

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

OxyNal 80 mg/40 mg  
tablety s predĺženým uvoľňovaním

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 80 mg oxykodónium-chloridu (čo zodpovedá 72 mg oxykodónu) a 40 mg naloxónium-chloridu (ako 43,6 mg dihydrátu naloxónium-chloridu, čo zodpovedá 36 mg naloxónu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta s predĺženým uvoľňovaním

Červené, podlhovasté, bikonvexné filmom obalené tablety s deliacou ryhou na oboch stranách, s dĺžkou 16 mm, šírkou 7,5 mm a výškou 4,6 - 5,6 mm.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Silná bolesť, ktorá sa dá primerane zvládnuť len pomocou opioidných analgetík. Opioidný antagonistu naloxón sa pridáva, aby pôsobil proti zápche spôsobenej opioidom tým, že blokuje pôsobenie oxykodónu na opioidných receptoroch lokalizovaných v črevách.

OxyNal je indikovaný u dospelých.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

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

Dávkovanie sa má upraviť podľa intenzity bolesti a citlivosti každého jednotlivého pacienta. Ak lekár nepredpíše inak, OxyNal sa má podávať nasledovne:

##### Dospelí

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

Nižšie dostupné sily lieku sú určené na titráciu dávky na začiatku liečby opioidmi a na individuálne nastavenie dávky.

Pacienti, ktorí už dostávajú opioidy, môžu začať s vyššími dávkami oxykodónium-chloridu/naloxónium-chloridu v závislosti od ich predchádzajúcich skúseností s opioidmi.

Maximálna denná dávka je 160 mg oxykodónium-chloridu a 80 mg naloxónium-chloridu. Maximálna denná dávka je vyhradená pre pacientov, ktorí už boli udržiavaní na stabilnej dennej dávke a ktorí potrebujú zvýšiť dávku. Osobitnú pozornosť je potrebné venovať pacientom so zníženou funkciou obličiek a pacientom s miernou poruchou funkcie pečene, ak sa rozhoduje o zvýšení dávky. U pacientov vyžadujúcich vyššie dávky je potrebné zväziť podávanie dodatočného oxykodónium-chloridu s predĺženým uvoľňovaním v rovnakých časových intervaloch, pričom je nutné vziať do úvahy maximálnu dennú dávku 400 mg oxykodónium-chloridu s predĺženým uvoľňovaním. V prípade doplnujúceho dávkovania oxykodónium-chloridu môže dôjsť k narušeniu prospešného účinku naloxónium-chloridu na funkciu čriev.

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

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

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

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

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

### Osobitné skupiny pacientov

#### Starší pacienti

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

#### Porucha funkcie obličiek

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

#### Porucha funkcie pečene

Klinické skúšania preukázali, že u pacientov s poruchou funkcie pečene sa plazmatické koncentrácie oxykodónu aj naloxónu zvyšujú. Koncentrácie naloxónu sú ovplyvnené vo väčšej miere ako koncentrácie oxykodónu (pozri časť 5.2). Klinický význam relatívne vysokej expozície naloxónu u pacientov s poruchou funkcie pečene nie je jasný. Pri podávaní OxyNalu 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 OxyNalu kontraindikované (pozri časť 4.3).

### Pediatrická populácia

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

### Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

OxyNal sa užíva v určených dávkach dvakrát denne podľa pevne stanoveného časového rozvrhu.

Tablety s predĺženým uvoľňovaním sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla a zapíjajú sa dostatočným množstvom tekutiny. OxyNal sa môže rozdeliť na rovnaké dávky, avšak nesmie sa lámať, žuvať ani drviť (pozri časť 4.4).

### Ciele liečby a jej prerušenie

Pred začatím liečby OxyNalom sa má spolu s pacientom dohodnúť liečebná stratégia, vrátane trvania liečby a cieľov liečby, a plán ukončenia liečby v súlade s usmerneniami na liečbu bolesti. Počas liečby má byť častý kontakt medzi lekárom a pacientom, aby sa zhodnotila potreba pokračovania liečby, zvažilo jej prerušenie a v prípade potreby upravilo dávkovanie. Ak pacient už nepotrebuje liečbu oxykodónom, odporúča sa postupne znižovať dávku, aby sa predišlo abstinenčným príznakom. Pri absencii adekvátnej kontroly bolesti sa má zväžiť možnosť hyperalgézie, tolerance a progresie základného ochorenia (pozri časť 4.4).

### Trvanie liečby

Oxykodónium-chlorid/naloxónium-chlorid sa nemá podávať dlhšie, ako je to nevyhnutne potrebné.

## **4.3 Kontraindikácie**

- precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,
- závažný útlm dýchania s hypoxiou a/alebo zvýšenou koncentráciou oxidu uhličitého v krvi (hyperkapnia),
- závažná chronická obštrukčná choroba 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**

Je potrebná zvýšená opatrnosť pri podávaní týchto tabliet pacientom:

- so závažnou poruchou dýchacích funkcií
- so spánkovým apnoe
- súbežne 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 alebo syndrómom po vysadení lieku (pozri nižšie)
- s psychickou závislosťou (adikciou), s potenciálom k zneužívaniu a s anamnézou zneužívania návykových látok a/alebo alkoholu (pozri nižšie)
- starším alebo oslabeným pacientom
- s úrazom hlavy, intrakraniálnymi léziami alebo zvýšeným intrakraniálnym tlakom, so zníženou úrovňou vedomia nejasného pôvodu
- s epileptickou poruchou alebo predispozíciou ku kŕčom
- 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

Hlavným rizikom účinku nadmerného užívania opioidov je respiračná depresia.

#### *Poruchy dýchania súvisiace so spánkom*

Opioidy môžu spôsobiť poruchy dýchania súvisiace so spánkom, vrátane centrálného spánkového apnoe (CSA) a hypoxémie spojenej so spánkom. Použitie opioidov zvyšuje riziko CSA v závislosti od dávky. U pacientov s CSA zväzťe zníženie celkovej dávky opioidov.

#### *Riziko vyplývajúce zo súbežného užívania sedatív, ako sú benzodiazepíny alebo podobné látky*

Súbežné užívanie opioidov, vrátane oxykodónium-chloridu a sedatív, ako sú benzodiazepíny alebo podobné látky, môže viesť k sedácii, respiračnému útlmu, kóme a úmrtiu. Vzhľadom na tieto riziká má byť súbežné predpisovanie s týmito sedatívami vyhradené pre pacientov, v prípade ktorých nie sú k dispozícii alternatívne možnosti liečby. Ak sa rozhodne o predpísaní oxykodónu/naloxónu 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. V tejto súvislosti sa dôrazne odporúča informovať pacientov a ich opatrovateľov o týchto príznakoch (pozri časť 4.5).

#### Inhibítory monoaminoxidázy (IMAO)

Oxykodón/naloxón sa musí podávať s opatnosťou pacientom, ktorí užívajú IMAO alebo užívali IMAO v priebehu predchádzajúcich dvoch týždňov.

#### Porucha funkcie pečene alebo obličiek

Opatnosť je nutná aj pri podávaní oxykodónu/naloxónu pacientom s miernou poruchou funkcie pečene alebo obličiek. Obzvlášť starostlivé sledovanie je nutné u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek.

#### Hnačka

Hnačka sa môže považovať za možný účinok naloxónu.

OxyNal nie je vhodný na liečbu abstinenčných príznakov.

#### Porucha užívania opioidov (zneužívanie a závislosť)

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

Opakované užívanie OxyNalu môže viesť k poruche užívania opioidov (*opioid use disorder*, OUD). Vyššia dávka a dlhšie trvanie liečby opioidmi môže zvýšiť riziko vzniku OUD. Zneužívanie alebo úmyselné nesprávne použitie OxyNalu môže viesť k predávkovaniu a/alebo smrti. Riziko vzniku OUD je zvýšené u pacientov s osobnou alebo rodinnou anamnézou (rodičia alebo súrodenci) s poruchami užívania návykových látok (vrátane porúch spojených 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 OxyNalom a počas liečby sa majú s pacientom dohodnúť ciele liečby a plán ukončenia liečby (pozri časť 4.2).

Pred a počas liečby má byť pacient informovaný aj o rizikách a príznakoch OUD. Ak sa tieto príznaky vyskytnú, pacientom treba odporučiť, aby kontaktovali svojho lekára.

Pacienti si budú vyžadovať sledovanie príznakov správania pri vyhľadávaní lieku (napr. príliš skoré požiadavky na doplnenie). To zahŕňa prehľad súbežne podávaných opioidov a psychoaktívnych látok (ako sú benzodiazepíny). U pacientov s prejavmi a príznakmi OUD sa má zvážiť konzultácia so špecialistom v oblasti liečby závislosti.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky. Aby sa však nenarušil charakter predĺženého uvoľňovania tabliet s predĺženým uvoľňovaním, tablety s predĺženým uvoľňovaním sa nesmú lámať, žuvať ani drviť. Rozlomenie, žuvanie alebo drvenie tabliet s predĺženým uvoľňovaním na účely užívania vedie k rýchlejšiemu uvoľňovaniu liečiv a absorpcii potenciálne smrteľnej dávky oxykodónu (pozri časť 4.9).

#### Pediatrická populácia

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o bezpečnosti a účinnosti s oxykodónom/naloxónom u detí a dospelých vo veku do 18 rokov. Z tohto dôvodu sa užívanie lieku u detí a dospelých do 18 rokov neodporúča.

#### Alkohol

Súbežné užívanie alkoholu s oxykodónom/naloxónom môže zvýšiť nežiaduce účinky oxykodónu/naloxónu; súbežnému užívaniu sa má vyhýbať.

#### Nádorové ochorenie

Neexistujú klinické skúsenosti u pacientov s nádorom v spojení s peritoneálnou karcinomatózou alebo subokluzívnym syndrómom v pokročilých štádiách nádorového ochorenia tráviaceho traktu alebo panvy. Užívanie oxykodónu/naloxónu sa preto u takýchto pacientov neodporúča.

#### Chirurgický výkon

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

#### Zneužitie lieku

Je nutné zabrániť akémukoľvek zneužitiu oxykodónu/naloxónu drogovými závislými osobami.

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

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

Opioidy ako oxykodón môžu ovplyvniť osi hypotalamus-hypofýza-nadobličky alebo hypotalamus-hypofýza-gonády. Niektoré zmeny, ktoré možno pozorovať, zahŕňajú zvýšenie sérového prolaktínu a zníženie hladiny kortizolu a testosterónu v plazme. V dôsledku týchto hormonálnych zmien môžu byť viditeľné klinické príznaky.

U pacientov dlhodobo liečených opioidmi môže prechod na oxykodón/naloxón spočiatku vyvolať abstinenčné príznaky alebo hnačku.

Hyperalgiezia, ktorá nebude reagovať na ďalšie zvýšenie dávky oxykodónu, sa môže vyskytnúť najmä pri vysokých dávkach. Môže byť potrebné zníženie dávky oxykodónu alebo zmena opioidu.

#### Poruchy pečene a žlčových ciest

Oxykodón môže spôsobiť dysfunkciu a spazmus Oddiho zvierača, čím sa zvyšuje riziko príznakov týkajúcich sa žlčových ciest a pankreatitídy. Oxykodón/naloxón sa má preto podávať opatrne u pacientov s pankreatitídou a ochoreniami žlčových ciest.

#### Upozornenie týkajúce sa dopingovej kontroly

Športovci si musia byť vedomí toho, že užitie tohto lieku môže spôsobiť pozitívny výsledok na antidopingových testoch. Použitie OxyNalu ako dopingovej látky môže spôsobiť ohrozenie zdravia.

#### Sodík

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

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

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

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

Oxykodón/naloxón sa musí podávať s opatrnosťou pacientom, ktorí užívajú IMAO alebo ich užívali počas uplynulých 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 spôsobiť sérotonínovú toxicitu.

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

Súbežné podávanie oxykodónu s anticholinergikami alebo liekmi s anticholinergickou aktivitou (ako sú napr. tricyklické antidepresíva, antipsychotiká, svalové relaxanciá, antiparkinsoniká) môže viesť k zvýšeným anticholinergickým nežiaducim účinkom.

Alkohol môže zosilňovať farmakodynamické účinky oxykodónu/naloxónu; má sa vyhnúť súbežnému užívaniu.

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

Oxykodón sa primárne metabolizuje prostredníctvom CYP3A4 a čiastočne prostredníctvom CYP2D6 (pozri časť 5.2). Aktivity týchto metabolických dráh môžu byť buď inhibované alebo indukované rôznymi súbežne podávanými liekmi alebo zložkami potravín. Môže byť potrebné príslušne upraviť dávky oxykodónu/naloxónu.

Inhibítory CYP3A4, ako sú napr. makrolidové antibiotiká (napr. klaritromycín, erytromycín, telitromycín), azolové antimykotiká (napr. ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol,

posakonazol), inhibítory proteázy (napr. ritonavir, indinavir, nelfinavir, sakvinavir), cimetidín a grapefruitová šťava môžu znížiť klírens oxykodónu, čo môže viesť k zvýšeniu plazmatickej koncentrácie oxykodónu. Preto môže byť potrebné príslušne upraviť dávku oxykodónu/naloxónu a následne vykonať retitraciu.

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

Liečivá, ktoré inhibujú aktivitu CYP2D6, ako sú paroxetín, fluoxetín a chinidín, môžu teoreticky spôsobiť pokles klírensu oxykodónu, čo môže viesť k zvýšeniu plazmatických koncentrácií oxykodónu. Súbežné podávanie s CYP2D6 inhibítormi má nevýznamný účinok na elimináciu oxykodónu a nemá ani žiaden vplyv na farmakodynamické účinky oxykodónu. Štúdie metabolizmu *in vitro* naznačujú, že medzi oxykodónom a naloxónom nemožno predpokladať klinicky relevantné interakcie. Pravdepodobnosť klinicky významných interakcií medzi paracetamolom, kyselinou acetylsalicylovou alebo naltrexónom a kombináciou oxykodónu s naloxónom v terapeutických koncentráciách je minimálna.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o užívaní oxykodónu/naloxónu u gravidných žien a pri pôrode. Obmedzené údaje o užívaní oxykodónu počas gravidity u ľudí neprinášajú dôkaz o zvýšení rizika vrodených chýb. Existuje len obmedzené množstvo klinických údajov o použití naloxónu v tehotenstve. Systémová expozícia naloxónu u žien po užití oxykodónu/naloxónu je pomerne nízka (pozri časť 5.2). Oxykodón aj naloxón prechádzajú do placenty. Neuskutočnili sa žiadne štúdie na zvieratách s podávaním kombinácie oxykodónu a naloxónu (pozri časť 5.3). Štúdie na zvieratách, pri ktorých sa podávali oxykodón a naloxón samostatne, nepreukázali žiadne teratogénne ani embryotoxické účinky.

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

Oxykodón/naloxón sa má užívať počas tehotenstva len vtedy, ak prínos preváži možné riziká pre nenarodené dieťa alebo novorodenca.

##### Dojčenie

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

Nedá sa však vylúčiť riziko pre dojča, hlavne pri opakovanom užívaní dávok oxykodónu/naloxónu dojčiacou matkou.

Počas liečby oxykodónom/naloxónom sa má dojčenie ukončiť.

##### Fertilita

Neexistujú žiadne údaje týkajúce sa fertility.

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Oxykodón/naloxón má stredne silný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Je to pravdepodobnejšie najmä na začiatku liečby, po zvýšení dávky, pri zámene lieku alebo ak sa oxykodón/naloxón kombinujú s inými liekmi tlmiacimi CNS. Pacientov, stabilizovaných

na špecifickej dávke, nie je nutné obmedzovať. Pacienti sa však musia poradiť so svojim ošetrojúcim lekárom, či smú viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

Nasledovné frekvencie sú základom na zhodnotenie nežiaducich účinkov:

Veľmi časté	( $\geq 1/10$ )
Časté	( $\geq 1/100$ až $< 1/10$ )
Menej časté	( $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$ )
Zriedkavé	( $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$ )
Veľmi zriedkavé	( $< 1/10\ 000$ )
Neznáme	(nedá sa odhadnúť z dostupných údajov)

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

##### Poruchy imunitného systému

Menej časté: hypersenzitivita

##### Poruchy metabolizmu a výživy

Časté: znížená chuť do jedla až strata chuti do jedla

##### Psychické poruchy

Časté: nespavosť

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

Zriedkavé: závislosť od lieku

Neznáme: euforická nálada, halucinácie, nočné mory, agresivita

##### Poruchy nervového systému

Časté: závraty, bolesť hlavy, ospalosť

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

Neznáme: parestézia, sedácia, syndróm spánkového apnoe (pozri časť 4.4)

##### Poruchy oka

Menej časté: poruchy videnia

##### Poruchy ucha a labyrintu

Časté: vertigo

##### Poruchy srdca a srdcovej činnosti

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

Zriedkavé: tachykardia

##### Poruchy ciev

Časté: návaly horúčavy

Menej časté: zníženie krvného tlaku, zvýšenie krvného tlaku

##### Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Menej časté: dýchavičnosť, nádcha, kašeľ

Zriedkavé: zívanie

Neznáme: respiračná depresia

##### Poruchy gastrointestinálneho traktu



Časté: bolesť brucha, zápcha, hnačka, sucho v ústach, dyspepsia, vracanie, nevoľnosť, plynatosť  
Menej časté: brušná distenzia  
Zriedkavé: ochorenie zubov  
Neznáme: grganie

Poruchy pečene a žlčových ciest

Menej časté: zvýšenie hodnôt pečeňových enzýmov, žlčová kolika

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Časté: svrbenie, kožné reakcie, hyperhidróza

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Menej časté: svalové spazmy, svalové zášklby, myalgia

Poruchy obličiek a močových ciest

Menej časté: časté nutkanie na močenie

Neznáme: zadržiavanie moču

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Neznáme: poruchy erekcie

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Časté: asténia, únava

Menej časté: bolesť na hrudi, triaška, abstinčný syndróm, nevoľnosť, bolesť, periférny edém, smäd

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Menej časté: zníženie hmotnosti

Zriedkavé: zvýšenie hmotnosti

Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu

Menej časté: zranenia v dôsledku nehody

**Pre liečivo oxykodónium-chlorid sú známe nasledovné ďalšie nežiaduce účinky:**

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

Infekcie a nákazy

Zriedkavé: herpes simplex

Poruchy imunitného systému

Neznáme: anafylaktické reakcie

Poruchy metabolizmu a výživy

Menej časté: dehydratácia

Zriedkavé: zvýšená chuť do jedla

Psychické poruchy

Časté: zmena nálady a osobnosti, znížená aktivita, psychomotorická hyperaktivita

Menej časté: agitácia (nepokoj), poruchy vnímania reality (napr. derealizácia),

Poruchy nervového systému

Menej časté: porucha koncentrácie, migréna, hypertónia, mimovoľné svalové kontrakcie, hypoestézia, abnormálna koordinácia

Neznáme: hyperalgézia

#### Poruchy ucha a labyrintu

Menej časté: porucha sluchu

#### Poruchy ciev

Menej časté: vazodilatácia

#### Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Menej časté: dysfónia

Neznáme: syndróm centrálného spánkového apnoe

#### Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté: čkanie

Menej časté: dysfágia, ileus, tvorba vredov v ústach, stomatitída

Zriedkavé: meléna, krvácanie d'asien

Neznáme: zubný kaz

#### Poruchy pečene a žlčových ciest

Neznáme: cholestáza

#### Poruchy kože a podkožného tkaniva

Menej časté: suchá koža

Zriedkavé: urtikária

#### Poruchy obličiek a močových ciest

Časté: dyzúria

#### Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Menej časté: hypogonadizmus

Neznáme: amenorea

#### Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Menej časté: opuch, tolerancia na liek

Neznáme: novorodenecký abstinenčný syndróm

#### Opis vybraných nežiaducich reakcií

##### *Lieková závislosť*

Opakované užívanie OxyNalu 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 opioidmi (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**

#### Príznaky intoxikácie

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

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

Pri predávkovaní oxykodónom sa pozorovala toxická leukoencefalopatia.

Symptómy predávkovania samotným naloxónom sú nepravdepodobné.

#### Liečba intoxikácie

Abstinénčné príznaky kvôli predávkovaniu naloxónom sa majú liečiť symptomaticky v prostredí so starostlivým odborným dohľadom.

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

Zvážiť sa môže aj gastrická laváž.

V prípade potreby sa môžu použiť podporné opatrenia (umelá ventilácia, kyslík, vazopresory 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, treba zabezpečiť umelú ventiláciu. Musí sa zachovať metabolizmus tekutín a elektrolytov.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: analgetiká; opioidné analgetiká; prírodné ópiové alkaloidy  
ATC kód: N02AA55

#### Mechanizmus účinku

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

#### Farmakodynamické účinky

Z dôvodu výrazného first-pass metabolizmu je biologická dostupnosť naloxónu po perorálnom podaní < 3%, preto je klinicky relevantný systémový účinok nepravdepodobný. Vzhľadom na lokálny kompetitívny antagonizmus účinku oxykodónu na opioidné receptory sprostredkovaný naloxónom v čreve, znižuje naloxón poruchu funkcie vyprázdňovania čreva, typickú pre liečbu opioidmi.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

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

Pre účinky opioidov na endokrinný systém pozri časť 4.4.

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

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Oxykodónium-chlorid

#### Absorpcia

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

#### Distribúcia

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

#### Eliminácia

Oxykodón a jeho metabolity sa vylučujú močom aj stolicou.

### Naloxónium-chlorid

#### Absorpcia

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

#### Distribúcia

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

#### Biotransformácia a eliminácia

Po parenterálnom podaní je plazmatický polčas približne 1 hodina. Dĺžka trvania 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 $\beta$ -naloxol a jeho glukuronid.

### Kombinácia oxykodónium-chloridu a naloxónium-chloridu

#### Farmakokinetické/farmakodynamické vzťahy

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

Všetky sily OxyNalu sa môžu navzájom kombinovať.

Po perorálnom podaní oxykodónu/naloxónu zdravým jedincom v maximálnej dávke sú koncentrácie naloxónu v plazme také nízke, že nie je možné vykonať farmakokinetickú analýzu. Na uskutočnenie farmakokinetickej analýzy sa ako náhradný marker používa naloxón-3-glukuronid, pretože jeho koncentrácia v plazme je dostatočne vysoká na jeho stanovenie.

Celkovo, po raňajkách s vysokým obsahom tukov, je biologická dostupnosť približne o 16% vyššia a maximálna koncentrácia oxykodónu v plazme ( $c_{max}$ ) približne o 30% vyššia v porovnaní s podaním lieku nalačno. Bolo to hodnotené ako klinicky nevýznamné, a preto je možné užívať oxykodón/naloxón tablety s predĺženým uvoľňovaním s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 4.2).

*In vitro* štúdie metabolizmu lieku preukázali, že výskyt klinicky relevantných interakcií, týkajúcich sa oxykodónu/naloxónu, je nepravdepodobný.

### Starší pacienti

#### *Oxykodón*

U starších pacientov v porovnaní s mladšími dobrovoľníkmi sa hodnota AUC<sub>τ</sub> oxykodónu zvýšila v priemere na 118% (90% IS: 103, 135). Hodnota c<sub>max</sub> oxykodónu sa zvýšila v priemere na 114% (90% IS: 102, 127). Hodnota c<sub>min</sub> oxykodónu sa v priemere zvýšila na 128% (90% IS: 107, 152).

#### *Naloxón*

U starších pacientov v porovnaní s mladšími dobrovoľníkmi sa hodnota AUC<sub>τ</sub> naloxónu zvýšila v priemere na 182% (90% IS: 123, 270). Hodnota c<sub>max</sub> naloxónu sa zvýšila v priemere na 173% (90% IS: 107, 280). Hodnota c<sub>min</sub> naloxónu sa v priemere zvýšila na 317% (90% IS: 142, 708).

#### *Naloxón-3-glukuronid*

U starších pacientov v porovnaní s mladšími dobrovoľníkmi sa hodnota AUC<sub>τ</sub> naloxón-3-glukuronidu zvýšila v priemere na 128% (90% IS: 113, 147). Hodnota c<sub>max</sub> naloxón-3-glukuronidu sa zvýšila v priemere na 127% (90% IS: 112, 144). Hodnota c<sub>min</sub> naloxón-3-glukuronidu sa zvýšila v priemere na 125% (90% IS: 105, 148).

### Pacienti s poruchou funkcie pečene

#### *Oxykodón*

U pacientov s miernou, stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie pečene sa hodnota AUC<sub>INF</sub> 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<sub>max</sub> oxykodónu sa u pacientov s miernou, stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie pečene zvýšila v priemere na 120% (90% IS: 99, 144), 201% (90% IS: 166, 242) a 191% (90% IS: 158, 231) v uvedenom poradí, v porovnaní s mladšími dobrovoľníkmi. Hodnota t<sub>1/2Z</sub> oxykodónu sa u pacientov s miernou, stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie pečene zvýšila v priemere na 108% (90% IS: 70, 146), 176% (90% IS: 138, 215) a 183% (90% IS: 145, 221) v uvedenom poradí, v porovnaní s mladšími dobrovoľníkmi.

#### *Naloxón*

U pacientov s miernou, stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie pečene sa hodnota AUC<sub>t</sub> 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, v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. Hodnota c<sub>max</sub> naloxónu sa u pacientov s miernou, stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie pečene 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, v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. Vzhľadom k nedostatočnému množstvu údajov sa t<sub>1/2Z</sub> a zodpovedajúci AUC<sub>INF</sub> naloxónu nestanovovali. Porovnanie biologickej dostupnosti naloxónu bolo taktiež založené na hodnotách AUC<sub>t</sub>.

#### *Naloxón-3-glukuronid*

U pacientov s miernou, stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie pečene sa hodnota AUC<sub>INF</sub> 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<sub>max</sub> naloxón-3-glukuronidu sa zvýšila v priemere na 141% (90% IS: 100, 197) a 118% (90% IS: 84, 166) u pacientov s miernou, stredne závažnou poruchou funkcie pečene a u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sa znížila na 98% (90% IS: 70, 137) v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. Hodnota t<sub>1/2Z</sub> naloxón-3-glukuronidu sa u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene zvýšila v priemere na 117% (90% IS: 72, 161) a u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa znížila na 77% (90% IS: 32, 121) a na 94% (90% IS: 49, 139) u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi.

### Pacienti s poruchou funkcie obličiek

### *Oxykodón*

U pacientov s miernou, stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie 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 miernou, stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie 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 miernou, stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie obličiek zvýšila v priemere na 149%, 123% a 142% v uvedenom poradí, v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi.

### *Naloxón*

U pacientov s miernou, stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie 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 miernou, stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie obličiek 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, v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. Vzhľadom na nedostatočné množstvo údajov sa  $t_{1/2Z}$  a zodpovedajúce  $AUC_{INF}$  naloxónu nestanovovali. Z tohto dôvodu bolo porovnanie biologickej dostupnosti naloxónu založené na hodnotách  $AUC_t$ . Pomery mohli byť ovplyvnené nemožnosťou úplne charakterizovať plazmatické profily naloxónu u zdravých jedincov.

### *Naloxón-3-glukuronid*

U pacientov s miernou, stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie 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 miernou, stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie 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 poruchou funkcie obličiek a zdravými jedincami.

### *Zneužitie*

Aby sa zamedzilo narušeniu predĺženého uvoľňovania z tabliet s predĺženým uvoľňovaním, OxyNal sa nesmie lámať, drviť ani žuvať, pretože to vedie k rýchlejšiemu uvoľňovaniu liečiv. Navyše naloxón, ak je podaný intranazálne, má pomalšiu eliminačnú rýchlosť. Obe tieto vlastnosti znamenajú, že zneužitie oxykodónu/naloxónu 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 s jednotlivými zložkami preukázali, že oxykodón v dávkach do 8 mg/kg telesnej hmotnosti nemá žiadny vplyv na plodnosť samcov a samíc potkanov a na raný vývin embrya a nespôsobil malformácie u potkanov v dávkach do 8 mg/kg a u králikov v dávkach do 125 mg/kg telesnej hmotnosti. Avšak u králikov, ak sa použilo štatistické hodnotenie jednotlivých plodov, bol pozorovaný nárast vývinových zmien súvisiaci s dávkou (zvýšený výskyt 27 presakrálnych stavcov, páry rebier navyše). Pri štatistickom hodnotení týchto parametrov v rámci vrhov sa zvýšil len výskyt 27 presakrálnych stavcov, a to len v skupine, ktorej bola podávaná denná dávka 125 mg/kg, t. j. dávka, ktorá spôsobila silné farmakotoxické účinky u breživých zvierat. Štúdia prenatálneho a postnatálneho vývinu potkanov F1 preukázala, že telesná hmotnosť potkanov, ktorým bola podávaná denná dávka 6 mg/kg, bola nižšia v porovnaní s telesnou hmotnosťou kontrolnej skupiny pri dávkach znižujúcich hmotnosť matky a príjem potravy (NOAEL 2 mg/kg telesnej hmotnosti). Nezistil sa žiadny účinok na fyzické, reflexologické a senzorické vývinové parametre, ani na ukazovatele správania a reprodukcie. Štandardné štúdie perorálnej reprodukčnej toxicity naloxónu preukázali, že vysoké perorálne dávky naloxónu neboli teratogénne ani embryo/fetotoxické a nemali nepriaznivý vplyv na perinatálny a postnatálny vývin.

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

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

Oxykodón a naloxón ako samostatné liečivá v *in vitro* štúdiách vykazujú klastogénny potenciál. Žiadne podobné účinky však v *in vivo* podmienkach neboli pozorované, 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

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

#### Obal tablety

polyvinylalkohol  
mastenec  
oxid titaničitý (E171)  
makrogol  
červený oxid železitý

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajú sa pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

ALU/PVC/PE-PVDC detský bezpečnostný blister.

#### Veľkosti balenia

*OxyNal 80 mg/40 mg* je balený v ALU/PVC/PE/PVDC detských bezpečnostných blistroch obsahujúcich 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 tabliet s predĺženým uvoľňovaním.

*OxyNal 80 mg/40 mg* je balený v ALU/PVC/PE/PVDC perforovaných, detských bezpečnostných blistroch s jednotlivými dávkami obsahujúcich 10x1, 14x1, 20x1, 28x1, 30x1, 50x1, 56x1, 60x1, 90x1, 98x1, 100x1 tabletu 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**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Nemecko

### **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

65/0110/24-S

### **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 6. júna 2024

### **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

09/2024