

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Oxynalon 60 mg/30 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
Oxynalon 80 mg/40 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

#### Oxynalon 60 mg/30 mg

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 60 mg oxykodon-hydrochloridu (což odpovídá 54 mg oxykodonu) a 30 mg naloxon-hydrochloridu (jako 32,7 mg dihydrátu naloxon-hydrochloridu, což odpovídá 27 mg naloxonu).

#### Oxynalon 80 mg/40 mg

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 80 mg oxykodon-hydrochloridu (což odpovídá 72 mg oxykodonu) a 40 mg naloxon-hydrochloridu (jako 43,6 mg dihydrátu naloxon-hydrochloridu, což odpovídá 36 mg naloxonu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s prodlouženým uvolňováním.

#### Oxynalon 60 mg/30 mg

Oranžové, podlouhlé, bikonvexní, potahované tablety s půlicí rýhou na obou stranách, o délce 15 mm, šířce 7 mm a výšce 3,8–4,8 mm.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

#### Oxynalon 80 mg/40 mg

Červené, podlouhlé, bikonvexní, potahované tablety s půlicí rýhou na obou stranách, o délce 16 mm, šířce 7,5 mm a výšce 4,6–5,6 mm.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Léčba silné bolesti, kterou lze přiměřeně zvládnout pouze pomocí opioidních analgetik.

Opioidní antagonistu naloxon se přidává, aby působil proti zácpě způsobené opioidem, neboť blokuje lokální působení oxykodonu v opioidních receptorech ve střevech.

Přípravek Oxynalon je indikován k léčbě dospělých.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

## Dávkování

Analgetický účinek přípravku Oxynalon je ekvivalentní účinku oxykodon-hydrochloridu v lékových formách s prodlouženým uvolňováním.

Dávkování má být upraveno individuálně podle intenzity bolesti a citlivosti pacienta. K zahájení léčby a titraci dávky může být nutné použít přípravek jiného držitele rozhodnutí o registraci. Nebude-li předepsáno jinak, má se přípravek Oxynalon podávat následovně:

### Dospělí

Obvyklá počáteční dávka u pacientů, kteří opioidy doposud nedostávali, je 10 mg oxykodon-hydrochloridu/5 mg naloxon-hydrochloridu ve 12hodinových intervalech.

Nižší síly jsou určeny k titraci dávky při zahájení léčby opioidy a pro individuální úpravy dávky.

U pacientů, kteří již dostávají opioidy, se může léčba začít vyššími dávkami oxykodon-hydrochloridu/naloxon-hydrochloridu, a to v závislosti na jejich předchozích zkušenostech s opioidy.

Maximální denní dávka je 160 mg oxykodon-hydrochloridu a 80 mg naloxon-hydrochloridu. Maximální denní dávka je vyhrazena pro pacienty, kterým již byla nastavena stabilní denní dávka a kteří potřebují zvýšení dávky. Pokud se uvažuje o zvýšení dávky, zvláštní pozornost má být věnována pacientům s poruchou funkce ledvin a pacientům s lehkou poruchou funkce jater. U pacientů vyžadujících vyšší dávky je třeba zvážit podávání dodatečného oxykodon-hydrochloridu s prodlouženým uvolňováním ve stejných časových intervalech, přičemž je třeba vzít v úvahu maximální denní dávku 400 mg oxykodon-hydrochloridu s prodlouženým uvolňováním. V případě navýšení dávkování oxykodon-hydrochloridu může dojít k narušení prospěšného účinku naloxon-hydrochloridu na funkci střev.

Při úplném ukončení léčby přípravkem Oxynalon s následným přechodem na jiný opioid lze očekávat zhoršení funkce střev.

Někteří pacienti, kteří užívají přípravek Oxynalon podle pravidelného časového rozvrhu, vyžadují analgetika s okamžitým uvolňováním jako záchrannou medikaci při průlomové bolesti. Přípravek Oxynalon je přípravek s prodlouženým uvolňováním, proto není určen k léčbě průlomové bolesti. Při léčbě průlomové bolesti se má jedna dávka záchranné medikace rovnat přibližně jedné šestině ekvivalentní denní dávky oxykodon-hydrochloridu. Potřeba více než dvou dávek záchranné medikace denně je obvykle signálem, že dávku je třeba zvýšit. Toto zvýšení je třeba provádět postupně, každý den nebo každý druhý den, přičemž se má dávka zvyšovat o 5 mg/2,5 mg oxykodon-hydrochlorid/naloxon-hydrochloridu dvakrát denně, nebo v případě potřeby o 10 mg/5 mg oxykodon-hydrochlorid/naloxon-hydrochloridu, až do dosažení stabilní dávky. Cílem je stanovit specifickou dávku podávanou pacientovi dvakrát denně, která bude udržovat adekvátní analgezií a při níž bude minimální potřeba záchranné medikace po celou dobu léčby bolesti.

Přípravek Oxynalon se užívá ve stanovené dávce dvakrát denně podle pevného časového rozvrhu. Pro většinu pacientů je vhodné symetrické podávání přípravku (ve stejných dávkách ráno a večer) podle pevného časového rozvrhu (každých 12 hodin), ale u některých pacientů může být v závislosti na individuální bolesti vhodné asymetrické dávkování uzpůsobené modelu bolesti. Obecně platí, že má být zvolena nejnižší účinná analgetická dávka.

K léčbě nemaligní bolesti obvykle postačí dávky do 40 mg/20 mg oxykodon-hydrochlorid/naloxon-hydrochloridu, ale mohou být nutné i vyšší dávky.

Pro dávky nerealizovatelné těmito silami léčivého přípravku jsou k dispozici jiné léčivé přípravky.

## *Zvláštní populace*

### Starší pacienti

Stejně jako u mladších dospělých se má dávkování upravit podle intenzity bolesti a individuální citlivosti jednotlivých pacientů.

### Porucha funkce ledvin

Klinická studie ukázala, že plazmatické koncentrace oxykodonu i naloxonu se zvyšují u pacientů s poruchou funkce ledvin (viz bod 5.2). Koncentrace naloxonu jsou ovlivněny ve vyšší míře než koncentrace oxykodonu. Klinický význam relativně vysoké expozice naloxonu u pacientů s poruchou funkce ledvin není jasný. Je nutná opatrnost při podávání přípravku Oxynalon pacientům s poruchou funkce ledvin (viz bod 4.4).

### Porucha funkce jater

Klinická studie ukázala, že u pacientů s poruchou funkce jater se plazmatické koncentrace oxykodonu i naloxonu zvyšují. Koncentrace naloxonu jsou ovlivněny ve vyšší míře než koncentrace oxykodonu (viz bod 5.2). Klinický význam relativně vysoké expozice naloxonu u pacientů s poruchou funkce jater zatím není jasný. Při podávání přípravku Oxynalon pacientům s lehkou poruchou funkce jater je nutná opatrnost (viz bod 4.4). U pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater je přípravek Oxynalon kontraindikován (viz bod 4.3).

### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost oxykodon-hydrochloridu/naloxon-hydrochloridu u dětí a dospívajících do 18 let nebyla stanovena. K dispozici nejsou žádné údaje.

### Způsob podání

Perorální podání.

Přípravek Oxynalon se užívá ve stanovených dávkách dvakrát denně podle pevného časového rozvrhu.

Tablety s prodlouženým uvolňováním je možné užívat s jídlem nebo bez jídla a mají se zapíjet dostatečným množstvím tekutiny. Tablety přípravku Oxynalon lze rozdělit na stejné dávky, ale nesmí se lámat, žvýkat ani drtit.

### Cíle léčby a ukončení léčby

Před zahájením léčby přípravkem Oxynalon má být s pacientem dohodnuta strategie léčby včetně trvání léčby a cílů léčby a plán ukončení léčby, v souladu s metodickými pokyny pro léčbu bolesti. Během léčby má být lékař v častém kontaktu s pacientem, aby mohl vyhodnotit potřebu další léčby, zvážit ukončení léčby a v případné potřeby upravit dávkování. Když pacient již léčbu oxykodonem nepotřebuje, může být prospěšné snižovat dávku postupně, aby se předešlo příznakům z vysazení. Není-li dosaženo dostatečné kontroly bolesti, má se zvážit možnost hyperalgie, tolerance a progresu primárního onemocnění (viz bod 4.4).

### Délka léčby

Oxykodon-hydrochlorid/naloxon-hydrochlorid se nemá užívat déle, než je absolutně nezbytné.

## **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1,
- těžká respirační deprese s hypoxií a/nebo hyperkapnií,
- těžká chronická obstrukční plicní nemoc,
- cor pulmonale,
- těžké bronchiální astma,
- paralytický ileus nevyvolaný opioidy,
- středně těžká až těžká porucha funkce jater.

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Je třeba dbát zvýšené opatrnosti při podávání těchto tablet pacientům:

- se závažnou poruchou dýchání
- se spánkovou apnoe
- kteří užívají léky s tlumivým účinkem na CNS (viz níže a bod 4.5)
- kteří užívají inhibitory MAO (viz níže a bod 4.5)
- s tolerancí, fyzickou závislostí nebo syndromem po vysazení léku (viz níže)
- s psychickou závislostí, s potenciálem ke zneužívání nebo přímo se zneužíváním návykových látek a/nebo alkoholu v osobní anamnéze (viz níže)
- starším a oslabeným
- s poraněním hlavy, intrakraniální lézí nebo zvýšeným intrakraniálním tlakem, sníženou úrovní vědomí nejasného původu
- s epilepsií nebo predispozicí k epileptickým záchvatům
- s hypotenzí
- s hypertenzí
- s pankreatitidou
- s lehkou poruchou funkce jater
- s poruchou funkce ledvin
- s paralytickým ileem vyvolaným opioidy
- s myxoedémem
- s hypotyreózou
- s Addisonovou chorobou (insuficience kůry nadledvin)
- s hypertrofií prostaty
- s toxickou psychózou
- s alkoholismem
- s delirium tremens
- s cholelitiázou
- s preexistujícím kardiovaskulárním onemocněním

#### Respirační deprese

Hlavním rizikem nadměrného užívání opioidů je respirační deprese.

#### *Poruchy dýchání související se spánkem*

Opioidy mohou způsobit poruchy dýchání související se spánkem, včetně centrální spánkové apnoe (CSA) a hypoxemie. Používání opioidů zvyšuje riziko CSA v závislosti na dávce. U pacientů, u kterých se vyskytne CSA, zvažte snížení celkové dávky opioidů.

*Riziko plynoucí ze současného užívání se sedativy, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky*  
Současné užívání opioidů, včetně oxykodon-hydrochloridu, a sedativ, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky, může vést k sedaci, respirační depresi, kómatu a úmrtí. Vzhledem k těmto rizikům je současné předepisování těchto sedativ vyhrazeno pro pacienty, u nichž neexistují alternativní možnosti léčby. V případě rozhodnutí předepsat oxykodon/naloxon současně se sedativy je nutné předepsat nejnižší účinnou dávku na nejkratší možnou dobu léčby.

Pacienty je nutné pečlivě sledovat kvůli možným známkám a příznakům respirační deprese a sedace. V této souvislosti se důrazně doporučuje informovat pacienty a jejich pečovatele, aby o těchto symptomech věděli (viz bod 4.5).

#### Inhibitory MAO

Oxykodon/naloxon musí být podáván s opatrností u pacientů, kteří užívají inhibitory MAO, nebo kteří je užívali v průběhu minulých dvou týdnů.

#### Porucha funkce jater nebo ledvin

Opatrnosti je rovněž třeba při podávání oxykodonu/naloxonu pacientům s lehkou poruchou funkce jater nebo ledvin. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin je obzvláště nutné pečlivé lékařské sledování.

### Průjem

Výskyt průjmu může být považován za možný důsledek působení naloxonu.

Přípravek Oxynalon není vhodný k léčbě abstinčních příznaků.

### Porucha u užívání opioidů (zneužívání a závislosti)

Při opakovaném podávání opioidů, jako je například oxykodon, se může vyvinout tolerance a fyzická nebo psychická závislost.

Opakované používání přípravku Oxynalon může vést k poruše z užívání opioidů (opioid use disorder OUD). Vyšší dávkování a delší léčba opioidy mohou zvýšit riziko vývoje OUD. Zneužívání nebo úmyslně nesprávné používání přípravku Oxynalon může způsobit předávkování a/nebo úmrtí. U pacientů s osobní či rodinnou anamnézou (rodiče nebo sourozenci) zahrnující poruchy ze zneužívání návykové látky (včetně onemocnění z užívání alkoholu), u současných uživatelů tabáku nebo u pacientů s jinými poruchami duševního zdraví v osobní anamnéze (např. deprese, úzkost a poruchy osobnosti) je zvýšené riziko vývoje OUD.

Před zahájením léčby přípravkem Oxynalon i během ní je třeba s pacientem dohodnout cíle léčby a plán jejího ukončení léčby (viz 4.2).

Před léčbou i během ní má být pacient také informován o rizicích a známkách OUD. Pokud se tyto známky objeví, musí být pacienti poučeni, aby kontaktovali svého lékaře.

Pacienti budou vyžadovat sledování zaměřené na známky chování vedoucí k vyhledávání léku (např. příliš časté žádosti o doplnění). To se týká i kontroly souběžně podávaných opioidů a psychoaktivních léků (jako jsou benzodiazepiny). U pacientů se známkami a příznaky OUD se má zvážit konzultace se specialistou na léčbu závislosti.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky. Aby se však nenarušilo prodloužené uvolňování, nesmí se tablety s prodlouženým uvolňováním lámat, žvýkat nebo drtit. Lámání, žvýkání nebo drcení tablet s prodlouženým uvolňováním pro usnadnění spolknutí vede k rychlejšímu uvolnění léčivých látek a může dojít k absorpci potenciálně fatální dávky oxykodonu (viz bod 4.9).

### Pediatrická populace

Studie bezpečnosti a účinnosti oxykodonu/naloxonu u dětí a dospívajících do 18 let nebyly provedeny. Proto se použití u dětí a dospívajících do 18 let nedoporučuje.

### Alkohol

Souběžné užívání alkoholu a oxykodonu/naloxonu může zvýšit nežádoucí účinky oxykodonu/naloxonu. Je třeba se vyvarovat jejich souběžného užívání.

### Nádorové onemocnění

Neexistují klinické zkušenosti u pacientů s nádorem ve spojení s peritoneální karcinomatózou nebo se subokluzivním syndromem v pokročilém stadiu nádorového onemocnění trávicího traktu nebo pánve. Proto se užívání oxykodonu/naloxonu v této populaci pacientů nedoporučuje.

### Chirurgický zákrok

Oxykodon/naloxon se nedoporučuje k předoperačnímu použití ani k pooperačnímu použití během prvních 12–24 hodin. Přesné načasování zahájení pooperační léčby oxykodonem/naloxonem závisí druhu a rozsahu chirurgického zákroku, na zvolené anestezii, další medikaci a individuálním stavu pacienta a na pečlivém posouzení rizik a prospěchu u každého jednotlivého pacienta.

### Zneužívání

Jakémukoliv zneužití oxykodonu/naloxonu drogově závislými osobami se má zabránit.

Je-li přípravek zneužit parenterálně, intranazálně nebo perorálně osobami závislými na agonistech opioidních receptorů, jako je heroin, morfin nebo methadon, očekává se, že se dostaví výrazné abstinенční příznaky (kvůli antagonismu naloxonu na opioidních receptorech) nebo se zintenzivní již existující abstinенční příznaky (viz bod 4.9).

V případě zneužívání přípravku k parenterálním injekcím mohou vést pomocné látky v tabletě s prodlouženým uvolňováním (zvláště mastek) k lokální nekróze tkání, plicním granulomům nebo k jiným závažným, potenciálně fatálním nežádoucím účinkům.

Opioidy, jako je oxykodon, mohou ovlivňovat osu hypothalamus-hypofýza-nadledviny nebo hypothalamus-hypofýza-gonády. Některé pozorovatelné změny zahrnují zvýšení hladiny prolaktinu v séru a snížení plazmatické hladiny kortizolu a testosteronu. Následkem těchto hormonálních změn může být manifestace klinických symptomů.

U pacientů, kteří podstupují dlouhodobou léčbu opioidy může přechod na oxykodon/naloxon z počátku vyvolat abstinенční příznaky nebo průjem.

Hyperalgezie nereagující na zvyšování dávky oxykodonu se může objevit zejména při podávání vysokých dávek. Může být nutné dávku oxykodonu snížit nebo změnit opioid.

### Poruchy jater a žlučových cest

Oxykodon může způsobit dysfunkci a spasmus Oddiho svěrače, a tím zvýšit riziko příznaků postihujících žlučové cesty a pankreatitidy. Proto se musí oxykodon/naloxon podávat s opatrností u pacientů s pankreatitidou a onemocněním žlučových cest.

Antidopingové upozornění: Sportovci si musí být vědomi toho, že tento léčivý přípravek může způsobit pozitivní výsledek při sportovních dopingových testech. Použití přípravku Oxynalon jako dopingové látky může ohrozit zdraví.

### Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě s prodlouženým uvolňováním, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Současné užívání opioidů spolu se sedativy, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky, zvyšuje riziko sedace, respirační deprese, kómatu a úmrtí v důsledku aditivního tlumivého účinku na CNS. Je nutné omezit dávku a délku trvání jejich současného užívání (viz bod 4.4).

Látky, které mají tlumivý účinek na CNS, zahrnují mimo jiné: další opioidy, gabapentinoidy (např. pregabalin), anxiolytika, hypnotika a sedativa (včetně benzodiazepinů), antidepresiva, antipsychotika, antihistaminika a antiemetika.

Je třeba dbát zvýšené opatrnosti při podávání kombinace oxykodon/naloxon pacientům užívajícím inhibitory MAO v současnosti nebo v průběhu minulých dvou týdnů.

Současné podávání oxykodonu se serotoninovými látkami, jako je selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nebo inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a norepinefrinu (SNRI), může způsobit serotoninovou toxicitu.

Příznaky serotoninové toxicity mohou zahrnovat změny psychického stavu (např. agitovanost, halucinace, kóma), nestabilitu autonomního nervového systému (např. tachykardie, nestálý krevní tlak, hypertermie), neuromuskulární abnormality (např. hyperreflexie, ztráta koordinace, ztuhlost) a/nebo

gastrointestinální příznaky (např. nauzea, zvracení, průjem). U pacientů užívajících tyto přípravky je třeba používat oxykodon s opatrností a může být nutné snížit jeho dávku.

Současné podávání oxykodonu s anticholinergiky nebo s přípravky s anticholinergní aktivitou (např. tricyklická antidepresiva, antihistaminika, antipsychotika, myorelaxancia, antiparkinsonika) může vést ke zvýšení nežádoucích anticholinergních účinků.

Alkohol může zesilovat farmakodynamické účinky oxykodonu/naloxonu. Je třeba se vyvarovat souběžného užívání.

Klinicky relevantní změny v mezinárodním normalizovaném poměru (INR nebo Quick) v obou směrech byly pozorovány u jednotlivců, pokud se společně aplikoval oxykodon a kumarinová antikoagulancia.

Oxykodon je primárně metabolizován přes CYP3A4 a částečně přes CYP2D6 (viz bod 5.2). Aktivity těchto metabolických drah mohou být inhibovány nebo indukovány podáváním různých přípravků nebo doplňků stravy. Může být proto nutné odpovídajícím způsobem upravit dávky oxykodonu/naloxonu.

Inhibitory CYP3A4 jako makrolidová antibiotika (např. klarithromycin, erythromycin, telithromycin), azolová antimykotika (např. ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol), inhibitory proteáz (např. ritonavir, indinavir, nelfinavir, sachinavir), cimetidin a grapefruitová šťáva mohou způsobit snížení clearance oxykodonu, což může vést ke zvýšení koncentrací oxykodonu v plazmě. Může být nezbytné snížení dávky oxykodonu/naloxonu a následná opakovaná titrace.

Induktory CYP3A4 jako rifampicin, karbamazepin, fenytoin a třezalka tečkovaná mohou indukovat metabolismus oxykodonu a způsobit zvýšení clearance léčivé látky, což má za následek pokles koncentrací oxykodonu v plazmě. Aby bylo dosaženo odpovídající úrovně tlumení bolesti, doporučuje se zvýšená opatrnost a může být nutná další titrace.

Teoreticky mohou léčivé přípravky, které inhibují aktivitu CYP2D6, jako paroxetin, fluoxetin a chinidin, způsobit snížení clearance oxykodonu, což může vést ke zvýšení koncentrace oxykodonu v plazmě. Současné podávání s CYP2D6 inhibitory nemělo významný vliv na eliminaci oxykodonu ani na farmakodynamické účinky oxykodonu.

Studie metabolismu *in vitro* ukazují, že se mezi oxykodonem a naloxonem neočekávají žádné klinicky významné interakce. Pravděpodobnost klinicky relevantních interakcí mezi paracetamolem, kyselinou acetylsalicylovou nebo naltrexonem a kombinací oxykodonu a naloxonu je v případě terapeutických koncentrací minimální.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

O užívání oxykodonu/naloxonu těhotnými ženami a při porodu neexistují žádné údaje. Omezené údaje o užívání oxykodonu v těhotenství u člověka nepřinášejí důkaz o zvýšení rizika vrozených vad.

O užívání naloxonu v těhotenství nejsou k dispozici dostatečná klinická data. Systémová expozice žen naloxonu po užívání kombinace oxykodon/naloxon je však poměrně nízká (viz bod 5.2). Oxykodon i naloxon přecházejí do placenty. Studie kombinace oxykodonu a naloxonu na zvířatech nebyla provedena (viz bod 5.3). Studie oxykodonu a naloxonu podávaných samostatně zvířatům neprokázaly teratogenní ani embryotoxické účinky.

Dlouhodobé užívání oxykodonu v těhotenství může vést k abstinenčním příznakům u novorozence. Pokud se oxykodon podává při porodu, může u novorozence způsobit respirační depresi.

Oxykodon/naloxon se má užívat v těhotenství pouze v případě, že prospěch převáží nad možnými riziky pro nenarozené dítě nebo novorozence.

### Kojení

Oxykodon přechází do mateřského mléka. Byl naměřen poměr koncentrace mezi mlékem a plazmou 3,4:1, účinky oxykodonu na kojence jsou proto možné. Není známo, zda naloxon také přechází do mateřského mléka. Po užití kombinace oxykodon/naloxon jsou systémové hladiny naloxonu velmi nízké (viz bod 5.2).

Riziko pro kojence však nelze vyloučit, především pokud kojící matka užila více dávek oxykodonu/naloxonu.

Kojení má být během léčby oxykodonem/naloxonem přerušeno.

#### Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se fertility.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Oxykodon/naloxon má středně silný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. To platí zejména na počátku léčby, po zvýšení dávky nebo záměně přípravků nebo v případě, že se oxykodon/naloxon kombinuje s jinými látkami tlumícími CNS. Pacienti, kteří jsou stabilizováni na dané dávce, nemusí být nutně omezováni. Proto se pacienti mají poradit se svým lékařem, zda mohou řídit vozidlo nebo obsluhovat stroje.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

Níže uvedené frekvence jsou podkladem pro posouzení nežádoucích účinků:

Velmi časté	≥ 1/10
Časté	≥ 1/100 až < 1/10
Méně časté	≥ 1/1 000 až < 1/100
Vzácné	≥ 1/10 000 až < 1/1 000
Velmi vzácné	≥ 1/10 000
Není známo	z dostupných údajů nelze určit

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti.

#### *Poruchy imunitního systému*

Méně časté: Hypersenzitivita

#### *Poruchy metabolismu a výživy*

Časté: Snížená chuť k jídlu nebo ztráta chuti k jídlu

#### *Psychiatrické poruchy*

Časté: Insomnie  
Méně časté: Abnormální myšlení, úzkost, zmatenost, deprese, snížené libido, nervozita, neklid  
Vzácné: Léková závislost (viz bod 4.4 a níže)  
Není známo: Euforická nálada, halucinace, noční můry, agresivita

#### *Poruchy nervového systému*

Časté: Závrať, bolest hlavy, somnolence  
Méně časté: Konvulze (zvláště u pacientů s epilepsií nebo s predispozicí ke křečím), zhoršená pozornost, dysgeuzie, porucha řeči, synkopa, tremor, letargie  
Není známo: Parestezie, sedace, syndrom spánkové apnoe (viz bod 4.4)

#### *Poruchy oka*

Méně časté: Porucha zraku

#### *Poruchy ucha a labyrintu*

Časté: Vertigo

#### *Srdeční poruchy*

Méně časté: Angina pectoris (zvláště u pacientů s koronárním onemocněním v anamnéze),  
palpitace  
Méně časté: Tachykardie

#### *Cévní poruchy*

Časté: Návaly horka  
Méně časté: Snížený krevní tlak, zvýšený krevní tlak

#### *Respirační, hrudní a mediastinální poruchy*

Méně časté: Dyspnoe, rinorea, kašel  
Vzácné: Zívání  
Není známo: Respirační deprese

#### *Gastrointestinální poruchy*

Časté: Bolest břicha, zácpa, průjem, sucho v ústech, dyspepsie, zvracení, nauzea, flatulence  
Méně časté: Břišní distenze  
Vzácné: Onemocnění zubů  
Není známo: Říhání

#### *Poruchy jater a žlučových cest*

Méně časté: Zvýšení hodnot jaterních enzymů, biliární kolika

#### *Poruchy kůže a podkožní tkáně*

Časté: Pruritus, kožní reakce, hyperhidróza

#### *Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně*

Méně časté: Svalové spasmy, svalové fascikulace, myalgie

#### *Poruchy ledvin a močových cest*

Méně časté: Urgentní močení  
Není známo: Retence moči

#### *Poruchy reprodukčního systému a prsu*

Není známo: Erektální dysfunkce

#### *Celkové poruchy a reakce v místě aplikace*

Časté: Astenie, únava  
Méně časté: Bolest na hrudi, zimnice, syndrom z vysazení léku, malátnost, bolest, periferní edém,  
žízeň

#### *Vyšetření*

Méně časté: Snížení tělesné hmotnosti  
Vzácné: Zvýšení tělesné hmotnosti

#### *Poranění, otravy a procedurální komplikace*

Méně časté: Zranění v důsledku nehody

### **Další nežádoucí účinky léčivé látky oxykodon-hydrochlorid:**

Vzhledem ke svým farmakologickým vlastnostem může oxykodon-hydrochlorid způsobit respirační deprese, miózu, bronchiální spasmy a spasmy hladkého svalstva a může potlačit kašlací reflex.

#### *Infekce a infestace*

Vzácné: Herpes simplex

#### *Poruchy imunitního systému*

Není známo: Anafylaktická reakce

#### *Poruchy metabolismu a výživy*

Není známo: Dehydratace  
Vzácné: Zvýšená chuť k jídlu

#### *Psychiatrické poruchy*

Časté: Změna nálady a osobnosti, snížená aktivita, psychomotorická hyperaktivita  
Méně časté: Agitovanost, poruchy vnímání (např. derealizace)

#### *Poruchy nervového systému*

Méně časté: Porucha koncentrace, migréna, hypertonie, mimovolní svalové kontrakce, hypestezie, abnormální koordinace  
Není známo: Hyperalgezie

#### *Poruchy ucha a labyrintu*

Méně časté: Porucha sluchu

#### *Cévní poruchy*

Méně časté: Vazodilatace

#### *Respirační, hrudní a mediastinální poruchy*

Méně časté: Dysfonie  
Není známo: Syndrom spánkové apnoe

#### *Gastrointestinální poruchy*

Časté: Škytavka  
Méně časté: Dysfagie, ileus, vřed v ústech, stomatitida  
Vzácné: Meléna, krvácení z dásní  
Není známo: Zubní kaz

#### *Poruchy jater a žlučových cest*

Není známo: Cholestáza

#### *Poruchy kůže a podkožní tkáň*

Méně časté: Suchá kůže  
Vzácné: Kopřivka

#### *Poruchy ledvin a močových cest*

Časté: Dysurie

#### *Poruchy reprodukčního systému a prsu*

Méně časté: Hypogonadismus  
Není známo: Amenorea

#### *Celkové poruchy a reakce v místě aplikace*

Méně časté: Otok, léková tolerance  
Není známo: Syndrom z vysazení léku u novorozenců

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

##### *Léková závislost*

Opakované užívání přípravku Oxynalon může vést k lékové závislosti, a to i v terapeutických dávkách. Riziko vzniku lékové závislosti se může lišit v závislosti na individuálních rizikových faktorech pacienta, dávkování a délce léčby opioidy (viz bod 4.4).

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

## 4.9 Předávkování

### *Příznaky intoxikace*

V závislosti na anamnéze pacienta se předávkování oxykodon/naloxonem může projevit příznaky, které jsou způsobeny buď oxykodonem (agonista opioidních receptorů) nebo naloxonem (antagonista opioidních receptorů).

Příznaky předávkování oxykodonem zahrnují miózu, respirační depresi, somnolenci přecházející do stuporu, hypotonii, bradykardii a hypotenzi. V závažnějších případech se může vyskytnout kóma, nekardiogenní plicní edém a oběhové selhání s fatálními následky.

Při předávkování oxykodonem byla pozorována toxická leukoencefalopatie.

Symptomy předávkování samotným naloxonem nejsou pravděpodobné.

### *Léčba intoxikace*

Abstinenční příznaky z předávkování naloxonem je třeba léčit symptomaticky v dobře kontrolovaném prostředí.

Klinické příznaky naznačující předávkování oxykodonem lze léčit podáním opioidních antagonistů (např. 0,4–2 mg naloxon-hydrochloridu intravenózně). Podání je třeba opakovat ve dvou až třímínutových intervalech dle klinické potřeby. Také je možné aplikovat infuzi 2 mg naloxon-hydrochloridu v 500 ml 0,9% roztoku chloridu sodného nebo 5% roztoku glukózy (0,004 mg/ml naloxonu). Infuzi je třeba podat v poměru k dříve podaným bolusovým dávkám a podle odpovědi pacienta.

Je třeba zvážit výplach žaludku.

Pro zvládnutí oběhového šoku při předávkování lze v případě potřeby použít podpurné prostředky (umělé dýchání, kyslík, vazopresory a infuze). Při srdeční zástavě nebo arytmií je třeba provést srdeční masáž nebo defibrilaci. V případě potřeby je nutno provést umělé dýchání. Je třeba udržet metabolismus tekutin a elektrolytů.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Analgetika, opioidní analgetika (anodyna), přírodní opiové alkaloidy, ATC kód: N02AA55

#### *Mechanismus účinku*

Oxykodon a naloxon mají afinitu k kappa, mí a delta opiovým receptorům v mozku, míše a v periferních orgánech (např. střevo). Oxykodon působí na těchto receptorech jako agonista opioidního receptoru a ovlivňuje úlevu od bolesti vazbou na endogenní opioidní receptory v CNS. Naloxon je naopak čistý antagonist, působící na všechny typy opioidních receptorů.

#### *Farmakodynamické účinky*

Kvůli výraznému first-pass metabolismu je biologická dostupnost naloxonu po perorálním podání <3%, a proto není klinicky relevantní systémový účinek pravděpodobný. Kvůli lokálnímu kompetitivnímu antagonismu opioidním receptorem zprostředkovaného účinku oxykodonu ve střevě snižuje naloxon poruchy funkce vyprazdňování, které jsou typické při léčbě opioidy.

#### *Klinická účinnost a bezpečnost*

Dvanáctýdenní paralelní dvojité zaslepená studie provedená u 322 pacientů se zácpou způsobenou opioidy ukázala, že pacienti léčení kombinací oxykodon-hydrochloridu a naloxon-hydrochloridu měli v posledním týdnu léčby průměrně o jednu spontánní stolicí (bez laxativ) více ve srovnání s pacienty, kteří pokračovali v užívání podobných dávek tablet oxykodon-hydrochloridu s prodlouženým uvolňováním ( $p < 0,0001$ ). Užívání laxativ v prvních čtyřech týdnech bylo ve skupině léčené oxykodonem/naloxonem významně nižší než ve skupině léčené pouze oxykodonem (31 % oproti 55 %,  $p < 0,0001$ ). Podobných výsledků bylo dosaženo ve studii zahrnující 265 pacientů bez nádorového onemocnění, kteří užívali oxykodon-hydrochlorid/naloxon-hydrochlorid v denních dávkách 60 mg/30 mg až 80 mg/40 mg, ve srovnání s pacienty léčenými pouze oxykodon-hydrochloridem ve stejných dávkách.

Účinky opioidů na endokrinní systém viz bod 4.4.

Preklinické studie předkládají různé účinky přírodních opioidů na složky imunitního systému. Klinický význam těchto nálezů není znám. Není známo, zda oxykodon, semisyntetický opioid, má podobné účinky na imunitní systém, jako opioidy přírodní.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Oxykodon-hydrochlorid

#### *Absorpce*

Oxykodon má při perorálním podání vysokou absolutní biologickou dostupnost až 87 %.

#### *Distribuce*

Po absorpci je oxykodon distribuován do celého těla. Přibližně 45 % je vázáno na plazmatické bílkoviny. Oxykodon prochází placentou a může být detekován v mateřském mléce.

#### *Biotransformace*

Oxykodon je metabolizován ve střevech a játrech na noroxykodon a oxymorfon a na různé glukuronidové konjugáty. Noroxykodon, oxymorfon a noroxymorfon se vytvářejí pomocí systému cytochromu P450. Chinidin snižuje tvorbu oxymorfonu u člověka bez podstatného ovlivnění farmakodynamiky oxykodonu. Vliv metabolitů na celkový farmakodynamický účinek není významný.

#### *Eliminace*

Oxykodon a jeho metabolity jsou vylučovány močí i stolicí.

### Naloxon-hydrochlorid

#### *Absorpce*

Po perorálním podání má naloxon velmi nízkou systémovou dostupnost <3 %.

#### *Distribuce*

Naloxon prochází placentou. Není známo, zda naloxon také přechází do mateřského mléka.

#### *Biotransformace a eliminace*

Po parenterálním podání je plazmatický poločas přibližně jedna hodina. Délka účinku závisí na dávce a cestě podání, intramuskulární injekce má delší účinek než intravenózní dávky. Naloxon je metabolizován v játrech a vylučuje se močí. Hlavními metabolity jsou naloxon-glukuronid, 6beta-naloxol a jeho glukuronidy.

### Kombinace oxykodon-hydrochlorid/naloxon-hydrochlorid

#### *Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy*

Farmakokinetické vlastnosti oxykodonu z kombinace oxykodon/naloxon jsou ekvivalentní vlastnostem tablet oxykodon-hydrochloridu s prodlouženým uvolňováním podávanými společně s tabletami naloxon-hydrochloridu s prodlouženým uvolňováním.

Všechny síly přípravku Oxynalon jsou vzájemně zaměnitelné.

Po perorálním podání oxykodonu/naloxonu v maximální dávce zdravým subjektům jsou koncentrace naloxonu v plazmě tak nízké, že není možné provést farmakokinetickou analýzu. K provedení farmakokinetické analýzy se jako náhradní marker používá naloxon-3-glukuronid, protože jeho koncentrace v plazmě je pro měření dostatečně vysoká.

Po vysoce tučné snídani je biologická dostupnost o 16 % vyšší a maximální koncentrace oxykodonu v plazmě ( $C_{\max}$ ) přibližně o 30 % vyšší ve srovnání se stavem nalačno. To bylo hodnoceno jako klinicky irelevantní, a proto je možné užívat oxykodon/naloxon ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním s jídlem nebo bez jídla (viz bod 4.2).

Studie metabolismu léku *in vitro* ukázaly, že výskyt klinicky relevantních interakcí s oxykodonem/naloxonem není pravděpodobný.

#### Starší pacienti

##### *Oxykodon*

U starších pacientů se hodnota  $AUC_T$  oxykodonu zvýšila ve srovnání s mladšími dobrovolníky průměrně na 118 % (90% CI: 103, 135). Hodnota  $C_{\max}$  oxykodonu se zvýšila průměrně na 114 % (90% CI: 102, 127). Hodnota  $C_{\min}$  oxykodonu se zvýšila průměrně na 128 % (90% CI: 107, 152).

##### *Naloxon*

U starších pacientů se hodnota  $AUC_T$  naloxonu zvýšila ve srovnání s mladšími dobrovolníky průměrně na 182 % (90% CI: 123, 270). Hodnota  $C_{\max}$  naloxonu se zvýšila průměrně na 173 % (90% CI: 107, 280). Hodnota  $C_{\min}$  naloxonu se zvýšila průměrně na 317 % (90% CI: 142, 708).

##### *Naloxon-3-glukuronid*

U starších pacientů se hodnota  $AUC_T$  naloxon-3-glukuronidu zvýšila ve srovnání s mladšími dobrovolníky průměrně na 128 % (90% CI: 113, 147). Hodnota  $C_{\max}$  naloxon-3-glukuronidu se zvýšila průměrně na 127 % (90% CI: 112, 144). Hodnota  $C_{\min}$  naloxon-3-glukuronidu se zvýšila průměrně na 125 % (90% CI: 105, 148).

#### Pacienti s poruchou funkce jater

##### *Oxykodon*

U pacientů s poruchou funkce jater se hodnota  $AUC_{INF}$  oxykodonu zvýšila průměrně na 143 % (90% CI: 111, 184) u lehké poruchy funkce jater, na 319 % (90% CI: 248, 411) u středně těžké poruchy funkce jater a na 310 % (90% CI: 241, 398) u těžké poruchy funkce jater ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Hodnota  $C_{\max}$  oxykodonu se u pacientů s poruchou funkce jater zvýšila průměrně na 120 % (90% CI: 99, 144) u lehké poruchy funkce jater, na 201 % (90% CI: 166, 242) u středně těžké poruchy funkce jater a na 191 % (90% CI: 158, 231) u těžké poruchy funkce jater ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Hodnota  $t_{1/2Z}$  oxykodonu se u pacientů s poruchou funkce jater zvýšila průměrně na 108 % (90% CI: 70, 146) u lehké poruchy funkce jater, na 176 % (90% CI: 138, 215) u středně těžké poruchy funkce jater a na 183 % (90% CI: 145, 221) u těžké poruchy funkce jater ve srovnání se zdravými dobrovolníky.

##### *Naloxon*

U pacientů s poruchou funkce jater se hodnota  $AUC_t$  naloxonu zvýšila průměrně na 411 % (90% CI: 152, 1112) u lehké poruchy funkce jater, na 11 518 % (90% CI: 4 259, 31 149) u středně těžké poruchy funkce jater a na 10 666 % (90% CI: 3 944, 28 847) u těžké poruchy funkce jater ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Hodnota  $C_{\max}$  naloxonu se u pacientů s poruchou funkce jater zvýšila průměrně na 193 % (90% CI: 115, 324) u lehké poruchy funkce jater, na 5 292 % (90% C.I: 3 148, 8 896) u středně těžké poruchy funkce jater a na 5 252 % (90% CI: 3 124, 8 830) u těžké poruchy funkce jater ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Vzhledem k nedostatečnému množství údajů se  $t_{1/2Z}$  a

odpovídající  $AUC_{INF}$  naloxonu nepočítaly. Srovnání biologické dostupnosti naloxonu bylo tudíž založeno na hodnotách  $AUC_t$ .

#### *Naloxon-3-glukuronid*

U pacientů s poruchou jater se hodnota  $AUC_{INF}$  naloxon-3-glukuronidu zvýšila průměrně na 157 % (90% CI: 89, 279) u lehké poruchy funkce jater, na 128 % (90% CI: 72, 227) u středně těžké poruchy funkce jater a na 125 % (90% CI: 71, 222) u těžké poruchy funkce jater ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Hodnota  $C_{max}$  naloxon-3-glukuronidu se zvýšila průměrně na 141 % (90% CI: 100, 197) u lehké poruchy funkce jater a na 118 % (90% CI: 84, 166) u středně těžké poruchy funkce jater a snížila se na 98 % (90% CI: 70, 137) u těžké poruchy funkce jater ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Hodnota  $t_{1/2Z}$  naloxon-3-glukuronidu se u pacientů s lehkou poruchou funkce jater zvýšila průměrně na 117 % (90% CI: 72, 161) a snížila se na 77 % (90% CI: 32, 121) u středně těžké poruchy funkce jater a na 94% (90% CI: 49, 139) u těžké poruchy funkce jater ve srovnání se zdravými dobrovolníky.

#### Pacienti s poruchou funkce ledvin

##### *Oxykodon*

U pacientů s poruchou funkce ledvin se hodnota  $AUC_{INF}$  oxykodonu zvýšila průměrně na 153 % (90 % CI: 130, 182) u lehké poruchy funkce ledvin, na 166 % (90% CI: 140, 196) u středně těžké poruchy funkce ledvin a na 224 % (90% CI: 190, 266) u těžké poruchy funkce ledvin ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Hodnota  $C_{max}$  oxykodonu se zvýšila průměrně na 110 % (90% CI: 94, 129) u lehké poruchy funkce ledvin, na 135 % (90% CI: 115, 159) u středně těžké poruchy funkce ledvin a na 167 % (90% CI: 142, 196) u těžké poruchy funkce ledvin ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Hodnota  $t_{1/2Z}$  se zvýšila průměrně na 149 % u lehké poruchy funkce ledvin, na 123 % u středně těžké poruchy funkce ledvin a na 142 % u těžké poruchy funkce ledvin ve srovnání se zdravými dobrovolníky.

##### *Naloxon*

U pacientů s poruchou funkce ledvin se hodnota  $AUC_t$  naloxonu zvýšila průměrně na 2 850 % (90% CI: 369, 22 042) u lehké poruchy funkce ledvin, na 3 910 % (90% CI: 506, 30243) u středně těžké poruchy funkce ledvin a na 7 612 % (90% CI: 984, 58 871) u těžké poruchy funkce ledvin ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Hodnota  $C_{max}$  naloxonu se zvýšila průměrně na 1 076 % (90% CI: 154, 7 502) u lehké poruchy funkce ledvin, na 858 % (90% CI: 123, 5 981) u středně těžké poruchy funkce ledvin a na 1 675 % (90% CI: 240, 11 676) u těžké poruchy funkce ledvin ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Vzhledem k nedostatečnému množství údajů se  $t_{1/2Z}$  a odpovídající  $AUC_{INF}$  naloxonu nepočítaly. Srovnání biologické dostupnosti naloxonu bylo tudíž založeno na hodnotách  $AUC_t$ . Poměry mohly být ovlivněny nemožností plně charakterizovat plazmatické profily naloxonu u zdravých jedinců.

#### *Naloxon-3-glukuronid*

U pacientů s poruchou funkce ledvin se hodnota  $AUC_{INF}$  naloxon-3-glukuronidu zvýšila průměrně na 220 % (90% CI: 148, 327) u lehké poruchy funkce ledvin, na 370 % (90% CI: 249, 550) u středně těžké poruchy funkce ledvin a na 525 % (90% CI: 354, 781) u těžké poruchy funkce ledvin ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Hodnota  $C_{max}$  naloxon-3-glukuronidu se zvýšila průměrně na 148 % (90% CI: 110, 197) u lehké poruchy funkce ledvin, na 202 % (90% CI: 151, 271) u středně těžké poruchy funkce ledvin a na 239 % (90% CI: 179, 320) u těžké poruchy funkce ledvin ve srovnání se zdravými dobrovolníky. U hodnoty  $t_{1/2Z}$  naloxon-3-glukuronidu nedošlo v průměru k žádné významné změně mezi pacienty s poruchou funkce ledvin a zdravými jedinci.

#### *Zneužití*

Aby se zabránilo narušení prodlouženého uvolňování tablet, nesmí se přípravek Oxynalon lámat, drtit ani žvýkat, protože to vede k rychlejšímu uvolňování léčivých látek. Kromě toho se naloxon při intranazálním podání vylučuje pomaleji. Obě tyto vlastnosti znamenají, že zneužití kombinace oxykodon/naloxon nebude mít zamýšlený účinek. U potkanů závislých na oxykodonu vedlo intravenózní podání oxykodon-hydrochloridu/naloxon-hydrochloridu v poměru 2:1 k abstinenčním příznakům.

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Pro kombinaci oxykodonu a naloxonu nejsou k dispozici žádné údaje ze studií reprodukční toxicity. Studie provedené pro jednotlivé složky na samicích i samcích potkanů ukázaly, že oxykodon v dávkách do 8 mg/kg tělesné hmotnosti nemá vliv na fertilitu a raný vývoj embrya a nezpůsobil malformace u potkanů v dávkách do 8 mg/kg tělesné hmotnosti a u králíků v dávkách do 125 mg/kg tělesné hmotnosti. U králíků bylo při statistickém hodnocení jednotlivých plodů pozorováno zvýšení vývojových změn v souvislosti s dávkou (zvýšený výskyt 27 presakrálních obratlů, další páry žeber). Při statistickém hodnocení těchto parametrů pomocí vrhů se zvýšil pouze výskyt 27 presakrálních obratlů a pouze ve skupině, které byla podávána dávka 125 mg/kg, což je dávka, která vyvolala silné farmakotoxické účinky u březích zvířat. Studie prenatálního a postnatálního vývoje F1 potkanů ukázala, že tělesná hmotnost potkanů, kterým byla podávána denní dávka 6 mg/kg, byla nižší ve srovnání s tělesnou hmotností kontrolní skupiny při dávkách snižujících hmotnost matky a příjem potravy (NOAEL 2 mg/kg tělesné hmotnosti.). Nebyl pozorován účinek na fyzické, reflexologické a smyslové vývojové parametry ani na indexy chování a reprodukce. Standardní studie perorální reprodukční toxicity naloxonu ukazují, že vysoké perorální dávky naloxonu nebyly teratogenní ani embryo/fetotoxické a nemají nepříznivý vliv na perinatální ani postnatální vývoj. Naloxon ve velmi vysokých dávkách (800 mg/kg/denně), které vyvolaly významnou toxicitu u samic potkanů (např. snížení tělesné hmotnosti, křeče), způsobil zvýšenou úmrtnost mláďat v období ihned po porodu. U přeživších mláďat však nebyly pozorovány žádné účinky na vývoj nebo chování.

Dlouhodobé studie kancerogenity kombinace oxykodon/naloxon ani samostatného oxykodonu nebyly provedeny. U naloxonu se prováděla 24měsíční studie perorální kancerogenity u potkanů při dávkování až do 100 mg/kg/den. Výsledky ukazují, že naloxon není za těchto podmínek kancerogenní. Oxykodon a naloxon jako samostatné složky vykazují klastogenní potenciál v případě *in vitro* studií. Žádné podobné účinky ovšem nebyly zjištěny za podmínek *in vivo*, a to ani při toxických dávkách. Výsledky naznačují, že mutagenní riziko oxykodonu/naloxonu je u člověka v případě terapeutických koncentrací možné s odpovídající jistotou vyloučit.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Oxynalon 60 mg/30 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

#### Jádro tablety

Poly (vinyl-acetát)  
Povidon  
Natrium-lauryl-sulfát  
Mikrokrytalická celulóza  
Koloidní bezvodý oxid křemičitý  
Magnesium-stearát

#### Potahová vrstva tablety

Polyvinylalkohol  
Mastek  
Oxid titaničitý (E171)  
Makrogol  
Žlutý oxid železitý (E172)  
Červený oxid železitý

Oxynalon 80 mg/40 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

#### Jádro tablety

Poly (vinyl-acetát)  
Povidon  
Natrium-lauryl-sulfát  
Mikrokrystalická celulóza  
Kolooidní bezvodý oxid křemičitý  
Magnesium-stearát

#### Potahová vrstva tablety

Polyvinylalkohol  
Mastek  
Oxid titaničitý (E171)  
Makrogol  
Červený oxid železitý

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Perforované jednodávkové dětské bezpečnostní Al/PVC/PE/PVDC blistry

#### Velikost balení:

Oxynalon 60 mg/30 mg je balen do dětských bezpečnostních Al/PVC-PE-PVDC blistrů obsahujících 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 tablet s prodlouženým uvolňováním.

Oxynalon 60 mg/30 mg je balen do perforovaných jednodávkových dětských bezpečnostních Al/PVC-PE-PVDC blistrů obsahujících 10x1, 14x1, 20x1, 28x1, 30x1, 50x1, 56x1, 60x1, 90x1, 98x1, 100x1 tabletu s prodlouženým uvolňováním

Oxynalon 80 mg/40 mg je balen do dětských bezpečnostních Al/PVC-PE-PVDC blistrů obsahujících 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 tablet s prodlouženým uvolňováním.

Oxynalon 80 mg/40 mg je balen do perforovaných jednodávkových dětských bezpečnostních Al/PVC-PE-PVDC blistrů obsahujících 10x1, 14x1, 20x1, 28x1, 30x1, 50x1, 56x1, 60x1, 90x1, 98x1, 100x1 tabletu s prodlouženým uvolňováním

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Německo

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Oxynalon 60 mg/30 mg tablety s prodlouženým uvolňováním – Reg. č. 65/490/21-C  
Oxynalon 80 mg/40 mg tablety s prodlouženým uvolňováním – Reg. č. 65/491/21-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 15. 2. 2024

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

16. 8. 2024