

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Oxycodone/Naloxone Sandoz 5 mg/2,5 mg
Oxycodone/Naloxone Sandoz 10 mg/5 mg
Oxycodone/Naloxone Sandoz 20 mg/10 mg
Oxycodone/Naloxone Sandoz 40 mg/20 mg
tablety s predĺženým uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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).

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).

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).

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.

5 mg/2,5 mg:

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

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.

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.

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 v opioidných receptoch v črevách.

Oxycodone/Naloxone Sandoz je indikovaný u dospelých.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Analgézia

Analgetický účinok Oxycodonu/Naloxonu Sandoz je ekvivalentný oxykodónium-chloridu v liekovej forme s predĺženým uvoľňovaním.

Dávkovanie sa má upraviť podľa intenzity bolesti a citlivosti každého jednotlivého pacienta. Ak lekár neurčí inak, Oxycodone/Naloxone Sandoz sa má podávať nasledovne:

Dospelí

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

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

Oxycodone/Naloxone Sandoz 5 mg/2,5 mg je určený pre titráciu dávky na začiatku liečby opioidmi a individuálnu úpravu dávky.

Maximálna denná dávka Oxycodonu/Naloxonu Sandoz je 160 mg oxykodónium-chloridu a 80 mg naloxónium-chloridu. Maximálna denná dávka je vyhradená pre pacientov, ktorí už boli udržiavaní na stabilnej dennej dávke a ktorí potrebujú zvýšiť dávku. Zvláštna pozornosť by mala byť venovaná pacientom so zhoršenou funkciou obličiek a pacientov s miernou poruchou funkcie pečene, ak sa rozhoduje o zvýšení dávky. U pacientov vyžadujúcich vyššie dávky 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 doplnujúceho dávkovania oxykodónium-chloridu môže dôjsť k narušeniu prospešného účinku naloxónium-chloridu na funkciu čriev.

Úplné ukončenie liečby oxykodónom/naloxónom a následná zmena liečby na iný opioid môže spôsobiť zhoršenie funkcie čriev.

Niektorí pacienti, ktorí užívajú tieto tablety s predĺženým uvoľňovaním podľa pravidelného časového rozvrhu, vyžadujú analgetiká s okamžitým uvoľňovaním ako „záchrannú“ medikáciu pri prelomovej bolesti. Oxycodone/Naloxone Sandoz je liek s predĺženým uvoľňovaním, preto nie je určený na liečbu prelomovej bolesti. Pri liečbe prelomovej bolesti sa jedna dávka „záchrannej“ medikácie má rovnať približne jednej šiestine ekvivalentnej dennej dávky oxykodónium-chloridu. Potreba viac ako dvoch dávok „záchrannej“ medikácie denne je obvykle signálom, že je potrebné zvýšiť dávku Oxycodonu/Naloxonu Sandoz. Toto zvýšenie sa má robiť postupne v trvaní 1 až 2 dní, 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 „záchranej“ medikácie bude minimálna.

Oxycodone/Naloxone Sandoz 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 denné dávky do 40 mg/20 mg oxykodónium-chloridu/naloxónium-chloridu, ale môžu byť potrebné aj vyššie dávky.

Pre dávky nerealizovateľné týmito silami sú k dispozícii iné sily fixnej kombinácie oxykodónium-chloridu/naloxónium-chloridu.

Starší pacienti

Podobne ako u mladších dospelých sa má dávka 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 známy. Pri podávaní oxykodónu/naloxónu pacientom s miernou poruchou funkcie pečene je potrebná opatrnosť (pozri časť 4.4). U pacientov so stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie pečene je podávanie Oxycodonu/Naloxonu Sandoz 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 vysokej expozície naloxónu u pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je zatiaľ známy. Pri podávaní oxykodónu/naloxónu pacientom s poruchou funkcie obličiek je potrebná opatrnosť (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

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

Doba použitia

Oxycodone/Naloxone Sandoz sa nesmie podávať dlhšie, ako je to absolútne nevyhnutné. Ak je s ohľadom na povahu a závažnosť ochorenia potrebná dlhodobá liečba, je nutné dôsledné a pravidelné sledovanie na stanovenie, či a do akej miery je nevyhnutná ďalšia liečba.

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

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

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

Tablety s predĺženým uvoľňovaním sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla.

5 mg/2,5 mg:

Tablety Oxycodone/Naloxone Sandoz 5 mg/2,5 mg sa musia prehltnúť celé s dostatočným množstvom tekutiny a nesmú sa deliť, lámať, žuvať alebo drviť (pozri časť 4.4).

10 mg/5 mg; 20 mg/10 mg; 40 mg/20 mg:

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky. Tablety Oxycodone/Naloxone Sandoz sa musia prehltnúť s dostatočným množstvom tekutiny a nesmú sa lámať, žuvať alebo drviť (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

Hlavným rizikom účinku opioidov je respiračná depresia. Nutná je zvýšená opatrnosť pri podávaní oxykodónu/naloxónu 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, delírium tremens, pankreatitídou, hypotenziou, hypertenziou, už existujúcim kardiovaskulárnym ochorením, poranením hlavy (vzhľadom na riziko zvýšenia intrakraniálneho tlaku), epileptickými poruchami alebo predispozíciou ku kŕčom. Je potrebná opatrnosť u pacientov, ktorí užívajú inhibitory MAO alebo liečivá centrálne tlmiace CNS .

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 zvažte zníženie celkovej dávky opioidov.

Riziko súvisiace so súbežným užívaním sedatív, ako sú benzodiazepíny alebo podobné lieky

Súbežné užívanie oxykodónu/naloxónu a sedatív, ako sú benzodiazepíny alebo podobné lieky, môže viesť k sedácii, respiračnému útlmu, kóme a úmrtiu. Vzhľadom na tieto riziká má byť súbežné predpisovanie s týmito sedatívami vyhradené len pre pacientov, v prípade ktorých nie sú k dispozícii alternatívne možnosti liečby. Ak sa prijme rozhodnutie predpísať oxykodón/naloxón 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 respiračného útlmu a sedácie. Preto sa dôrazne odporúča informovať pacientov a ich opatrovateľov o týchto príznakoch (pozri časť 4.5).

Porucha pečene alebo obličiek

Opatrnosť je nutná aj pri podávaní oxykodónu/naloxónu pacientom s miernym poškodením pečene alebo obličiek. Obzvlášť starostlivé sledovanie je nutné u pacientov so závažným poškodením obličiek.

Diarea

Výskyt hnačiek sa môže považovať za možný dôsledok naloxónu.

Dlhodobá liečba

U pacientov dlhodobo liečených opioidmi môže prechod na oxykodón/naloxón spočiatku vyvolať abstinenčné príznaky. Takíto pacienti vyžadujú zvýšenú pozornosť.

Oxycodone/Naloxone Sandoz 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 oxykodónu/naloxónu môže viesť k fyzickej závislosti. Okamžité prerušenie liečby sa môže prejavovať abstinenčnými príznakmi. Pokiaľ liečba oxykodónom/naloxónom už nie je potrebná, je nutné znižovať denné dávky lieku postupne, aby sa predišlo výskytu abstinenčného syndrómu (pozri časť 4.2).

Psychická závislosť (návyk)

Existuje potenciálne riziko vzniku psychickej závislosti (návyku) od opioidných analgetík, vrátane oxykodónu/naloxónu. Oxykodón/naloxón sa musí používať so zvýšenou opatrnosťou u pacientov s predchádzajúcou závislosťou od alkoholu a drog v anamnéze. Samotný oxykodón má podobný profil zneužitia ako ostatné silné agonistické opioidy.

5 mg/2,5 mg:

Aby sa nenarušilo predĺžené uvoľňovanie, tablety sa nesmú deliť, rozlomiť, rozžuť alebo rozdrviť. Prelomenie, rozžutie alebo rozdrvenie tablety s predĺžením uvoľňovaním pred prehltnutím spôsobí rýchlejšie uvoľnenie liečiv a absorpciu možnej fatálnej dávky oxykodónu (pozri časť 4.9).

10 mg/5 mg; 20 mg/10 mg; 40 mg/20 mg:

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky. Avšak, aby sa nenarušilo predĺžené uvoľňovanie, tablety sa nesmú ďalej rozlomiť, rozžuť alebo rozdrviť. Prelomenie, rozžutie alebo rozdrvenie tablety s predĺžením uvoľňovaním pred prehltnutím spôsobí rýchlejšie uvoľnenie liečiv a absorpciu možnej fatálnej dávky oxykodónu (pozri časť 4.9).

Prázdna matrica (tablety s predĺženým uvoľňovaním) je viditeľná v stolici.

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

Alkohol

Súbežné používanie alkoholu a Oxycodonu/Naloxonu Sandoz môže zvýšiť nežiaduce účinky Oxycodonu/Naloxonu Sandoz. Súbežnému používaniu sa treba vyhnúť.

Pediatrická populácia

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o bezpečnosti a účinku oxykodónu/naloxónu u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov. Z tohto dôvodu sa užívanie lieku u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neodporúča.

Nádorové ochorenie

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

Chirurgický zákrok

Užívanie oxykodónu/naloxónu predoperačne alebo prvých 12-24 hodín po operácii sa neodporúča. Presné načasovanie začiatku pooperačnej liečby oxykodónom/naloxónom je založené na posúdení rizík a prospechu každého jednotlivého pacienta a závisí od typu a rozsahu chirurgického zákroku, zvolenej anestézie, ďalšej súbežnej medikácie a individuálneho stavu pacienta.

Zneužitie lieku

Je nutné zabrániť akémukoľvek zneužitiu Oxycodonu/Naloxonu Sandoz drogovými závislými osobami.

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

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

Endokrinný systém

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

Upozornenie týkajúce sa dopingovej kontroly

Športovci si musia uvedomiť, že tento liek môže spôsobiť pozitívny výsledok pri dopingových kontrolách. Užívanie Oxycodonu/Naloxonu Sandoz ako doping môže spôsobiť zdravotné riziká.

Oxycodone/Naloxone Sandoz obsahuje sodík

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Sedatíva, ako sú benzodiazepíny alebo podobné lieky:

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

Účinné látky, ktoré tlmia CNS, zahŕňajú, ale nie sú obmedzené na: iné opioidy, gabapentinoïdy, ako je pregabalín, anxiolytiká, hypnotiká, sedatíva (vrátane benzodiazepínov), antidepresíva, antipsychotiká, antihistaminiká a antiemetiká.

Alkohol môže zosilniť farmakodynamické účinky Oxycodonu/Naloxonu Sandoz; súbežnému používaniu sa treba vyhýbať.

Súbežné podávanie oxykodónu a sérotonínových liečiv, ako sú selektívne inhibitory spätného vychytávania sérotonínu (selective serotonin re-uptake inhibitor, SSRI) alebo inhibitory spätného vychytávania sérotonínu a 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. nauzea, vracanie, hnačka). Pri užívaní oxykodónu je potrebná opatrnosť. U pacientov, ktorí užívajú tieto lieky, bude možno potrebné zníženie dávky.

Pri súbežnom použití oxykodónu a kumarínových koagulancií sa u jednotlivcov pozorovali klinicky významné zmeny v medzinárodnom normalizovanom pomere (INR alebo výsledok Quickovho testu) v oboch smeroch.

Oxykodón sa primárne metabolizuje CYP3A4 dráhami a čiastočne dráhami CYP2D6 (pozri časť 5.2). Aktivity týchto metabolických dráh môžu byť buď inhibované alebo vyvolané rôznymi súbežne podávanými liekmi alebo zložkami potravín. Z týchto dôvodov správna dávka Oxycodonu/Naloxonu Sandoz sa musí stanoviť zodpovedne.

CYP3A4 inhibítory, ako sú napr. makrolidové antibiotiká (napr. klaritromycín, erytromycín, telitromycín), azolové antimykotické látky (napr. ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, posakonazol),

inhibitory proteázy (napr. ritonavir, indinavir, nelfinavir, sachinavir), cimetidín a grapefruitový džús môžu znížiť klírens oxykodónu, čo môže viesť k zvýšeniu plazmatickej koncentrácie oxykodónu. V takomto prípade môže byť potrebná redukcia dávky Oxycodonu/Naloxonu Sandoz a následná retitrácia (stanovenie novej správnej dávky).

CYP3A4 induktory, 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 pri podávaní a následné stanovenie novej dávky lieku (titrácia), aby sa dosiahla adekvátne kontrola bolesti.

Teoreticky lieky, ktoré inhibujú 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.

In vitro štúdie metabolizmu 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 v terapeutických koncentráciách je minimálna.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o užívaní oxykodónu/naloxónu u gravidných žien a pri pôrode. Obmedzené klinické údaje o užívaní oxykodónu počas gravidity u ľudí neprinášajú dôkaz o zvýšení rizika vrodených chýb. Existuje len nedostatočné množstvo klinických údajov o použití naloxónu v tehotenstve. Avšak, systémová expozícia žien naloxónu po použití Oxycodonu/Naloxonu Sandoz je pomerne nízka (pozri časť 5.2).

Oxykodón aj naloxón prechádzajú do placenty. Neuskutočnili sa žiadne štúdie na zvieratách s podávaním kombinácie oxykodónu a naloxónu (pozri časť 5.3). Štúdie na zvieratách, pri ktorých sa podávali oxykodón a naloxón ako samostatné liečivá, 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.

Oxycodone/Naloxone Sandoz sa môže používať počas gravidity len v prípade, ak prospech 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 lieku Oxycodonu/Naloxonu Sandoz sú systémové hladiny naloxónu veľmi nízke (pozri časť 5.2).

Nedá sa však vylúčiť riziko pre dojča, hlavne pri opakovanom užívaní Oxycodonu/Naloxonu Sandoz dojčiacou matkou.

Dojčenie sa má prerušiť počas liečby Oxycodonom/Naloxonom Sandoz.

Fertilita

Neexistujú žiadne údaje týkajúce sa fertility.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Oxykodón/naloxón má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Platí to hlavne na začiatku liečby Oxycodonom/Naloxonom Sandoz, po zvýšení dávky alebo pri rotácii lieku a ak sa Oxycodone/Naloxone Sandoz kombinuje s inými depresantami CNS. Pacientov stabilizovaných na

špecifickej dávke nie je nutné obmedzovať. Preto by sa pacienti mali poradiť so svojim ošetrojúcim lekárom, či môžu viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Pacienti liečení Oxycodonom/Naloxonom Sandoz, 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 aj časti 4.4 a 4.5).

4.8 Nežiaduce účinky

Nasledujúce frekvencie sú základom pre posúdenie 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 každej skupine frekvencií sú nežiaduce účinky zoradené podľa klesajúcej závažnosti.

Nežiaduce účinky v liečbe bolesti

Trieda orgánových systémov MedDRA	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Poruchy imunitného systému		hypersenzitivita		
Poruchy metabolizmu a výživy	znížená chuť do jedla až strata chuti do jedla			
Psychické poruchy	nespavosť	abnormálne myslenie, úzkosť, zmätenosť, depresia, znížené libido, nervozita, nepokoj	závislosť na lieku	euforická nálada, halucinácie, nočné mory, agresia
Poruchy nervového systému	závraty, bolesť hlavy, ospalosť	kŕče ¹ , poruchy pozornosti, porucha chuti, poruchy reči, synkopa, tremor, letargia		parestézia, sedácia, syndróm spánkového apnoe
Poruchy oka		poruchy videnia		
Poruchy ucha a labyrintu	vertigo			
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		angína pectoris ² , búšenie srdca	tachykardia	

Trieda orgánových systémov MedDRA	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Poruchy ciev	návaly horúčavy	zníženie krvného tlaku, zvýšenie krvného tlaku		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		dýchavičnosť, rinorea, kašeľ	zívanie	respiračná depresia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	bolesť brucha, zápcha, hnačka, sucho v ústach, dyspepsia, vracanie, nauzea, plynatosť	brušná distenzia	ochorenie zubov	grganie
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, šklbanie vo svaloch, myalgia		
Poruchy obličiek a močových ciest		časté nutkanie na močenie		zadržiavanie moču
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov				erektilná dysfunkcia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	asténia, únava	abstinenčný syndróm, bolesť v hrudníku, 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

U liečiva oxykodónium-chloridu sú známe nasledujúce ďalšie nežiaduce účinky:

Vzhľadom k svojim farmakologickým vlastnostiam môže oxykodónium-chlorid spôsobiť respiračnú depresiu, miózu, bronchiálne spazmy a spazmy hladkého svalstva a môže potlačiť kašľový reflex.

Trieda orgánových systémov MedDRA	Časté	Menej časté	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 (nepokoj), poruchy vnímania reality (napr. derealizácia)		
Poruchy nervového systému		poruchy koncentrácie, migréna, hypertónia, mimovoľné svalové kontrakcie, hypestézia, abnormálna koordinácia		zvýšené vnímanie bolesti
Poruchy ucha a labyrintu		poruchy sluchu		
Poruchy ciev		vazodilatácia		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		dysfónia		
Poruchy gastrointestinálneho traktu	čkanie	dysfágia, ileus, tvorba vredov v ústach, stomatitída	meléna, krvácanie ďasien	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		hypogonádizmus		amenorea
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		opuch, tolerancia na liek		abstinenčný syndróm u novorodencov

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

Príznaky intoxikácie

Podľa anamnézy pacienta sa predávkovanie pacienta oxykodónom/naloxónom 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 apatie, hypotónia, bradykardia a hypotenzia. V závažnejších prípadoch sa môže vyskytnúť kóma, nekardiogénny pľúcny edém a obehové zlyhanie so smrteľnými následkami.

Príznaky predávkovania samotným naloxónom sú nepravdepodobné.

Liečba intoxikácie

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

Klinické príznaky 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 % chloridu sodného alebo 5 % dextrózy (0,004 mg/ml naloxónu). Infúzia sa má podávať v pomere ku skôr podaným bolusovým dávkam a podľa reakcie pacienta.

Nutné je zvážiť výplach žalúdka.

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Analgetiká; opioidné analgetiká; prírodné opiové alkaloidy, ATC kód: N02AA55

Mechanizmus účinku

Oxykodón a naloxón majú afinitu ku kappa, mí a delta receptorom opiátov v mozgu, v mieche a v periférnych orgánoch (napr. črevo). Oxykodón pôsobí ako agonista opioidného receptoru na týchto receptoroch a zmiernuje bolesť naviazaním sa na endogénne opioidné receptory v CNS. Naopak, naloxón je čistý antagonist pôsobiaci na všetky typy opioidných receptorov.

Farmakodynamické účinky

Z dôvodu výrazného first-pass metabolizmu je biologická dostupnosť naloxónu po perorálnom podaní < 3 %, a preto je klinicky relevantný systémový účinok nepravdepodobný. Kvôli lokálnemu konkurenčnému antagonizmu opioidným receptorom sprostredkovaného oxykodónového účinku naloxónom v čreve, naloxón znižuje poruchu funkcie vyprázdňovania čreva typickú pre liečbu opioidmi.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Pre účinok opioidov na endokrinný systém pozri časť 4.4.

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

Analgézia

Dvanásťtýždňová paralelná skupinová dvojito zaslepená štúdia uskutočnená u 322 pacientov trpiacich zápchou spôsobenou opioidmi preukázala, že pacienti liečení kombináciou oxykodónium-chloridu a naloxónium-chloridu mali v poslednom týždni liečby priemerne o jednu spontánnu stolicu (bez laxatív) viac v porovnaní s pacientmi, ktorí pokračovali v užívaní podobných dávok tabliet oxykodónium-chloridu s predĺženým uvoľňovaním ($p < 0,0001$). V skupine pacientov liečených oxykodónom a naloxónom bolo užívanie laxatív počas prvých štyroch týždňov liečby 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 80 mg/40 mg v porovnaní s pacientmi liečenými len oxykodónium-chloridom v rovnakých dávkach.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Oxykodónium-chlorid

Absorpcia

Oxykodón má pri perorálnom podávaní vysokú absolútnu biologickú dostupnosť až 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 pomocou systému 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 pri perorálnom podávaní 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 lieku 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 naloxónium-glukuronid, 6 β -naloxol a jeho glukuronidy.

Kombinácia oxykodónium-chloridu/naloxónium-chloridu (Oxycodone/Naloxone Sandoz)

Farmakokinetické/farmakodynamické súvislosti

Farmakokinetické vlastnosti oxykodónu z Oxycodonu/Naloxonu Sandoz sú ekvivalentné vlastnostiam oxykodónium-chloridu s predĺženým uvoľňovaním podávané spolu s tabletami naloxónium-chloridu s predĺženým uvoľňovaním.

Všetky sily Oxycodonu/Naloxonu Sandoz sú zameniteľné.

Po perorálnom podaní oxykodónium-chloridu/naloxónium-chloridu zdravým jedincom 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 počas pôstu. Bolo to hodnotené ako klinicky irelevantné, a preto je možné užívať Oxycodone/Naloxone Sandoz s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 4.2).

In vitro štúdie metabolizmu preukázali, že výskyt klinicky relevantných interakcií týkajúcich sa oxykodónium-chloridu/naloxónium-chloridu je nepravdepodobný.

Starší pacienti

Oxykodón

U starších pacientov v porovnaní s mladšími dobrovoľníkmi sa hodnota AUC_{τ} oxykodónu zvýšila v priemere na 118 % (90 % IS: 103, 135). Hodnota C_{\max} oxykodónu sa zvýšila v priemere na 114 % (90 % IS: 102, 127). Hodnota C_{\min} 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 poruchou funkcie pečene

Oxykodón

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

Naloxón

U pacientov s miernym, stredne závažným a závažným poškodením pečene sa hodnota AUC_{τ} naloxónu zvýšila v priemere na 411 % (90 % IS: 152, 1112), 11518 % (90 % IS: 4259, 31149) a 10 666 % (90 % IS: 3 944, 28 847) v uvedenom poradí, v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. Hodnota C_{\max} naloxónu sa u pacientov s miernym, stredne závažným a závažným poškodením pečene 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 uvedenom poradí, v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. Vzhľadom k nedostatočnému množstvu údajov sa $t_{1/2Z}$ a odpovedajúci AUC_{INF} naloxónu nestanovovali. Porovnanie biologickej dostupnosti naloxónu bolo preto založené na hodnotách AUC_{τ} .

Naloxón-3-glukuronid

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

94 % (90 % IS: 49, 139) u pacientov so závažným poškodením pečene v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Oxykodón

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

Naloxón

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

Naloxón-3-glukuronid

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

Zneužitie

Aby sa zamedzilo narušeniu vlastností predĺženého uvoľňovania, nesmie sa Oxycodone/Naloxone Sandoz drviť, lámať na kúsky ani žuvať, pretože to vedie k rýchlejšiemu uvoľňovaniu liečiv.

10 mg/5 mg; 20 mg/10 mg; 40 mg/20 mg;

Tablety sa môžu rozdeliť na rovnaké dávky.

Navyše naloxón, ak je podaný intranazálne, má pomalšiu eliminačnú rýchlosť. Obe tieto vlastnosti znamenajú, že zneužitie Oxycodonu/Naloxonu Sandoz nebude mať zamýšľaný účinok. U potkanov závislých od oxykodónu viedlo intravenózne podanie oxykodónium-chloridu/naloxónium-chloridu v pomere 2:1 k abstinenčným príznakom.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Nie sú k dispozícii žiadne údaje zo štúdií reprodukčnej toxicity kombinácie oxykodónu a naloxónu. Štúdie vykonané na jednotlivých zložkách preukázali, že oxykodón v dávkach do 8 mg/kg telesnej hmotnosti nemal vplyv na plodnosť a na raný embryonálny vývoj 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. Avšak u králikov, ak sa použilo štatistické hodnotenie jednotlivých plodov, bol pozorovaný nárast vývojových zmien súvisiaci s výškou dávky (zvýšený výskyt 27 presakrálnych stavcov, nadbytočných párov 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 brezivých zvierat. Štúdia prenatalného a postnatalného vývoja potkanov F1 preukázala, že telesná hmotnosť potkanov, ktorým

bola podávaná denná dávka 6 mg/kg, bola nižšia v porovnaní s telesnou hmotnosťou kontrolnej skupiny pri dávkach znižujúcich hmotnosť matky a príjem potravy (NOAEL 2 mg/kg telesnej hmotnosti). Nezistil sa žiadny účinok ani na fyzické, reflexologické a zmyslové vývojové parametre ani na ukazovatele správania a reprodukcie. Štandardné štúdie perorálnej reprodukčnej toxicity naloxónu preukázali, že vysoké perorálne dávky naloxónu neboli teratogénne a/alebo embryo/fetotoxické a nemajú nepriaznivý vplyv na perinatálny a postnatálny vývoj. Naloxón vo veľmi vysokých dávkach (800 mg/kg/deň), ktoré vyvolali u samíc potkanov významnú toxicitu (napr. zníženie telesnej hmotnosti, kŕče), spôsobil zvýšenú úmrtnosť mláďat v období ihneď po pôrode. Avšak, v prežívaní mláďat, neboli pozorované žiadne účinky na vývoj alebo správanie.

Neuskutočnili sa žiadne dlhodobé štúdie karcinogenity pri podávaní kombinácie oxykodónu/naloxónu ani samotného oxykodónu. U naloxónu sa uskutočnila 24-mesačná štúdia perorálnej karcinogenity u potkanov za použitia dávok do 100 mg/kg/deň. Výsledky poukázali na nekarcinogenitu naloxónu za týchto podmienok.

Oxykodón a naloxón ako samostatné látky v *in vitro* štúdiách vykazujú klastogénny potenciál. Žiadne podobné účinky však v štúdiách *in vivo* neboli zistené, a to ani pri toxických dávkach. Výsledky naznačujú, že mutagénne riziko oxykodónu/naloxónu 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
oxid kremičitý, koloidný bezvodý
celulóza, mikrokryštalická
stearát horečnatý

Obal tablety:

5 mg/2,5 mg; 20 mg/10 mg
polyvinylalkohol
oxid titaničitý (E171)
makrogol 3350
mastenec

10 mg/5 mg; 40 mg/20 mg
polyvinylalkohol
oxid titaničitý (E171)
makrogol 3350
mastenec
oxid železitý, červený (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Čas použiteľnosti po prvom otvorení fľaše: 3 mesiace.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Blister:

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Fľaše:

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister:

Al/PVC/PE/PVDC pretlačovací blister bezpečný pre deti s perforáciou umožňujúcou oddelenie jednotlivej dávky.

Al/PVC/PE/PVDC odlupovací blister bezpečný pre deti s perforáciou umožňujúcou oddelenie jednotlivej dávky.

Al/PVC/PE/PVDC blister bezpečný pre deti.

Fľaše:

HDPE fľaše s poistným skrutkovacím PP uzáverom bezpečným pre deti.

Veľkosti balenia:

Blister umožňujúci oddelenie jednotlivej dávky: 10 x 1 (nemocničné balenie), 14 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 98 x 1, 100 x 1 tabliet s predĺženým uvoľňovaním.

Blister: 28, 56 a 84 tabliet s predĺženým uvoľňovaním.

Fľaše: 50 a 100 tabliet s predĺženým uvoľňovaním.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

Verovškova 57

1000 Ljubljana

Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

65/0021/16-S

65/0022/16-S

65/0023/16-S

65/0024/16-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 18. januára 2016

Dátum posledného predĺženia registrácie: 25. septembra 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2022