

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Oxynalon 5 mg/2,5 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
Oxynalon 10 mg/5 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
Oxynalon 20 mg/10 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
Oxynalon 40 mg/20 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Oxynalon 5 mg/2,5 mg

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 5 mg oxykodon-hydrochloridu (což odpovídá 4,5 mg oxykodonu) a 2,5 mg naloxon-hydrochloridu (jako 2,74 mg dihydrátu naloxon-hydrochloridu, což odpovídá 2,25 mg naloxonu).

Oxynalon 10 mg/5 mg

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 10 mg oxykodon-hydrochloridu (což odpovídá 9 mg oxykodonu) a 5 mg naloxon-hydrochloridu (jako 5,45 mg dihydrátu naloxon-hydrochloridu, což odpovídá 4,5 mg naloxonu).

Oxynalon 20 mg/10 mg

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 20 mg oxykodon-hydrochloridu (což odpovídá 18 mg oxykodonu) a 10 mg naloxon-hydrochloridu (jako 10,9 mg dihydrátu naloxon-hydrochloridu, což odpovídá 9 mg naloxonu).

Oxynalon 40 mg/20 mg

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 40 mg oxykodon-hydrochloridu (což odpovídá 36 mg oxykodonu) a 20 mg naloxon-hydrochloridu (jako 21,8 mg dihydrátu naloxon-hydrochloridu, což odpovídá 18 mg naloxonu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s prodlouženým uvolňováním.

Oxynalon 5 mg/2,5 mg

Bílé kulaté bikonvexní tablety s prodlouženým uvolňováním o průměru 4,7 mm a výšce 2,9-3,9 mm.

Oxynalon 10 mg/5 mg

Růžové podlouhlé bikonvexní tablety s prodlouženým uvolňováním a dělicí rýhou na obou stranách, s délkou 10,2 mm, šířkou 4,7 mm a výškou 3,0-4,0 mm.
Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

Oxynalon 20 mg/10 mg

Bílé podlouhlé bikonvexní tablety s prodlouženým uvolňováním a dělicí rýhou na obou stranách, s délkou 11,2 mm, šířkou 5,2 mm a výškou 3,3-4,3 mm.
Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

Oxynalon 40 mg /20 mg

Růžové podlouhlé bikonvexní tablety s prodlouženým uvolňováním a dělicí rýhou na obou stranách, s délkou 14,2 mm, šířkou 6,7 mm a výškou 3,6-4,6 mm.
Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Silná bolest, kterou lze přiměřeně zvládnout pouze pomocí opioidních analgetik.

Symptomatická léčba pacientů se závažným až velmi závažným idiopatickým syndromem neklidných nohou ve druhé linii po selhání dopaminergní terapie.

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

Oxynalon je indikován k léčbě dospělých.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Analgesie

Analgetický účinek přípravku Oxynalon je ekvivalentní účinku přípravků s oxykodon-hydrochloridem s prodlouženým uvolňováním.

Dávkování má být upraveno individuálně podle intenzity bolesti a citlivosti pacienta. Nebude-li předepsáno jinak, mají se tyto tablety podávat následovně:

Dospělí

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

Oxynalon 5 mg/2,5 mg má usnadnit titraci dávky při zahájení léčby opioidy a pro individuální úpravy dávky.

Pacienti, kteří již dostávají opioidy, mohou začít na vyšších dávkách, 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. Zvláštní pozornost má být věnována pacientům s poruchou funkce ledvin a pacientům s mírnou poruchou funkce jater, pokud je zvýšení dávky zvažováno. 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 dodatečného dávkování oxykodon-hydrochloridu může dojít k narušení prospěšného účinku naloxon-hydrochloridu na funkci střev.

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

Někteří pacienti, kteří užívají tyto tablety s prodlouženým uvolňováním podle pravidelného časového rozvrhu, vyžadují analgetika s okamžitým uvolňováním jako záchrannou medikaci při průlomové bolesti. Oxynalon je přípravek s prodlouženým uvolňováním, proto není určen k léčbě průlomové

bolesti. Při léčbě průlomové bolesti by se jedna dávka záchranné medikace měla přibližně rovnat 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 dávka bude zvyšovat o 5 mg/2,5 mg oxykodon-hydrochloridu/naloxon-hydrochloridu dvakrát denně, nebo v případě potřeby o 10 mg/5 mg oxykodon-hydrochloridu/naloxon-hydrochloridu, až do dosažení stabilní dávky. Cílem je stanovit specifickou dávku podávanou pacientovi dvakrát denně, která si zachová přiměřený analgetický účinek a při níž bude minimální potřeba pomocné medikace po celou dobu léčby bolesti.

Oxynalon se užívá ve stanovené dávce dvakrát denně podle pevného časového rozvrhu. Pro většinu pacientů je vhodné symetrické podávání léku (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 podle modelu bolesti. Obecně platí, že má být zvolena nejnižší účinná analgetická dávka.

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

Pro dávky nerealizovatelné s těmito silami léčivého přípravku jsou k dispozici jiné síly.

Syndrom neklidných nohou (restless legs syndrome, RLS)

Přípravek Oxynalon je indikován u pacientů, kteří trpí RLS po dobu alespoň 6 měsíců. RLS symptomy mají být přítomny denně a v průběhu dne (≥ 4 dny/týden). Přípravek Oxynalon má být použit po selhání předchozí dopaminergní léčby. Selhání dopaminergní léčby je definováno jako neadekvátní iniciální odpověď, nedostatečná odpověď v průběhu léčby, výskyt augmentace nebo nepříjemná nesnášenlivost i přes adekvátní dávky. Předchozí léčba s alespoň jedním dopaminergním léčivým přípravkem má obecně trvat 4 týdny. Kratší doba může být přijatelná v případě nesnášenlivosti dopaminergní terapie.

Dávka má být upravena podle citlivosti každého jednotlivého pacienta.

Na léčbu syndromu neklidných nohou přípravkem Oxynalon má dohlížet lékař se zkušenostmi s léčbou syndromu neklidných nohou.

Nebude-li předepsáno jinak, má se přípravek Oxynalon podávat následovně:

Dospělí

Obvyklá počáteční dávka je 5 mg/2,5 mg oxykodon-hydrochloridu/naloxon-hydrochloridu ve 12hodinových intervalech.

Jestliže jsou potřebné vyšší dávky, doporučuje se titrace v týdenních intervalech. Průměrná denní dávka v pilotní studii byla 20 mg/10 mg oxykodon-hydrochloridu/naloxon-hydrochloridu. Někteří pacienti mohou mít prospěch z vyšších denních dávek až do maximální dávky 60 mg/30 mg oxykodon-hydrochloridu/naloxon-hydrochloridu.

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

Pro dávky, které nelze s touto silou realizovat/prakticky použít, jsou dostupné jiné síly tohoto léčivého přípravku.

Analgesie/Syndrom neklidných nohou

Starší pacienti

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

Pacienti s poruchou 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. Je nutná opatrnost při podávání těchto tablet pacientům s lehkou poruchou funkce jater (viz bod 4.4). U pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater je Oxynalon kontraindikován (viz bod 4.3).

Pacienti s poruchou 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 těchto tablet pacientům s poruchou funkce ledvin (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Oxynalon u dětí a dospívajících do 18 let nebyla stanovena. K dispozici nejsou žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání.

Tablety s prodlouženým uvolňováním se užívají 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.

Oxynalon 5 mg/2,5 mg

Tablety přípravku Oxynalon se musí polykat celé, zapíjejí se dostatečným množstvím tekutiny a nesmí se dělit, lámat, žvýkat ani drtit.

Oxynalon 10 mg/5mg, 20 mg/10 mg, 40 mg/20 mg

Tabletu je možné rozdělit na dvě stejné dávky. Tablety přípravku Oxynalon se zapíjejí dostatečným množstvím tekutiny a nesmí se lámat, žvýkat ani drtit.

Doba užívání

Tyto tablety se nemají podávat po dobu delší, než je absolutně nezbytné. Je-li nutná dlouhodobá léčba s ohledem na povahu a závažnost nemoci, je vyžadováno důsledné a pravidelné sledování, aby se stanovilo zda a do jaké míry je další léčba nutná.

Analgesie

Pokud již pacient nepotřebuje léčbu opioidy, je doporučeno dávku postupně snižovat (viz bod 4.4).

Syndrom neklidných nohou

V průběhu léčby přípravkem Oxynalon má být pacient alespoň jednou za tři měsíce klinicky sledován. Léčba přípravkem Oxynalon má pokračovat pouze tehdy, pokud je považována za účinnou a pokud se předpokládá, že její přínos převyšuje nad nežádoucími účinky a možným poškozením jednotlivých pacientů. Dříve než délka léčby RLS překročí 1 rok, má být zvážen režim vysazení léčby s postupným snižováním dávky po dobu jednoho týdne, aby bylo možné stanovit, zda je pokračování léčby přípravkem Oxynalon indikováno.

Pokud již pacient nepotřebuje léčbu opioidy, je doporučeno přibližně během jednoho týdne dávku postupně snižovat, aby se předešlo příznakům z vysazení (viz bod 4.4).

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Respirační deprese

Hlavním rizikem nadměrného používání opioidů je respirační deprese.

Je třeba opatrnosti při podávání těchto tablet starším a oslabeným pacientům, pacientům s paralytickým ileem způsobeným opioidy, pacientům se závažně zhoršenou funkcí plic, pacientům se spánkovou apnoe, s myxedémem, hypotyreózou, Addisonovou nemocí (insuficience kůry nadledvin), toxickou psychózou, cholelitiázou, hypertrofií prostaty, alkoholismem, delirium tremens, pankreatitidou, hypotenzí, hypertenzí, preexistujícím kardiovaskulárním onemocněním, poraněním hlavy (vzhledem k riziku zvýšení intrakraniálního tlaku), epileptickými záchvaty nebo predispozicí ke křečím.

Je třeba opatrnosti u pacientů, kteří užívají inhibitory MAO nebo léky s tlumivým účinkem na CNS.

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 smrti. Vzhledem k těmto rizikům je současné předepisování těchto sedativ vyhrazeno pro pacienty, u nichž nejsou alternativní možnosti léčby. V případě rozhodnutí předepsat přípravek Oxynalon 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).

Při léčbě pacientů se syndromem neklidných nohou, kteří zároveň trpí syndromem spánkové apnoe, je třeba při podávání těchto tablet postupovat opatrně kvůli zvýšenému riziku dechové deprese. Nejsou k dispozici žádné údaje o tomto riziku, protože pacienti se syndromem spánkové apnoe byli z klinické studie vyloučeni.

Porucha funkce jater nebo ledvin

Opatrnosti je rovněž třeba při podávání těchto tablet 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.

Dlouhodobá léčba

U pacientů dlouhodobě léčených opioidy může přechod na přípravek Oxynalon zpočátku vyvolat abstinенční příznaky. Takoví pacienti mohou vyžadovat zvýšenou pozornost.

Přípravek Oxynalon není vhodný pro léčbu abstinенčních příznaků.

Během dlouhodobého podávání se může u pacienta vyvinout tolerance na léčivý přípravek a pro udržení požadovaného účinku je zapotřebí vyšších dávek. Dlouhodobé podávání těchto tablet může vést k fyzické závislosti. Abstinенční příznaky se mohou vyskytnout při náhlém přerušení terapie.

Pokud již léčba není nutná, je účelné postupně snižovat denní dávky, aby se předešlo abstinenčním příznakům (viz bod 4.2).

S přípravkem Oxynalon nejsou k dispozici žádné klinické zkušenosti s dlouhodobou léčbou syndromu neklidných nohou (RLS) přesahující jeden rok (viz bod 4.2).

Psychická závislost

Existuje možnost vzniku psychické závislosti (adikce) na opioidní analgetika, včetně přípravku Oxynalon. Tablety je zapotřebí používat obzvláště opatrně u pacientů s anamnézou závislosti na alkoholu a drogách. Samotný oxykodon má podobný profil zneužívání jako jiní silní opioidní agonisté.

Nesprávné užití přípravku Oxynalon

Oxynalon 5 mg/2,5 mg

Aby se nenarušilo prodloužené uvolňování, musí se tablety s prodlouženým uvolňováním užívat celé, nerozdělené, nerozlámané, nerozdrčené a nerozžvýkané. Dělení tablet, lámání, žvýkání nebo drcení tablet pro usnadnění spolknutí vede k rychlejšímu uvolnění aktivních látek a může dojít k absorpci potenciálně letální dávky oxykodonu (viz bod 4.9).

Oxynalon 10 mg/5mg, 20 mg/10 mg, 40 mg/20 mg

Aby se nenarušilo prodloužené uvolňování, musí se tablety s prodlouženým uvolňováním užívat celé, nerozlámané, nerozdrčené a nerozžvýkané. Lámání, žvýkání nebo drcení tablet pro usnadnění spolknutí vede k rychlejšímu uvolnění aktivních látek a může dojít k absorpci možné letální dávky oxykodonu (viz bod 4.9).

Somnolence

Pacienti, u kterých se vyskytla somnolence a/nebo epizody náhlého nástupu spánku, se musí zdržet řízení vozidel nebo obsluhy strojů. Dále je nutno zvážit snížení dávky nebo ukončení léčby. Vzhledem k možným aditivním účinkům je nutná opatrnost v případech, kdy pacienti užívají jiné léky se sedativním působením v kombinaci s přípravkem Oxynalon (viz body 4.5 a 4.7).

Alkohol

Souběžné užívání alkoholu a přípravku Oxynalon může zvýšit nežádoucí účinky přípravku; je třeba se vyvarovat jejich souběžného užívání.

Pediatrická populace

Studie bezpečnosti a účinnosti přípravku Oxynalon u dětí a dospívajících do 18 let nebyly provedeny. Proto se použití u dětí a dospívajících do 18 let nedoporučuje.

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 těchto tablet v této skupině pacientů nedoporučuje.

Chirurgický zákrok

Tablety se nedoporučují pro předoperační použití ani pro pooperační použití prvních 12-24 hodin. Podle typu a rozsahu chirurgického zákroku, podle zvolené anestezie, další medikace a individuálního stavu pacienta závisí přesné načasování pro zahájení pooperační léčby těmito tabletami na pečlivém posouzení rizik a prospěchu u každého jednotlivého pacienta.

Zneužívání

Jakémukoliv zneužití těchto tablet 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, potom se očekává, že se dostaví výrazné abstinenční příznaky – kvůli charakteristice naloxonu jako antagonisty opioidních receptorů - anebo zintenzivní již existující abstinenční příznaky (viz bod 4.9).

V případě zneužívání přípravku k parenterálním žilním injekcím mohou vést pomocné látky v tabletě s prodlouženým uvolňováním (zvláště mastek) k nekróze místní tkáň, granulomům plic nebo k jiným závažným, potenciálně fatálním účinkům.

Účinky na endokrinní systém

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. Z těchto hormonálních změn mohou plynout klinické příznaky.

Poruchy jater a žlučových cest

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

Doping

Používání přípravku Oxynalon se může projevit pozitivními výsledky při dopingových kontrolách. Používání přípravku Oxynalon jako dopingu může způsobit zdravotní rizika.

Pomocná látka

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, 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 smrti 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.

Současné podávání oxykodonu se serotonin ovlivňujícími látkami, jako je selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nebo inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI), může způsobit serotoninovou toxicitu. Příznaky serotoninové toxicity mohou zahrnovat změny psychického stavu (např. agitovanost, halucinace, kóma), nestabilitu autonomního nervového systému (např. tachykardie, nestálý tlak krve, hypertermie), neuromuskulární abnormality (např. hyperreflexie, ztráta koordinace, ztuhlost) a/nebo gastrointestinální příznaky (např. nauzea, zvracení, průjem). U pacientů užívajících tato léčiva je třeba používat oxykodon s opatrností a může být nutné snížení dávky.

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 přípravku Oxynalon; je třeba se vyvarovat souběžného užívání.

Klinicky relevantní změny v mezinárodním normalizovaném poměru (INR nebo Quick-value) 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 cest mohou být inhibovány nebo indukovány podáváním různých léků nebo doplňků. Může být proto nutné odpovídajícím způsobem upravit dávky přípravku Oxynalon.

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. Snížení dávky a následná retitrace může být nezbytná.

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. Doporučuje se zvýšená opatrnost a může být nutná další titrace, aby bylo dosaženo odpovídající úrovně tlumení příznaků.

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. Souběžné podávání s CYP2D6 inhibitory nemělo významný vliv na eliminaci oxykodonu ani na farmakodynamické účinky oxykodonu.

Studie metabolismu *in vitro* ukazují, že se neočekávají žádné klinicky významné interakce mezi oxykodonem a naloxonem. 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

Neexistují žádné údaje o užívání přípravku Oxynalon těhotnými ženami a při porodu. 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 těchto tablet 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 podává při porodu, může oxykodon způsobit u novorozence respirační depresi.

Tyto tablety se mají 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, proto jsou možné účinky oxykodonu na kojence. Není známo, zda naloxon také přechází do mateřského mléka. Po užití těchto tablet jsou systémové hladiny naloxonu velmi nízké (viz bod 5.2). Riziko pro kojence však nelze vyloučit, především po užití více dávek těchto tablet kojící matkou.

Kojení má být během léčby přípravkem Oxynalon přerušeno.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se fertility.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Oxynalon má středně silný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. To platí zejména na počátku léčby, po zvýšení dávky nebo rotaci anebo v případě, že se tyto tablety kombinují s jinými látkami tlumícími CNS. Pacienti, u nichž je konkrétní dávka stabilizována, nemusí být nutně omezováni. Proto se pacienti mají poradit se svým lékařem, zda mohou řídit vozidlo nebo obsluhovat stroje.

Pacienti léčení přípravkem Oxynalon, u nichž se vyskytla somnolence a / nebo epizody náhlého nástupu spánku, musí být informováni, aby neřídili vozidla a nevykonávali aktivity, kde zhoršená pozornost může vystavit je samotné nebo ostatní riziku vážného úrazu nebo smrti (například při obsluze strojů), dokud tyto opakující se epizody a somnolence nevyjmizí (viz také body 4.4 a 4.5.).

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky jsou rozděleny do tří částí: nežádoucí účinky při léčbě bolesti, nežádoucí účinky léčivé látky oxykodon-hydrochloridu a nežádoucí účinky při léčbě syndromu neklidných nohou.

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.

Nežádoucí účinky při léčbě bolesti

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

Není známo: Euforická nálada, halucinace, noční můry, agrese

Poruchy nervového systému

Časté: Závrať, bolest hlavy, somnolence

Méně časté: Křeče (zvláště u pacientů s epilepsií nebo s predispozicí ke křečím), zhoršená pozornost, dysgeuzie, porucha řeči, synkopa, tremor, letargie

Není známo: Parestezie, sedace

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: Porucha zubu
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, třesavka, 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 způsobit respirační depresi, 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

Gastrointestinální poruchy

Časté: Škytavka

Méně časté: Dysfagie, ileus, vřed v ústech, stomatitida

Vzácné: Meléna, krvácivost 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

Nežádoucí účinky při léčbě syndromu neklidných nohou

Níže uvedený seznam zahrnuje nežádoucí účinky pozorované u oxykodon-hydrochloridu/naloxon-hydrochloridu ve 12týdenní, randomizované, placebem kontrolované klinické studii zahrnující celkem 150 pacientů užívajících oxykodon-hydrochlorid/naloxon-hydrochlorid a 154 pacientů užívajících placebo s denními dávkami mezi 10 mg/5 mg a 80 mg/40 mg oxykodon-hydrochloridu/naloxon-hydrochloridu. Nežádoucí účinky spojené s léčbou bolesti, které nebyly pozorovány v RLS studii, byly přidány s frekvencí „není známo“.

Poruchy imunitního systému

Není známo: Hypersensitivita

Poruchy metabolismu a výživy

Časté: Snížená chuť k jídlu nebo až ztráta chuti k jídlu

Psychiatrické poruchy

Časté: Insomnie, deprese

Méně časté: Snížení libida, spánkové ataky

Není známo: Abnormální myšlení, úzkost, stav zmatenosti, nervozita, neklid, euforie, halucinace, noční můry, drogová závislost, agrese

Poruchy nervového systému

Velmi časté: Bolest hlavy, somnolence

Časté: Závrať, porucha pozornosti, tremor, parestezie

Méně časté: Dysgeuzie
Není známo: Křeče (zvláště u pacientů s epilepsií nebo s predispozicí ke křečím), sedace, porucha řeči, synkopa, letargie

Poruchy oka:

Časté: Postižení zraku

Poruchy ucha a labyrintu

Časté: Vertigo

Srdeční poruchy:

Není známo: Angina pectoris (zvláště u pacientů s anamnézou koronární nemoci), palpitace, tachykardie

Cévní poruchy

Časté: Nával horka, snížený krevní tlak, zvýšený krevní tlak

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Méně časté: Dyspnoe

Není známo: Kašel, rinorea, respirační deprese, zívání

Gastrointestinální poruchy

Velmi časté: Zácpa, nauzea

Časté: Bolest břicha, sucho v ústech, zvracení

Méně časté: Flatulence

Není známo: Břišní distenze, průjem, dyspepsie, říhání, porucha zubů

Poruchy jater a žlučových cest

Časté: Zvýšené hladiny jaterních enzymů (zvýšení hladiny alaninaminotransferázy a gamaglutamyltransferázy)

Není známo: Biliární kolika

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Velmi časté: Hyperhydróza

Časté: Pruritus, kožní reakce

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň

Není známo: Svalové spasmy, svalové fascikulace, myalgie

Poruchy ledvin a močových cest

Není známo: Urgentní močení, retence moči

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Méně časté: Erektální dysfunkce

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi časté: Únava

Časté: Bolest na hrudi, zimnice, žízeň, bolest

Méně časté: Syndrom z vysazení léku, periferní edém

Není známo: Malátnost, astenie

Vyšetření

Není známo: Snížení tělesné hmotnosti, zvýšení tělesné hmotnosti

Poranění, otravy a procedurální komplikace

Méně časté: Náhodné úrazy

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 prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Příznaky intoxikace

Podle anamnézy pacienta se předávkování přípravkem Oxynalon může projevit příznaky, které jsou způsobeny buď oxykodonem (agonista opioidních receptorů) nebo naloxonem (antagonista opioidních receptorů).

Příznaky předávkování oxykodonem zahrnují miónu, 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.

Symptomy předávkování samotným naloxonem jsou nepravděpodobné.

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 tříminutových intervalech dle klinické potřeby. Také je možné aplikovat infuzi 2 mg naloxon-hydrochloridu v 500 ml 0,9% chloridu sodného nebo 5% dextrózy (0,004 mg/ml naloxonu). Infuzi je třeba podat v poměru k dříve podaným dávkám bolusu a podle reakce pacienta.

Je třeba zvážit výplach žaludku.

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

Oxykodon a naloxon mají afinitu pro kappa, mí a delta receptory opiátů v mozku, míše a v periferních orgánech (např. střevo). Oxykodon působí jako agonista opioidního receptoru na těchto receptorech a váže se 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 je klinicky relevantní systémový účinek nepravděpodobný. Kvůli lokálnímu konkurenčnímu antagonismu opioidním receptorem zprostředkovaného oxykodonového účinku naloxonu ve střevu snižuje naloxon poruchy funkce vyprazdňování, které jsou typické pro léčení opioidy.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinky opioidů na endokrinní systému 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, polosyntetický opioid, má podobné účinky na imunitní systém, jako opioidy přírodní.

Analgesie

Dvanáctitýdenní dvojitě zaslepená studie s paralelní skupinou provedená u 322 pacientů trpících 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 a 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 denní dávky oxykodon-hydrochloridu/naloxon-hydrochloridu 60 mg/30 mg až 80 mg/40 mg, ve srovnání s pacienty léčenými pouze oxykodon-hydrochloridem ve stejných dávkách.

Syndrom neklidných nohou

Ve 12týdenní dvojitě zaslepené studii účinnosti bylo 150 pacientů se závažným až velmi závažným idiopatickým syndromem neklidných nohou (IRLS) randomizováno k léčbě oxykodon-hydrochloridem/naloxon-hydrochloridem. Závažný syndrom byl definován jako IRLS skóre mezi 21 a 30, a velmi závažný jako skóre mezi 31 a 40. U pacientů bylo pozorováno klinicky a statisticky významné zlepšení v průměrném IRLS skóre ve srovnání s placebem po celou dobu léčby s poklesem průměrného IRLS skóre o 5,9 bodu ve srovnání s placebem ve 12. týdnu (za předpokladu, že u pacientů, kteří přerušili studii, je účinek podobný placebo, což představuje velmi konzervativní přístup). Nástup účinku byl prokázán již od 1. týdne léčby. Podobné výsledky byly pozorovány ve zlepšení závažnosti RLS symptomů (měřeno RLS-6-Rating Scale), v kvalitě života měřené QoL-RLS dotazníkem, kvalitě spánku (měřeno MOS stupnicí spánku) a pro podíl pacientů s remisí podle IRLS skóre. Žádný subjekt neměl potvrzenou augmentaci v průběhu studie.

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 zjištěn 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 je nevýznamný.

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 přechází do placenty. Není známo, zda naloxon také přechází do mateřského mléka.

Biotransformace a eliminace

Po parenterálním podání je plazmatický poločas přibližně jedna hodina. Doba 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-hydrochloridu/naloxon-hydrochloridu (přípravek Oxynalon)

Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

Farmakokinetické vlastnosti oxykodonu v kombinaci oxykodon-hydrochloridu/naloxon-hydrochloridu jsou ekvivalentní vlastnostem tablet oxykodonu s prodlouženým uvolňováním podávanými společně s tabletami naloxonu s prodlouženým uvolňováním.

Všechny síly přípravku Oxynalon jsou vzájemně zaměnitelné.

Po perorálním podání oxykodon-hydrochloridu/naloxon-hydrochloridu v maximální dávce zdravým subjektům jsou koncentrace naloxonu v plazmě tak nízké, že není možné provést validní farmakokinetickou analýzu. Je ovšem možné provést farmakokinetickou analýzu naloxon-3-glukuronidu jako markeru surogátu, 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-hydrochlorid/naloxon-hydrochlorid s jídlem nebo bez jídla (viz bod 4.2).

Studie metabolismu léku *in vitro* ukázaly, že výskyt klinicky relevantních interakcí s oxykodon-hydrochloridem/naloxon-hydrochloridem je nepravděpodobný.

Starší pacienti

Oxykodon

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

Naloxon

U starších pacientů se hodnota AUC_T naloxonu zvýšila ve srovnání s mladšími dobrovolníky průměrně na 182 % (90% C.I.: 123, 270). Hodnota C_{\max} naloxonu se zvýšila průměrně na 173 % (90% C.I.: 107, 280). Hodnota C_{\min} naloxonu se zvýšila průměrně na 317 % (90% C.I.: 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% C.I.: 113, 147). Hodnota C_{\max} naloxon-3-glukuronidu se zvýšila průměrně na 127 % (90% C.I.: 112, 144). Hodnota C_{\min} naloxon-3-glukuronidu se zvýšila průměrně na 125 % (90% C.I.: 105, 148).

Pacienti s poruchou funkce jater

Oxykodon

U pacientů s poruchou funkce jater se hodnota AUC_{INF} oxykodonu zvýšila průměrně na 143 % (90% C.I.: 111, 184) u lehké poruchy funkce jater, 319 % (90% C.I.: 248, 411) u středně těžké poruchy funkce jater a 310 % (90% C.I.: 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% C.I.: 99, 144) u lehké poruchy funkce jater, 201 % (90% C.I.: 166, 242) u středně těžké poruchy funkce jater a 191 % (90% C.I.: 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% C.I.: 70, 146) u lehké poruchy funkce jater, 176 % (90% C.I.: 138, 215) u středně těžké poruchy funkce jater a 183 % (90% C.I.: 145, 221) u těžké poruchy funkce jater ve srovnání se zdravými dobrovolníky.

Naloxon

U pacientů s poruchou jater se hodnota AUC_t naloxonu zvýšila průměrně na 411 % (90% C.I.: 152, 1112) u lehké poruchy funkce jater, 11518 % (90% C.I.: 4259, 31149) u středně těžké poruchy funkce jater a 10666 % (90% C.I.: 3944, 28847) 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% C.I.: 115, 324) u lehké poruchy funkce jater, 5292 % (90% C.I.: 3148, 8896) u středně těžké poruchy funkce jater a 5252 % (90% C.I.: 3124, 8830) 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% C.I.: 89, 279) u lehké poruchy funkce jater, 128 % (90% C.I.: 72, 227) u středně těžké poruchy funkce jater a 125 % (90% C.I.: 71, 222) u těžké poruchy funkce jater ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Hodnota C_{max} naloxon-3-glukuronidu se zvýšila průměrně na 141 % (90% C.I.: 100, 197) u lehké poruchy funkce jater a 118 % (90% C.I.: 84, 166) u středně těžké poruchy funkce jater, a snížila se na 98 % (90% C.I.: 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% C.I.: 72, 161) a snížila se na 77 % (90% C.I.: 32, 121) u středně těžké poruchy funkce jater a na 94% (90% C.I.: 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% C.I.: 130, 182) u lehké poruchy funkce ledvin, 166 % (90% C.I.: 140, 196) u středně těžké poruchy funkce ledvin a 224 % (90% C.I.: 190, 266) u těžké poruchy funkce ledvin ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Hodnota C_{max} oxykodonu se zvýšila průměrně na 110 % (90% C.I.: 94, 129) u lehké poruchy funkce ledvin, 135 % (90% C.I.: 115, 159) u středně těžké poruchy funkce ledvin a 167 % (90% C.I.: 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, 123% u středně těžké poruchy funkce ledvin a 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 2850% (90% C.I.: 369, 22042) u lehké poruchy funkce ledvin, 3910% (90% C.I.: 506, 30243) u středně těžké poruchy funkce ledvin a 7612% (90% C.I.: 984, 58871) u těžké poruchy funkce ledvin ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Hodnota C_{max} naloxonu se zvýšila průměrně na 1076% (90% C.I.: 154, 7502) u lehké poruchy funkce ledvin, 858% (90% C.I.: 123, 5981) u středně těžké poruchy funkce ledvin a 1675% (90% C.I.: 240, 11676) 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% C.I.: 148, 327) u lehké poruchy funkce ledvin, 370% (90% C.I.: 249, 550) u středně těžké poruchy funkce ledvin a 525% (90% C.I.: 354, 781) u těžké poruchy funkce ledvin ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Hodnota C_{max} naloxon-3-glukuronidu se zvýšila průměrně na 148% (90% C.I.: 110, 197) u lehké poruchy funkce ledvin, 202% (90% C.I.: 151, 271) u středně těžké poruchy funkce ledvin a 239% (90% C.I.: 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

Abyste zabránilo narušení prodlouženého uvolňování tablet, nesmí se přípravek Oxynalon drtit, lámat ani žvýkat, protože to vede k rychlejšímu uvolňování aktivních látek. Kromě toho má naloxon pomalé vylučování, je-li podán intranazálně. Obě tyto vlastnosti znamenají, že zneužití přípravku Oxynalon nebude mít zamýšlený účinek. U potkanů závislých na oxykodonu vedlo intravenózní podání oxykodonu/naloxonu v poměru 2:1 k abstinenčním příznakům.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nejsou k dispozici žádné údaje ze studií reprodukční toxicity pro kombinaci oxykodonu a naloxonu. Studie provedené pro jednotlivé složky na samicích i samcích potkanů ukázaly, že oxykodon v dávkách do 8 mg/kg tělesné hmotnosti nemá vliv na plodnost a raný vývoj embrya a nezpůsobil malformace u potkanů v dávkách do 8 mg/kg a u králíků v dávkách 125 mg/kg tělesné hmotnosti. U králíků bylo při statistickém hodnocení jednotlivých plodů pozorováno zvýšení vývojových změn v souvislosti s dávkou (zvýšený výskyt 27 obratlů před kostí křížovou, další páry žeber). Při statistickém hodnocení těchto parametrů pomocí vrhů se zvýšil pouze výskyt 27 obratlů před kostí křížovou 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 živých mláďat však nebyly pozorovány žádné účinky na vývoj nebo chování.

Dlouhodobé studie karcinogenity kombinace oxykodon/naloxon ani samostatného oxykodonu nebyly prováděny. U naloxonu se prováděla 24měsíční studie perorální karcinogenity u potkanů při dávkování až do 100 mg/kg/den. Výsledky ukazují, že naloxon není za těchto podmínek karcinogenní.

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 přípravku Oxynalon je u lidí v případě terapeutických koncentrací možné s odpovídající jistotou vyloučit.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Oxynalon 5 mg/2,5 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
Oxynalon 10 mg/5 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
Oxynalon 20 mg/10 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
Oxynalon 40 mg/20 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Polyvinylacetát
Povidon (K30)
Natrium-lauryl-sulfát
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Mikrokrytalická celulóza
Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

Oxynalon 5 mg/2,5 mg
Polyvinylalkohol
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol 3350
Mastek

Oxynalon 10 mg/5 mg
Polyvinylalkohol
Oxid titaničitý (E171)
Červený oxid železitý (E172)
Makrogol 3350
Mastek

Oxynalon 20 mg /10 mg
Polyvinylalkohol
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol 3350
Mastek

Oxynalon 40 mg /20 mg
Polyvinylalkohol
Oxid titaničitý (E171)
Červený oxid železitý (E172)
Makrogol 3350
Mastek

6.2 Inkompatibilita

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:

28x1, 56x1, 60x1, 98x1 tableta 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(A)

Oxynalon 5 mg/2,5 mg: 65/117/16-C

Oxynalon 10 mg/5 mg: 65/118/16-C

Oxynalon 20 mg/10 mg: 65/119/16-C

Oxynalon 40 mg/20 mg: 65/120/16-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 1. 6. 2016

Datum posledního prodloužení registrace: 5. 3. 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

25. 8. 2025