoré sú spôsobené buď oxykodónom (agonista opioidných receptorov), alebo naloxónom (antagonista opioidných receptorov).

Príznaky predávkovania oxykodónom zahŕňajú miózu, útlm dýchacieho centra, somnolenciu prechádzajúcu až do stuporu, hypotóniu, bradykardiu ako aj hypotenziu. V závažnejších prípadoch sa môže vyskytnúť kóma, nekardiogénny pľúcny edém a zlyhanie cirkulácie a môžu mať smrteľné následky.

Výskyt príznakov predávkovania samotným naloxónom nie je pravdepodobný.

Liečba intoxikácie

Abstinenčné príznaky v dôsledku predávkovania naloxónom sa majú liečiť symptomaticky v prostredí, v ktorom je zaistený starostlivý dohľad nad pacientom.

Klinické príznaky svedčiace o predávkovaní oxykodónom sa môžu liečiť podaním opioidných antagonistov (napr. naloxónium-chloridu v dávke 0,4 - 2 mg intravenózne). Podanie sa má zopakovať v 2- až 3-minútových intervaloch podľa klinickej potreby. Takisto je možné podať infúziu 2 mg naloxónium-chloridu v 500 ml 0,9 % chloridu sodného alebo 5 % monohydrátu glukózy (0,004 mg/ml naloxónu). Rýchlosť podávania infúzie sa má nastaviť podľa predchádzajúcich bolusových injekcií a odpovede pacienta.

Môže sa zväziť výplach žalúdka.

Na zvládnutie cirkulačného šoku, ktorý sprevádza predávkovanie, treba v prípade potreby zrealizovať podporné opatrenia (umelá ventilácia pľúc, podanie kyslíka, vazopresorov a infúzných roztokov). Zastavenie srdca alebo srdcové arytmie môžu vyžadovať masáž srdca alebo defibriláciu. V prípade potreby sa má zaistiť umelá ventilácia pľúc. Je potrebné udržiavať rovnováhu tekutín a elektrolytov.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: nervový systém; analgetiká; opioidy; prírodné opiové alkaloidy, ATC kód: N02AA55

Mechanizmus účinku

Oxykodón a naloxón majú afinitu k opioidným receptorom kapa, mí a delta nachádzajúcim sa v mozgu, v mieche a v periférnych orgánoch (napr. v čreve). Oxykodón pôsobí na týchto receptoroch ako agonista opioidných receptorov a viaže sa na endogénne opioidné receptory v CNS. Naloxón je naproti tomu čistý antagonist pôsobiaci na všetkých typoch opioidných receptorov.

Farmakodynamické účinky

Kvôli značnému metabolizmu pri prvom prechode pečeňou je biologická dostupnosť naloxónu po perorálnom podaní < 3 %, preto je klinicky významný systémový účinok nepravdepodobný. Naloxón na lokálnej úrovni kompetitívne antagonizuje účinok oxykodónu sprostredkovaný opioidnými receptormi v čreve a v dôsledku toho znižuje výskyt porúch funkcie čriev, ktoré sú typické pre opioidnú liečbu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Popis účinkov opioidov na endokrinný systém, pozri časť 4.4.

Predklinické štúdie preukazujú rôzne účinky prírodných opioidov na zložky imunitného systému. Klinický význam týchto zistení nie je známy. Nie je známe, či oxykodón, ktorý je polosyntetickým opioidom, má podobné účinky na imunitný systém ako prírodné opioidy.

Analgézia

V 12-týždňovej, dvojito zaslepanej štúdií s paralelným usporiadaním skupín, vykonanej u 322 pacientov so zápchou vyvolanou opioidmi, sa u pacientov, ktorí boli liečení kombináciou oxykodónium-chlorid/naloxónium-chlorid, v poslednom týždni liečby zaznamenalo v priemere jedno spontánne (bez potreby laxatív) úplné vyprázdnenie čriev navyše v porovnaní s pacientmi, ktorí pokračovali v užívaní podobných dávok oxykodónium-chloridu v tabletách s predĺženým uvoľňovaním ($p < 0,0001$). Používanie laxatív v prvých štyroch týždňoch liečby bolo významne nižšie v skupine s kombináciou oxykodón-naloxón v porovnaní so skupinou s oxykodónom v monoterapii (31 % v porovnaní s 55 %, v uvedenom poradí, $p < 0,0001$). Podobné výsledky sa preukázali v štúdií u 265 pacientov bez nádorových ochorení, v ktorej sa porovnávala kombinácia oxykodónium-chlorid/naloxónium-chlorid v denných dávkach od 60 mg/30 mg až do 80 mg/40 mg s oxykodónium-chloridom v monoterapii podávaným v rovnakom rozmedzí dávok.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Oxykodónium-chlorid

Absorpcia

Po perorálnom podaní má oxykodón vysokú absolútnu biologickú dostupnosť až 87 %.

Distribúcia

Po absorpcii sa oxykodón distribuuje do celého tela. Na plazmatické bielkoviny sa viaže približne v 45 %. Oxykodón prechádza placentou a možno ho zistiť 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 sú tvorené prostredníctvom systému cytochrómu P450. Chinidín znižuje tvorbu oxymorfónu u ľudí bez toho, že by podstatne ovplyvňoval farmakodynamiku oxykodónu. Metabolity sa na celkovom farmakodynamickom účinku podieľajú v nevýznamnej miere.

Eliminácia

Oxykodón a jeho metabolity sa vylučujú močom aj stolicou.

Naloxónium-chlorid

Absorpcia

Po perorálnom podaní má naloxón veľmi nízku systémovú biologickú dostupnosť < 3 %.

Distribúcia

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

Biotransformácia a eliminácia

Po parenterálnom podaní je plazmatický polčas naloxónu približne jedna hodina. Dĺžka trvania účinku závisí od dávky a spôsobu podania, pričom intramuskulárne injekčné podanie vyvoláva dlhobojší účinok ako intravenózne podané dávky. Naloxón sa metabolizuje v pečeni a vylučuje sa močom. Hlavné metabolity sú naloxón-glukuronid, 6β-naloxol a jeho glukuronid.

Kombinácia oxykodónium-chlorid/naloxónium-chlorid (Oxykodon/Naloxon Teva)

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Farmakokinetické vlastnosti oxykodónu z Oxykodonu/Naloxonu Teva sú rovnocenné s farmakokinetickými vlastnosťami oxykodónium-chloridu z tabliet s predĺženým uvoľňovaním podaného spolu s naloxónium-chloridom obsiahnutým v tabletách s predĺženým uvoľňovaním.

Všetky sily Oxykodonu/Naloxonu Teva sa dajú zameniť za monokomponentné lieky.

Po perorálnom podaní maximálnej dávky Oxykodonu/Naloxonu Teva zdravým osobám sú plazmatické koncentrácie naloxónu také nízke, že nie je možné uskutočniť farmakokinetickú analýzu. Na vykonanie farmakokinetickej analýzy sa ako náhradný marker používa naloxón-3-glukuronid, pretože jeho plazmatická koncentrácia je dostatočne vysoká na to, aby sa dala zmerať.

Keď sa oxykodón podal spolu s raňajkami s vysokým obsahom tuku, jeho biologická dostupnosť sa zvýšila v priemere o 16 % a jeho maximálna plazmatická koncentrácia (C_{max}) sa zvýšila v priemere o 30 % v porovnaní s podaním nalačno. Toto zistenie sa vyhodnotilo ako klinicky nevýznamné, preto sa tablety s predĺženým uvoľňovaním Oxykodon/Naloxon Teva môžu užívať s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 4.2).

In vitro štúdie metabolizmu liečiv preukázali, že výskyt klinicky významných interakcií týkajúcich sa Oxykodonu/Naloxonu Teva nie je pravdepodobný.

Starší pacienti

Oxykodón

U starších osôb sa v porovnaní s mladšími dobrovoľníkmi hodnota AUC_t oxykodónu zvýšila v priemere na 118 % (90 % IS: 103, 135). Hodnota C_{max} oxykodónu sa zvýšila v priemere na 114 % (90 % IS: 102, 127). Hodnota C_{min} oxykodónu sa zvýšila v priemere na 128 % (90 % IS: 107, 152).

Naloxón

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

Naloxón-3-glukuronid

U starších osôb sa v porovnaní s mladšími dobrovoľníkmi hodnota AUC_t 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 osôb s miernou, stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie pečene sa v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi 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. U osôb s miernou, stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie pečene sa v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi hodnota C_{max} oxykodónu zvýšila v priemere na 120 % (90 % IS: 99, 144), 201 % (90 % IS: 166, 242) a 191 % (90 % IS: 158, 231), v uvedenom poradí. U osôb s miernou, stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie pečene sa v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi hodnota $t_{1/2Z}$ oxykodónu zvýšila v priemere na 108 % (90 % IS: 70, 146), 176 % (90 % IS: 138, 215) a 183 % (90 % IS: 145, 221), v uvedenom poradí.

Naloxón

U osôb s miernou, stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie pečene sa v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi hodnota AUC_t naloxónu zvýšila v priemere na 411 % (90 % IS: 152, 1 112), 11 518 % (90 % IS: 4 259, 31 149) a 10 666 % (90 % IS: 3 944, 28 847), v uvedenom poradí. U osôb s miernou, stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie pečene sa v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi hodnota C_{max} naloxónu zvýšila v priemere na 193 % (90 % IS: 115, 324), 5 292 % (90 % IS: 3 148, 8 896) a 5 252 % (90 % IS: 3 124, 8 830), v uvedenom poradí. Vzhľadom na nedostatočné množstvo dostupných údajov sa hodnota $t_{1/2Z}$ a zodpovedajúca hodnota AUC_{INF} naloxónu nevypočítali. Porovnania biologickej dostupnosti pri naloxóne sa preto zakladali na hodnotách AUC_t .

Naloxón-3-glukuronid

U osôb s miernou, stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie pečene sa v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi 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. U osôb s miernou, stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie pečene sa v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi hodnota C_{max} naloxón-3-glukuronidu zvýšila v priemere na 141 % (90 % IS: 100, 197), 118 % (90 % IS: 84, 166) a znížila v priemere na 98 % (90 % IS: 70, 137), v uvedenom poradí. U osôb s miernou, stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie pečene sa v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi hodnota $t_{1/2Z}$ naloxón-3-glukuronidu zvýšila v priemere na 117 % (90 % IS: 72, 161), znížila v priemere na 77 % (90 % IS: 32, 121) a znížila v priemere na 94 % (90 % IS: 49, 139), v uvedenom poradí.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Oxykodón

U osôb s miernou, stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie obličiek sa v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi 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. U osôb s miernou, stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie obličiek sa v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi hodnota C_{max} oxykodónu zvýšila v priemere na 110 % (90 % IS: 94, 129), 135 % (90 % IS: 115, 159) a 167 % (90 % IS: 142, 196), v uvedenom poradí. U osôb s miernou, stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie obličiek sa v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi hodnota $t_{1/2Z}$ oxykodónu zvýšila v priemere na 149 %, 123 % a 142 %, v uvedenom poradí.

Naloxón

U osôb s miernou, stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie obličiek sa v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi hodnota AUC_t naloxónu zvýšila v priemere na 2 850 % (90 % IS: 369, 22 042), 3 910 % (90 % IS: 506, 30 243) a 7 612 % (90 % IS: 984, 58 871), v uvedenom poradí. U osôb s miernou, stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie obličiek sa v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi hodnota C_{max} naloxónu zvýšila v priemere na 1 076 % (90 % IS: 154, 7 502), 858 % (90 % IS: 123, 5 981) a 1 675 % (90 % IS: 240, 11 676), v uvedenom poradí. Vzhľadom na nedostatočné množstvo dostupných údajov sa hodnota $t_{1/2Z}$ a zodpovedajúca hodnota AUC_{INF} naloxónu nevypočítali. Porovnania biologickej dostupnosti pri naloxóne sa preto zakladali na hodnotách AUC_t . Pomery mohli byť ovplyvnené nemožnosťou plne charakterizovať plazmatický profil naloxónu u zdravých osôb.

Naloxón-3-glukuronid

U osôb s miernou, stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie obličiek sa v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi 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. U osôb s miernou, stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie obličiek sa v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi hodnota C_{max} naloxón-3-glukuronidu zvýšila v priemere na 148 % (90 % IS: 110, 197), 202 % (90 % IS: 151, 271) a 239 % (90 % IS: 179, 320), v uvedenom poradí. Medzi osobami s poruchou funkcie obličiek a zdravými osobami sa nezistil významný rozdiel v priemernej hodnote $t_{1/2Z}$ naloxón-3-glukuronidu.

Zneužitie lieku

Aby sa vyhlo narušeniu schopnosti tabliet zaistiť predĺžené uvoľňovanie liečiv, tablety Oxykodonu/Naloxonu Teva sa nesmú lámať, drviť ani rozhrýzť, pretože by to viedlo k rýchlemu uvoľňovaniu liečiv. Naloxón má okrem toho pomalšiu rýchlosť eliminácie, keď sa podáva intranazálne. Obidve uvedené vlastnosti znamenajú, že zneužitie Oxykodonu/Naloxonu Teva nebude mať zamýšľaný účinok. U potkanov závislých od oxykodónu viedlo intravenózne podanie kombinácie oxykodónium-chlorid/naloxónium-chlorid v pomere 2:1 k abstinenčným príznakom.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

K dispozícii nie sú žiadne údaje zo štúdií reprodukčnej toxicity s kombináciou oxykodónu a naloxónu. Štúdie s jednotlivými liečivami preukázali, že oxykodón nemal vplyv na fertilitu a skorý embryonálny vývoj u samcov a samíc potkanov, keď sa podával v dávkach do 8 mg/kg telesnej hmotnosti a nespôsobil žiadne malformácie u potkanov, keď sa podával v dávkach do 8 mg/kg, a u králikov, keď sa podával v dávkach do 125 mg/kg telesnej hmotnosti. Keď sa však u králikov pri štatistickom hodnotení použili jednotlivé plody, pozorovalo sa od dávky závislé zvýšenie výskytu vývojových zmien (zvýšený výskyt 27 presakrálnych stavcov a nadbytočných párov rebier). Keď sa tieto parametre štatisticky hodnotili pomocou vrhov, bol zvýšený len výskyt 27 presakrálnych stavcov a len v skupine, v ktorej sa podávalo 125 mg/kg, čo je veľkosť dávky, ktorá vyvolala závažné farmakotoxické účinky u gravidných samíc. V štúdiu prenatálneho a postnatálneho vývoja na potkanoch generácie F1 sa zistila nižšia telesná hmotnosť pri podávaní dávky 6 mg/kg/deň v porovnaní s telesnou hmotnosťou v skupine kontrolných zvierat pri podávaní dávok, ktoré

u zvieracích matiek spôsobili zníženie telesnej hmotnosti a príjmu potravy (NOAEL 2 mg/kg telesnej hmotnosti). Nezistil sa žiadny vplyv na fyzické, reflexologické a senzorické vývojové parametre ani na behaviorálne a reprodukčné ukazovatele. Štandardná štúdia reprodukčnej toxicity s perorálne podávaným naloxónom preukázala, že naloxón vo vysokých perorálnych dávkach nebol teratogénny a/alebo embryo/fetotoxický a neovplyvnil perinatálny/postnatálny vývoj. Naloxón podávaný vo veľmi vysokých dávkach (800 mg/kg/deň), ktoré vyvolali závažné toxické účinky u potkaních matiek (napr. úbytok telesnej hmotnosti, kŕče), spôsobil zvýšenú úmrtnosť mláďat v období bezprostredne po pôrode. U mláďat, ktoré prežili, sa však nepozoroval žiadny vplyv na vývoj ani na správanie.

Neuskutočnili sa dlhodobé štúdie karcinogenity s oxykodónom/naloxónom v kombinácii ani s oxykodónom ako jednotlivou látkou. Pokiaľ ide o naloxón, uskutočnila sa 24-mesačná štúdia karcinogenity na potkanoch, ktorým bol naloxón podávaný perorálne v dávkach do 100 mg/kg/deň. Výsledky svedčia o tom, že naloxón nie je za uvedených podmienok karcinogénny.

Oxykodón a naloxón ako jednotlivé látky vykazujú klastogénny potenciál v *in vitro* testoch. V podmienkach *in vivo* sa však podobné účinky nepozorovali, dokonca ani pri toxických dávkach. Výsledky svedčia o tom, že mutagénne riziko oxykodónu/naloxónu u ľudí je pri terapeutických koncentráciách možné s úplnou istotou vylúčiť.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

polyvinyl-acetát
povidón
laurylsíran sodný
oxid kremičitý, koloidný, bezvodý
celulóza, mikrokryštalická
stearát horečnatý

Obal tablety

Oxykodon/Naloxon Teva 5 mg/2,5 mg
polyvinylalkohol
oxid titaničitý (E171)
makrogol
mastenec

Oxykodon/Naloxon Teva 10 mg/5 mg
polyvinylalkohol
oxid titaničitý (E171)
makrogol
mastenec
červený oxid železitý (E172)

Oxykodon/Naloxon Teva 20 mg/10 mg
polyvinylalkohol
oxid titaničitý (E171)
makrogol
mastenec

Oxykodon/Naloxon Teva 30 mg/15 mg
polyvinylalkohol
oxid titaničitý (E171)

makrogol
mastenec
žltý oxid železitý (E172)

Oxykodon/Naloxon Teva 40 mg/20 mg
polyvinylalkohol
oxid titaničitý (E171)
makrogol
mastenec
červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Fľašky: Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Blister: Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister

Detské bezpečnostné blistre zložené z hliníka/PVC/PE/PVDC.

Detské bezpečnostné perforované blistre s jednotlivou dávkou zložené z hliníka/PVC/PE/PVDC.

Fľašky

Biele fľašky z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s bielym detským bezpečnostným a poistným uzáverom vyrobeným z polypropylénu (PP).

Veľkosti balenia

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

Blister s jednotlivou dávkou: 10x1, 14x1, 20x1, 28x1, 30x1, 50x1, 56 x 1, 60x1, 90x1, 98x1, 100x1 tableta s predĺženým uvoľňovaním

Fľaška: 50, 100, 200, 250 tabliet s predĺženým uvoľňovaním

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Teslova 26, 821 02 Bratislava
Slovenská republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Oxykodon/Naloxon Teva 5 mg/2,5 mg: 65/0032/16-S

Oxykodon/Naloxon Teva 10 mg/5 mg: 65/0033/16-S

Oxykodon/Naloxon Teva 20 mg/10 mg: 65/0034/16-S

Oxykodon/Naloxon Teva 30 mg/15 mg: 65/0035/16-S

Oxykodon/Naloxon Teva 40 mg/20 mg: 65/0036/16-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 3. februára 2016

Dátum posledného predĺženia registrácie: 21. mája 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12/2021