

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Duoxona 5 mg/2,5 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
Duoxona 10 mg/5 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
Duoxona 20 mg/10 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
Duoxona 30 mg/15 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
Duoxona 40 mg/20 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Duoxona 5 mg/2,5 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

Jedna tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 5 mg oxykodónium-chloridu, čo zodpovedá 4,5 mg oxykodónu a 2,74 mg dihydrátu naloxónium-chloridu, čo zodpovedá 2,5 mg naloxónium-chloridu alebo 2,25 mg naloxónu.

Duoxona 10 mg/5 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

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

Duoxona 20 mg/10 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

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

Duoxona 30 mg/15 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

Jedna tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 30 mg oxykodónium-chloridu, čo zodpovedá 27 mg oxykodónu, 15 mg dihydrátu naloxónium-chloridu, čo zodpovedá 16,35 mg naloxónium-chloridu alebo 13,5 mg naloxónu.

Duoxona 40 mg/20 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta s predĺženým uvoľňovaním

Duoxona 5 mg/2,5 mg

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

Duoxona 10 mg/5 mg

Ružové, podlhovasté, bikonvexné tablety s predĺženým uvoľňovaním s deliacou ryhou na oboch stranách, s dĺžkou 10,2 mm, šírkou 4,7 mm a výškou 3,0 – 4,0 mm.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

Duoxona 20 mg/10 mg

Biele, podlhovasté, bikonvexné tablety s predĺženým uvoľňovaním s deliacou ryhou na oboch stranách, s dĺžkou 11,2 mm, šírkou 5,2 mm a výškou 3,3 – 4,3 mm.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

Duoxona 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.

Duoxona 40 mg/20 mg

Ružové, podlhovasté, bikonvexné tablety s predĺženým uvoľňovaním s deliacou ryhou na oboch stranách, s dĺžkou 14,2 mm, šírkou 6,7 mm a výškou 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 lokálne pôsobenie oxykodónu na opioidných receptoroch v črevách.

Duoxona je indikovaná dospelým.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Analgézia

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

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

Dospelí

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

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

Na uľahčenie titrácie dávky pri začatí liečby opioidmi a na úpravu individuálnej dávky je k dispozícii sila 5 mg/2,5 mg Duoxony.

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

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

Niektorí pacienti, ktorí užívajú Duoxonu podľa pravidelného časového rozvrhu, vyžadujú analgetiká s okamžitým uvoľňovaním ako „záchrannú“ liečbu pri prelomovej bolesti. Duoxona je liek s predĺženým uvoľňovaním, preto nie je určený na liečbu prelomovej bolesti. Pri liečbe prelomovej bolesti sa jedna dávka „záchrannej“ liečby má rovnáť približne jednej šestine ekvivalentnej dennej dávky oxykodónium-chloridu. Potreba viac ako dvoch dávok „záchrannej“ liečby denne je obvykle signálom, že je potrebné zvýšiť dávku Duoxony. Toto zvýšenie sa má robiť postupne v trvaní 1 až 2 dni, pričom dávka 5 mg/2,5 mg oxykodónium-chloridu/naloxónium-chloridu sa má zvyšovať dvakrát denne, alebo v prípade nutnosti sa dávka 10 mg/5 mg oxykodónium-chloridu/naloxónium-chloridu zvýši až po dosiahnutí stabilnej dávky. Cieľom je stanoviť pacientovi špecifickú dávku podávanú 2-krát denne, ktorá si zachová dostatočný analgetický účinok počas celej doby liečby a potreba „záchrannej“ liečby bude minimálna.

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

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

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

Analgézia

Pediatrická populácia

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

Starší pacienti

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

Pacienti s poruchou funkcie pečene

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

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

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

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

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

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

Duoxona 5 mg/2,5 mg

Duoxona sa prehĺta vcelku, nesmie sa deliť, lámať, žuť ani drviť.

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

Duoxona sa nesmie lámať, žuť ani drviť.

Ciele liečby a ukončenie liečby

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

Trvanie liečby

Oxykodón sa nemá podávať dlhšie, ako je nevyhnutné.

Analgézia

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

4.3 Kontraindikácie

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Respiračná depresia

Nutná je zvýšená opatrnosť pri podávaní Duoxony starším a oslabeným pacientom, pacientom s paralytickým ileom spôsobeným opioidmi, pacientom so závažne zhoršenou funkciou pľúc, pacientom so spánkovým apnoe, s myxedémom, hypotyreózou, Addisonovou chorobou (nedostatočnosť kôry nadobličiek), toxickou psychózou, cholelitiázou, hypertrofiou prostaty, alkoholizmom, delirium tremens, pankreatitídou, hypotenziou, hypertenziou, existujúcim kardiovaskulárnym ochorením, poranením hlavy

(vzhľadom na riziko zvýšenia intrakraniálneho tlaku), epileptickými poruchami alebo predispozíciou ku kŕčom alebo pacientom, ktorí užívajú inhibítory MAO.

Poruchy dýchania súvisiace so spánkom

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

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

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

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

Porucha funkcie pečene alebo obličiek

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

Hnačka

Výskyt hnačiek sa môže považovať za možný dôsledok naloxónu.

Dlhodobá liečba

U pacientov dlhodobo liečených vyššími dávkami opioidov môže prechod na Duoxonu spočiatku vyvolať abstinenčné príznaky. Takíto pacienti vyžadujú zvýšenú pozornosť.

Duoxona 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 žiadaného účinku. Dlhodobé podávanie Duoxony môže viesť k fyzickej závislosti. Okamžité prerušenie liečby sa môže prejaviť abstinenčnými príznakmi. Pokiaľ liečba Duoxonou už nie je potrebná, je nutné znižovať denné dávky lieku postupne, aby sa predišlo výskytu abstinenčného syndrómu.

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

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

Alkohol

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

Pediatrická populácia

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

Nádory

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

Operačné zákroky

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

Porucha používania opioidov (zneužívanie a závislosť)

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

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

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

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

Zneužitie

Je nutné zabrániť akémukoľvek zneužitiu Duoxony drogovo závislými osobami.

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

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

Doping

Športovcov je potrebné upozorniť, že užívanie tohto lieku sa môže prejavovať pozitívnymi výsledkami pri dopingových kontrolách.

Užívanie Duoxony za účelom dopingu môže spôsobiť zdravotné riziká.

4.5 Liekové a iné interakcie

Sedatíva, ako sú benzodiazepíny a podobné lieky

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

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

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

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

Dojčenie

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

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

Dojčenie sa má prerušiť počas liečby Duoxonou.

Fertilita

Neexistujú žiadne údaje týkajúce sa fertility.

4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

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

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky sú rozdelené do dvoch sekcií:

Liečba bolesti

Liečba samotnými liečivami oxykodónium-chloridom/naloxónium-chloridom

Nasledujúce frekvencie sú základom na posúdenie nežiaducich účinkov:

Veľmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $1/10$)

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

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

Veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$)

Neznáme (z dostupných údajov)

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

Nežiaduce účinky v liečbe bolesti

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Poruchy imunitného systému		hypersenzitivita			
Poruchy	znížená chuť				

metabolizmu a výživy	do jedla až strata chuti do jedla				
Psychické poruchy	nespavosť	nepokoj, nezvyčajné myslenie, úzkosť, zmätenosť, depresia, znížené libido, nervozita			euforická nálada, halucinácie, nočné mory
Poruchy nervového systému	závraty, bolesť hlavy, ospalosť	kŕče ¹ , poruchy pozornosti, dysgeúzia, poruchy reči, synkopa, tremor, letargia			parestézia, sedácia
Poruchy oka		poruchy videnia			
Poruchy ucha a labyrintu	vertigo				
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		angína pectoris ² , palpitácie	tachykardia		
Poruchy ciev	návaly horúčavy	zníženie krvného tlaku, zvýšenie krvného tlaku			
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		dýchavičnosť, nádcha, kašeľ	zívanie		respiračná depresia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	bolesť brucha, zápcha, hnačka, sucho v ústach, dyspepsia, vracanie, nevoľnosť, plynatosť	brušná distenzia	poruchy zubov		eruktácia
Poruchy pečene a žlčových ciest		zvýšenie hodnôt pečeňových enzýmov, žlčová kolika			
Poruchy kože a podkožného tkaniva	svrbenie, kožné reakcie, hyperhidróza				
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		svalové spazmy, zášklby vo svaloch, myalgia			
Poruchy obličiek		časté nutkanie na			zadržovanie

a močových ciest		močenie			moču
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov					erektilná dysfunkcia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	asténia, únava	abstinenčný syndróm, bolesť na hrudi, triaška, celkový pocit choroby, bolesť, periférny edém, smäd			
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		zníženie hmotnosti	zvýšenie hmotnosti		
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu		náhodný úraz			

¹ hlavne u osôb s epileptickými poruchami alebo s predispozíciou ku kŕčom

² hlavne u pacientov s anamnézou ischemickej choroby srdca

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

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

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Infekcie a nákazy			herpes simplex		
Poruchy imunitného systému					anafylaktické reakcie
Poruchy metabolizmu a výživy		dehydratácia	zvýšená chuť do jedla		
Psychické poruchy	zmena nálady a osobnosti, znížená aktivita, psychomotorická hyperaktivita	agitácia, poruchy vnímania reality (napr. derealizácia), závislosť od lieku			agresivita
Poruchy nervového systému		poruchy koncentrácie, migréna, poruchy chuti, hypertónia,			hyperalgézia

		mimovoľné svalové kontrakcie, hypestézia, porucha koordinácie			
Poruchy ucha a labyrintu		poruchy sluchu			
Poruchy ciev		vazodilatácia			
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		dysfónia			syndróm centrálného spánkového apnoe
Poruchy gastrointestinálneho traktu	čkanie	dysfágia, ileus, tvorba vredov v ústach, stomatitída	meléna, krvácanie ďasien		zubný kaz
Poruchy pečene a žlčových ciest					cholestáza
Poruchy kože a podkožného tkaniva		suchá koža, návaly tepla	urtikária		
Poruchy obličiek a močových ciest	dyzúria				
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		hypogonadizmus			amenorea
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		opuch, tolerancia na liek			abstinenčný syndróm u novorodenca

Lieková závislosť

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

Symptómy intoxikácie

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

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

Pri predávkovaní oxykodónom sa pozorovala toxická leukoencefalopatia.

Symptómy predávkovania samotným naloxónom sú nepravdepodobné.

Liečba intoxikácie

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

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

Má sa zvážiť gastrická laváž.

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

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

Farmakodynamické účinky

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Opioidy môžu ovplyvňovať os hypotalamus-hypofýza-nadobličky alebo gonádovú os. Medzi pozorovanými zmenami sú zvýšenie prolaktínu v sére a znížená hladina kortizolu a testosterónu v plazme. V dôsledku týchto zmien hormónov sa môžu vyskytnúť klinické príznaky.

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

Analgézia

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Oxykodónium-chlorid

Absorpcia

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

Distribúcia

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

Biotransformácia

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

Eliminácia

Oxykodón a jeho metabolity sa vylučujú močom a stolicou.

Naloxónium-chlorid

Absorpcia

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

Distribúcia

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

Biotransformácia a eliminácia

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

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

Kombinácia oxykodónium-chloridu/naloxónium-chloridu (Duoxona)

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

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

Všetky sily Duoxony sú zameniteľné.

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

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

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

Starší pacienti

Oxykodón

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

Naloxón

U starších pacientov v porovnaní s mladšími dobrovoľníkmi sa hodnota AUC_{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). Hodnota C_{min} naloxónu sa zvýšila v priemere na 317% (90% IS: 142, 708).

Naloxón-3-glukuronid

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

Naloxón

U pacientov s miernym, stredne závažným a závažným poškodením pečene sa hodnota AUC_i naloxónu zvýšila v priemere na 411 % (90 % IS: 152, 1112), 11518 % (90 % IS: 4259, 31149) a 10 666 % (90 % IS: 3 944, 28 847) porovnaním so zdravými dobrovoľníkmi. Hodnota C_{max} naloxónu sa u pacientov s miernym, stredne závažným a závažným poškodením pečene sa zvýšila v priemere na 193 % (90 % IS: 115, 324), 5 292

% (90 % C.I: 3 148, 8 896) a 5 252 % (90 % IS: 3 124, 8 830) v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. Vzhľadom k nedostatočnému množstvu údajov sa $t_{1/2Z}$ a odpovedajúci AUC_{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 porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. Hodnota C_{max} naloxón-3-glukuronidu sa zvýšila v priemere na 141 % (90% IS: 100, 197) a 118 % (90 % IS: 84, 166) u pacientov s miernym, stredne závažným poškodením pečene a u pacientov so závažným poškodením pečene sa znížila na 98 % (90 % IS: 70, 137) v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. Hodnota $t_{1/2Z}$ naloxón-3-glukuronidu sa u pacientov s miernym poškodením pečene zvýšila v priemere na 117 % (90 % IS: 72, 161) a u pacientov so stredne závažným poškodením pečene sa znížila na 77 % (90 % IS: 32, 121) respektíve na 94 % (90 % IS: 49, 139) u pacientov so závažným poškodením pečene porovnaním so zdravými dobrovoľníkmi.

Pacienti s poškodením obličiek

Oxykodón

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

Naloxón

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

Naloxón-3-glukuronid

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

Zneužitie

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

Pri štatistickom hodnotení týchto parametrov v rámci vrhov sa zvýšil len výskyt 27 presakrálnych stavcov a to len v skupine, ktorej bola podávaná denná dávka 125 mg/kg, t. j. dávka, ktorá spôsobila silné farmakotoxické účinky u breživých zvierat. Štúdia prenatálneho a postnatálneho vývinu potkanov F1 preukázala, že telesná hmotnosť potkanov, ktorým bola podávaná denná dávka 6 mg/kg/deň, bola nižšia v porovnaní s telesnou hmotnosťou kontrolnej skupiny pri dávkach znižujúcich hmotnosť matky a príjem potravy (hladina bez pozorovaného nepriaznivého účinku (NOAEL) 2 mg/kg telesnej hmotnosti). Nezistil sa žiaden účinok ani na fyzické, reflexologické a zmyslové vývinové parametre ani na ukazovatele správania a reprodukcie. Štandardné štúdie reprodukčnej toxicity po perorálnom podaní naloxónu preukázali, že vysoké perorálne dávky naloxónu neboli teratogénne a/alebo embryo/fetotoxické a nemajú nepriaznivý vplyv na perinatálny a postnatálny vývin.

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

polyvinylacetát
povidón K30
laurylsíran sodný
koloidný bezvodý oxid kremičitý
mikrokryštalická celulóza
stearát horečnatý

Obal tablety

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

Duoxona 10 mg/5 mg

polyvinylalkohol
oxid titaničitý (E171)
červený oxid železitý (E172)
makrogol 3350
mastenec

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

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

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

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Blister:
3 roky

Fľaše:
3 roky
Použiteľnosť po prvom otvorení: 3 mesiace

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Blister:
Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Fľaše:
Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister
Detský bezpečnostný Al//PVC/PE/PVDC blister

Fľaše

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

Veľkosť balenia:

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

Fľaša: 50, 100, 250 tabliet s predĺženým uvoľňovaním

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Duoxona 5 mg/2,5 mg: 65/0093/19-S

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

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

Duoxona 30 mg/15 mg: 65/0096/19-S

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 02. apríla 2019

Dátum posledného predĺženia registrácie: 17. decembra 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2023