

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Oxykodon/Naloxon Sandoz 60 mg/30 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Oxykodon/Naloxon Sandoz 80 mg/40 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Oxykodon/Naloxon Sandoz 60 mg/30 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

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

Oxykodon/Naloxon Sandoz 80 mg/40 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 80 mg oxykodon-hydrochloridu (což odpovídá 72 mg oxykodonu) a 40 mg naloxon-hydrochloridu (ve formě 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

Oxykodon/Naloxon Sandoz 60 mg/30 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Oranžové, podlouhlé, bikonvexní potahované tablety s půlicími rýhami na obou stranách, o délce 15 mm, šířce 7 mm a o výšce 3,8 až 4,8 mm. Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

Oxykodon/Naloxon Sandoz 80 mg/40 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Červené, podlouhlé, bikonvexní potahované tablety s půlicími rýhami na obou stranách, o délce 16 mm, šířce 7,5 mm a o výšce 4,5 až 5,6 mm. Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

Opioidní antagonista naloxon se přidává proto, aby působil proti zácpě způsobené opioidem tím, že blokuje lokální působení oxykodonu na opioidních receptorech ve střevech.

Přípravek Oxykodon/Naloxon Sandoz je indikován k léčbě dospělých.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Analgetická účinnost přípravku Oxykodon/Naloxon Sandoz je ekvivalentní účinku oxykodon-hydrochloridu v lékových formách s prodlouženým uvolňováním.

Dávku je nutno upravit podle intenzity bolesti a citlivosti každého jednotlivého pacienta. Nebude-li předepsáno jinak, musí se přípravek Oxykodon/Naloxon Sandoz podávat následovně:

Dospělí

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

Nižší síly jsou určeny k titraci dávky při zahájení léčby opioidy a k individuálnímu přizpůsobení dávky.

Pacienti, kteří již dostávají opioidy, mohou začít na vyšších dávkách kombinace 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 je zvažováno zvýšení dávky, má být pacientům s poruchou funkce ledvin a pacientům s lehkou poruchou funkce jater věnována zvláštní pozornost.

U pacientů vyžadujících vyšší dávky je nutno 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.

Po úplném ukončení léčby kombinací oxykodon-hydrochlorid/naloxon-hydrochlorid 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 jako záchrannou medikaci při průlomové bolesti analgetika s okamžitým uvolňováním. Přípravek Oxykodon/Naloxon Sandoz 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 přípravku Oxykodon/Naloxon Sandoz je třeba zvýšit. Toto zvýšení je třeba provádět každý den nebo každý druhý den o 5 mg/2,5 mg dvakrát denně, nebo v případě nezbytnosti o 10 mg/5 mg oxykodon-hydrochloridu/naloxon-hydrochloridu až do dosažení stabilní dávky. Cílem je stanovit specifickou dávku podávanou pacientovi dvakrát denně, která bude udržovat adekvátní analgezii a při níž bude potřeba záchranné medikace po celou dobu léčby bolesti co nejmenší.

Přípravek Oxykodon/Naloxon Sandoz se užívá ve stanovené dávce dvakrát denně podle pevného časového rozvrhu. Zatímco pro většinu pacientů je vhodné symetrické podávání přípravku (ve stejných dávkách ráno a večer) podle pevného časového rozvrhu (každých 12 hodin), 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.

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

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

Délka léčby

Přípravek Oxykodon/Naloxon Sandoz se nemá podávat déle, než je absolutně nezbytné.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Stejně jako u mladších dospělých je nutno dávkování upravit podle intenzity bolesti a citlivosti jednotlivých pacientů.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Klinické hodnocení prokázalo, že plazmatické koncentrace jak oxykodonu, tak naloxonu jsou u pacientů s poruchou funkce ledvin zvýšené (viz bod 5.2). Koncentrace naloxonu byly ovlivněny vyšší měrou než koncentrace oxykodonu. Klinický význam relativně vysoké expozice naloxonu u pacientů s poruchou funkce ledvin není dosud znám. Při podávání kombinace oxykodon-hydrochlorid/naloxon-hydrochlorid pacientům s poruchou funkce ledvin je nutná opatrnost (viz bod 4.4).

Pacienti s poruchou funkce jater

Klinické hodnocení prokázalo, že plazmatické koncentrace jak oxykodonu, tak naloxonu jsou u pacientů s poruchou funkce jater zvýšené. Koncentrace naloxonu byly ovlivněny vyšší měrou než koncentrace oxykodonu (viz bod 5.2). Klinický význam relativně vysoké expozice naloxonu u pacientů s poruchou funkce jater není dosud znám. Při podávání kombinace oxykodon-hydrochloridu/naloxon-hydrochloridu 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 Oxykodon/Naloxon Sandoz kontraindikován (viz bod 4.3).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Oxykodon/Naloxon Sandoz nebyla u dětí a dospívajících do 18 let dosud stanovena. K dispozici nejsou žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání.

Oxykodon/Naloxon Sandoz se užívá ve stanovených dávkách dvakrát denně podle pevného časového rozvrhu.

Tablety s prodlouženým uvolňováním je možné užívat s jídlem nebo bez jídla a s dostatečným množstvím tekutin.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky. Přípravek Oxykodon/Naloxon Sandoz se musí zapít dostatečným množstvím tekutiny a nesmí se lámat, kousat nebo drtit (viz bod 4.4).

Cíle léčby a ukončení léčby

Před zahájením léčby přípravkem Oxykodon/Naloxon Sandoz má být s pacientem v souladu s metodickými pokyny pro léčbu bolesti dohodnuta strategie léčby včetně délky léčby a cílů léčby a plán ukončení léčby. Během léčby má být lékař v častém kontaktu s pacientem, aby mohl vyhodnotit

potřebu další léčby, zvážit její ukončení a v případě potřeby upravit dávkování. Když pacient již léčbu oxykodonem nepotřebuje, může být prospěšné snižovat dávku postupně, aby se předešlo příznakům z vysazení. Není-li dosaženo požadované kontroly bolesti, má se zvážit možnost hyperalgie, tolerance a progresu primárního onemocnění (viz bod 4.4).

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
- Závažné bronchiální astma
- Paralytický ileus nevyvolaný opioidy
- Středně těžká až těžká porucha funkce jater

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Je třeba podávat tyto tablety s opatrností u pacientů:

- se závažně zhoršenou funkcí plic
- se spánkovou apnoí
- užívajících léky tlumící CNS (viz níže a bod 4.5)
- užívajících inhibitory monoaminooxidázy (MAO, viz níže a bod 4.5)
- s tolerancí, fyzickou závislostí a při vysazení (viz níže)
- s psychickou závislostí, zneužíváním a anamnézou zneužívání návykových látek a/nebo alkoholu (viz níže)
- starších a oslabených
- s poraněním hlavy, intrakraniální lézí nebo zvýšeným intrakraniálním tlakem, sníženou úrovní vědomí nejasného původu
- s epileptickými záchvaty nebo predispozicí ke křečím
- s hypotenzí
- s hypertenzí
- s pankreatitidou
- s lehkou poruchou funkce jater
- s poruchou funkce ledvin
- s paralytickým ileem vyvolaným opioidy
- s myxedémem
- s hypotyreózou
- s Addisonovou nemocí (nedostatečnost kůry nadledvin)
- s hypertrofií prostaty
- s toxickou psychózou
- s alkoholismem
- s delíriem tremens
- s cholelitiázou
- s preexistujícím kardiaskulárním onemocněním

Respirační deprese

Hlavním rizikem nadměrného užití opioidů je respirační deprese.

Poruchy dýchání související se spánkem

Opioidy mohou způsobit poruchy dýchání související se spánkem, včetně centrální spánkové apnoe (CSA) a hypoxemie související se spánkem. Užívání opioidů může zvýšit riziko CSA v závislosti na dávce. U pacientů s CSA je třeba zvážit snížení celkové dávky opioidů.

Riziko plynoucí ze současného užívání se sedativy, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky

Současné užívání kombinace oxykodon-hydrochlorid/naloxon-hydrochlorid 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 nejsou alternativní možnosti léčby. V případě rozhodnutí předepsat oxykodon-hydrochlorid/naloxon-hydrochlorid 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

Kombinace oxykodon-hydrochlorid/naloxon-hydrochlorid má být podávána s opatrností pacientům užívajícím inhibitory monoaminooxidázy (IMAO) nebo v průběhu 14 dnů od jejich vysazení.

Porucha funkce jater nebo ledvin

Pozornost je třeba věnovat podávání kombinace oxykodon-hydrochlorid/naloxon-hydrochlorid pacientům s lehkou poruchou funkce jater nebo ledvin. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin je pečlivé lékařské sledování nezbytné.

Průjem

Průjem lze považovat za možný důsledek působení naloxonu.

Porucha z užívání opioidů (zneužívání a závislost)

Tolerance a fyzická a/nebo psychická závislost se mohou vyvinout při opakovaném podávání opioidů, jako je oxykodon.

Opakované používání přípravku Oxykodon/Naloxon Sandoz může vést k poruše z užívání opioidů (opiod use disorder, OUD). Vyšší dávkování a delší léčba opioidy mohou zvýšit riziko vývoje OUD. Zneužívání nebo úmyslné nesprávné použití přípravku Oxykodon/Naloxon Sandoz může vést k předávkování a/nebo úmrtí. U pacientů s osobní nebo 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 Oxykodon/Naloxon Sandoz i během ní je třeba s pacientem dohodnout cíle léčby a plán jejího ukončení (viz bod 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.

Přípravek Oxykodon/Naloxon Sandoz není vhodný k léčbě abstinčních příznaků.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky. Aby se nezhoršilo prodloužené uvolňování, nesmí se tablety dále lámat, kousat ani drtit. Lámání, rozkousání nebo rozdrčení tablet s prodlouženým uvolňováním kvůli usnadnění spolknutí vede k rychlejšímu uvolnění léčivých látek a k absorpci možné letální dávky oxykodonu (viz bod 4.9).

Pediatrická populace

U dětí a dospívajících do 18 let se neprováděly studie bezpečnosti a účinnosti pro kombinaci oxykodon-hydrochlorid/naloxon-hydrochlorid. Proto se použití tohoto přípravku u dětí a dospívajících do 18 let nedoporučuje.

Alkohol

Současné užívání alkoholu a přípravku Oxykodon/Naloxon Sandoz může zvýšit nežádoucí účinky přípravku; jejich současnému užívání je třeba se vyhnout.

Nádorové onemocnění

Nejsou žádné klinické zkušenosti u pacientů s nádorovým onemocněním spojeným s peritoneální karcinomatózou nebo subokluzivním syndromem v pokročilém stadiu karcinomu trávicího traktu nebo pánve. Proto se užívání kombinace oxykodon-hydrochlorid/naloxon-hydrochlorid u těchto pacientů nedoporučuje.

Chirurgie

Kombinace oxykodon-hydrochlorid/naloxon-hydrochlorid se nedoporučuje k předoperačnímu použití ani k pooperačnímu použití během prvních 12 až 24 hodin. Přesné načasování zahájení pooperační léčby pomocí kombinace oxykodon-hydrochlorid/naloxon-hydrochlorid závisí na 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.

Abusus

Zneužívání přípravku Oxykodon/Naloxon Sandoz drogově závislými osobami se důrazně nedoporučuje.

Pokud je přípravek zneužit parenterálně, intranasálně nebo perorálně osobami závislými na agonistech opioidních receptorů, jako je heroin, morfin nebo methadon, očekává se, že kombinace oxykodon-hydrochlorid/naloxon-hydrochlorid navodí výrazné abstinční příznaky - kvůli antagonismu naloxonu na opioidních receptorech - anebo zesílí již přítomné abstinční příznaky (viz bod 4.9).

Tyto tablety jsou určeny pouze k perorálnímu užití. Lze očekávat, že parenterální injekce složek tablet s prodlouženým uvolňováním (zejména mastku) povedou k lokální nekróze tkáně a plicním granulomům, nebo mohou vést k jiným závažným a případně fatálním nežádoucím účinkům. Prázdnou matici (tablety) je možné vidět ve stolici.

Endokrinní systém

Opioidy, jako je oxykodon, mohou ovlivňovat hypotalamo-hypofyzárně-adrenální nebo gonadální osu. Některé změny, které jsou pozorovány, zahrnují vzestup množství prolaktinu v séru a snížení množství

kortizolu a testosteronu v plazmě. Následkem těchto hormonálních změn může být manifestace klinických symptomů.

Dlouhodobá léčba opioidy

U pacientů léčených dlouhodobě opioidy může přechod na kombinaci oxykodon-hydrochlorid/naloxon-hydrochlorid zpočátku vyvolat abstinenční příznaky nebo průjem.

Hyperalgezie

Hyperalgezie, která nebude reagovat na další zvýšení dávky oxykodonu, se může vyskytnout zejména při vysokých dávkách. Může být nutné snížit dávku oxykodonu nebo změnit opioid.

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 pacientům 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 Oxykodon/Naloxon Sandoz 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

Sedativa, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky:

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).

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

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.

Kombinace oxykodon hydrochlorid/naloxon hydrochlorid musí být podávána s opatrností u pacientů užívajících IMAO nebo pacientů, kteří dostávali IMAO během předchozích 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 v psychickém 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 tyto přípravky je třeba používat oxykodon s opatrností a může být nutné snížit jeho dávku.

Alkohol může zesilovat farmakodynamické účinky přípravku Oxykodon/Naloxon Sandoz; současnému užívání je nutno se vyhnout.

Při současném podávání oxykodonu a kumarinových antikoagulancií byly pozorovány klinicky relevantní změny v mezinárodním normalizovaném poměru (INR nebo Quick) v obou směrech.

Oxykodon se metabolizuje primárně prostřednictvím CYP3A4 a částečně prostřednictvím CYP2D6 (viz bod 5.2). Aktivity těchto metabolických drah mohou být inhibovány nebo indukovány podáváním různých léčivých přípravků nebo doplňků stravy. Proto může být nutné dávky přípravku Oxykodon/Naloxon Sandoz upravit.

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 přípravku Oxykodon/Naloxon Sandoz 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 snížení koncentrací oxykodonu v plazmě. Doporučuje se zvýšená opatrnost, přičemž k dosažení odpovídající úrovně tlumení bolesti 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 na eliminaci oxykodonu významný vliv a stejně tak nemělo vliv na farmakodynamické účinky oxykodonu.

In vitro studie metabolismu 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 kombinace oxykodon-hydrochlorid/naloxon-hydrochlorid těhotnými ženami a při porodu neexistují žádné klinické údaje. Omezené klinické údaje o užívání oxykodonu v těhotenství u člověka nepřinášejí důkaz o zvýšení rizika vrozených vad. U naloxonu nejsou o exponovaných těhotenstvích k dispozici dostatečné klinické údaje. Systémová expozice žen naloxonu po užívání přípravku Oxykodon/Naloxon Sandoz je však poměrně nízká (viz bod 5.2).

Jak oxykodon, tak naloxon přecházejí do placenty. Studie kombinace oxykodonu a naloxonu na zvířatech nebyly provedeny (viz bod 5.3). Studie oxykodonu nebo naloxonu podávaných jako samostatné léčivé látky zvířatům žádné teratogenní ani embryotoxické účinky neprokázaly.

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

Přípravek Oxykodon/Naloxon Sandoz se v těhotenství smí užívat pouze v případě, kdy prospěch převáží nad možnými riziky pro nenarozené dítě nebo novorozence.

Kojení

Oxykodon přechází do mateřského mléka. Poměr koncentrace mezi mlékem a plazmou byl naměřen 3,4:1, a proto jsou účinky oxykodonu na kojence představitelné. Není známo, zda do mateřského mléka přechází též naloxon. Po užití přípravku Oxykodon/Naloxon Sandoz jsou však systémové hladiny naloxonu velmi nízké (viz bod 5.2).

Riziko pro kojence však nelze vyloučit, především pokud kojící matka užila více dávek přípravku Oxykodon/Naloxon Sandoz.

Během léčby přípravkem Oxykodon/Naloxon Sandoz má být kojení přerušeno.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku oxykodonu a naloxonu na fertilitu člověka. Při užívání přípravku Oxykodon/Naloxon Sandoz nebyl u potkanů pozorován žádný účinek na páření nebo fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Kombinace oxykodon-hydrochlorid/naloxon-hydrochlorid má mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. To je zvláště pravděpodobné na počátku léčby přípravkem Oxykodon/Naloxon Sandoz, po zvýšení dávky nebo změně přípravku a pokud se přípravek Oxykodon/Naloxon Sandoz kombinuje s jinými látkami tlumícími CNS. Pacienti, kteří jsou stabilizováni na dané dávce, nemusí být nutně omezoováni. Proto se pacienti mají poradit se svým lékařem, zda mohou řídit vozidlo nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Následující četnosti jsou podkladem pro posouzení nežádoucích účinků:

velmi časté	$\geq 1/10$
časté	$\geq 1/100$ až $< 1/10$
méně časté	$\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$
vzácné	$\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$
velmi vzácné	$< 1/10\ 000$
není známo	z dostupných údajů nelze určit

V rámci každé četnosti jsou nežádoucí účinky uvedeny podle klesající závažnosti.

Třídy orgánových systémů MedDRA	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita		
Poruchy metabolismu a výživy	Snížení až ztráta chuti k jídlu			

Třídy orgánových systémů MedDRA	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Psychiatrické poruchy	Insomnie	Abnormální myšlení Úzkost Zmatenost Deprese Snížené libido Nervozita Neklid	Závislost na léku (viz bod 4.4)	Euforická nálada Halucinace Noční můry Agresivita
Poruchy nervového systému	Závrať Bolest hlavy Somnolence	Konvulze ¹ Porucha pozornosti Dysgeuzie Porucha řeči Synkopa Třes Letargie		Parestezie Sedace
Poruchy oka		Porucha zraku		
Poruchy ucha a labyrintu	Vertigo			
Srdeční poruchy		Angina pectoris ² Palpitace	Tachykardie	
Cévní poruchy	Návaly horka	Snížený krevní tlak Zvýšený krevní tlak		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Dušnost Rinorea Kašel	Zívání	Respirační deprese Syndrom centrální spánkové apnoe
Gastrointestinální poruchy	Bolest břicha Zácpa Průjem Sucho v ústech Dyspepsie Zvracení Nauzea Flatulence	Abdominální distenze	Potíže se zuby	Řhání
Poruchy jater žlučových cest		Zvýšení jaterních enzymů Biliární kolika		

Třídy orgánových systémů MedDRA	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Pruritus Kožní reakce Hyperhidróza			
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		Svalové spasmy Svalové fascikulace Myalgie		
Poruchy ledvin a močových cest		Urgentní močení		Retence moči
Poruchy reprodukčního systému a prsu				Erekttilní dysfunkce
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie Únava	Bolest na hrudi Zimnice Abstinenční syndrom Malátnost Bolest Periferní edém Žízeň		
Vyšetření		Snížení tělesné hmotnosti	Zvýšení tělesné hmotnosti	
Poranění, otravy a procedurální komplikace		Poranění při nehodách		

¹ zejména u osob s epileptickou poruchou nebo sklonem ke křečím

² zejména u pacientů s ischemickou chorobou srdeční v anamnéze

U léčivé látky oxykodon-hydrochlorid jsou známy následující další nežádoucí účinky

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

Třídy orgánových systémů MedDRA	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Infekce a infestace			Herpes simplex	
Poruchy imunitního systému				Anafylaktické reakce
Poruchy metabolismu a výživy		Dehydratace	Zvýšená chuť k jídlu	

Třídy orgánových systémů MedDRA	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Psychiatrické poruchy	Poruchy nálady a změny osobnosti Snížená aktivita Psychomotorická hyperaktivita	Agitovanost Poruchy vnímání (např. derealizace)		
Poruchy nervového systému		Zhoršená koncentrace Migréna Hypertonie Mimovolní svalové kontrakce Hypestezie Abnormální koordinace		Hyperalgezie
Poruchy ucha a labyrintu		Porucha sluchu		
Cévní poruchy		Vazodilatace		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Dysfonie		Syndrom centrální spánkové apnoe
Gastrointestinální poruchy	Škytavka	Dysfagie Ileus Vředy v ústech Stomatitida	Meléna Krvácení z dásní	Zubní kaz
Poruchy jater žlučových cest				Cholestáza <u>Dysfunkce Oddiho svěrače</u>
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Suchá kůže	Kopřivka	
Poruchy ledvin a močových cest	Dysurie			
Poruchy reprodukčního systému a prsu		Hypogonadismus		Amenorea
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Edém Léková tolerance		Syndrom z vysazení léku u novorozenců

Závislost

Opakované používání přípravku Oxykodon/Naloxon Sandoz, a to i v terapeutických dávkách, může vést k závislosti. Riziko závislosti se u jednotlivých pacientů může lišit podle rizikových faktorů, dávkování a délky 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

Symptomy intoxikace

Podle anamnézy pacienta se předávkování kombinací oxykodon-hydrochlorid/naloxon-hydrochlorid může projevit symptomy, které jsou způsobeny buď oxykodonem (agonista opioidních receptorů) nebo naloxonem (antagonista opioidních receptorů).

Symptomy předávkování oxykodonem zahrnují toxickou leukoencefalopatii, miózu, respirační depresi, somnolenci přecházející do stuporu, hypotonii, bradykardii a hypotenzi. V závažnějších případech se může vyskytnout kóma, nekardiogenní plicní edém a oběhové selhání, které mohou mít fatální následky.

Symptomy předávkování samotným naloxonem nejsou pravděpodobné.

Léčba intoxikace

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

Klinické symptomy naznačující předávkování oxykodonem lze léčit podáním opioidních antagonistů (např. 0,4 až 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.

Lze zvážit výplach žaludku.

V případě potřeby je nutno ke zvládnutí oběhového šoku při předávkování použít podpurná opatření (umělá ventilace, kyslík, vazopresorické látky a infuze tekutin). Srdeční zástava nebo arytmie mohou vyžadovat srdeční masáž nebo defibrilaci. V případě potřeby je nutno zavést umělou ventilaci. Je třeba udržet metabolismus tekutin a elektrolytů.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: analgetika, opioidy; přírodní opiové alkaloidy

ATC kód: N02AA55

Mechanismus účinku

Oxykodon a naloxon mají afinitu ke 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 metabolismu při prvním průchodu je biologická dostupnost naloxonu po perorálním podání <3 %, a proto není klinicky relevantní systémový účinek pravděpodobný. V důsledku naloxonem vyvolaného lokálního kompetitivního antagonismu opioidním receptorem zprostředkovaného účinku oxykodonu ve střevě snižuje naloxon poruchy funkce vyprazdňování, které jsou typické při léčbě opioidy.

Klinická účinnost a bezpečnost

Dvanáctitýdenní, 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 oxykodon-hydrochloridem a naloxon-hydrochloridem významně nižší než ve skupině léčené pouze oxykodonem (31 % oproti 55 %, $p < 0,0001$). Podobných výsledků bylo dosaženo ve studii provedené u 265 pacientů bez rakoviny, 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 ukazují různé účinky přírodních opioidů na složky imunitního systému. Klinický význam těchto zjištění 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 dosahující až 87 %.

Distribuce

Po absorpci se oxykodon distribuuje do celého těla. Přibližně 45 % je vázáno na plazmatické proteiny. 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. Příspěvek metabolitů k celkovému farmakodynamickému účinku není významný.

Eliminace

Oxykodon a jeho metabolity se vylučují močí a stolicí.

Naloxon-hydrochlorid

Absorpce

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

Distribuce

Naloxon prochází placentou. Zda naloxon také přechází do mateřského mléka, není známo.

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. Metabolizuje se v játrech a vylučuje se močí. Hlavními metabolity jsou naloxon-glukuronid, 6 β -naloxol a jeho glukuronid.

Kombinace oxykodon-hydrochlorid/naloxon-hydrochlorid (přípravek Oxykodon/Naloxon Sandoz)

Vztah farmakokinetiky a farmakodynamiky

Farmakokinetické vlastnosti oxykodonu z kombinace oxykodon-hydrochlorid/naloxon-hydrochlorid jsou ekvivalentní vlastnostem oxykodon-hydrochloridu v tabletách s prodlouženým uvolňováním podávaných společně s naloxon-hydrochloridem v tabletách s prodlouženým uvolňováním.

Všechny síly přípravku Oxykodon/Naloxon Sandoz jsou zaměnitelné.

Po perorálním podání kombinace oxykodon-hydrochlorid/naloxon-hydrochlorid 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 jsou pro změření dostatečně vysoké.

Obecně byla po vysoce tučné snídani biologická dostupnost a maximální koncentrace oxykodonu v plazmě (C_{max}) v porovnání s podáním nalačno v průměru o 16, respektive 30 % vyšší. Toto zjištění bylo vyhodnoceno jako klinicky irelevantní, a proto je možné užívat tablety s prodlouženým uvolňováním přípravku Oxykodon/Naloxon Sandoz s jídlem nebo bez jídla (viz bod 4.2).

In vitro studie metabolismu ukázaly, že výskyt klinicky relevantních interakcí zahrnujících oxykodon-hydrochlorid/naloxon-hydrochlorid není pravděpodobný.

Starší pacienti

Oxykodon

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

Naloxon

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

Pacienti s poruchou funkce jater

Oxykodon

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

Naloxon

U pacientů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater se ve srovnání se zdravými dobrovolníky hodnota AUC_T naloxonu zvýšila v uvedeném pořadí průměrně na 411 % (90% interval spolehlivosti: 152, 1 112), 11 518 % (90% interval spolehlivosti: 4 259, 31 149) a 10 666 % (90% interval spolehlivosti: 3 944, 28 847). Hodnota C_{max} naloxonu se ve srovnání se zdravými dobrovolníky u pacientů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater v uvedeném pořadí zvýšila průměrně na 193 % (90% interval spolehlivosti: 115, 324), 5 292 % (90% interval spolehlivosti: 3 148, 8 896) a 5 252 % (90% interval spolehlivosti: 3 124, 8 830). Vzhledem k nedostatečnému množství dat nebylo $t_{1/2Z}$ a odpovídající AUC_{INF} naloxonu vypočítáno. Srovnání biologické dostupnosti naloxonu bylo tudíž založeno na hodnotách AUC_T .

Naloxon-3-glukuronid

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

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Oxykodon

U pacientů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin se ve srovnání se zdravými dobrovolníky hodnota AUC_{INF} oxykodonu v uvedeném pořadí zvýšila průměrně na 153 % (90% interval spolehlivosti: 130, 182), 166 % (90% interval spolehlivosti: 140, 196) a 224 % (90% interval spolehlivosti: 190, 266). Hodnota C_{max} oxykodonu se ve srovnání se zdravými dobrovolníky u

pacientů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin v uvedeném pořadí zvýšila průměrně na 110 % (90% interval spolehlivosti: 94, 129), 135 % (90% interval spolehlivosti: 115, 159) a 167 % (90% interval spolehlivosti: 142, 196). Hodnota $t_{1/2Z}$ oxykodonu se ve srovnání se zdravými dobrovolníky u pacientů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin v uvedeném pořadí zvýšila průměrně na 149 %, 123 % a 142 %.

Naloxon

U pacientů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin se ve srovnání se zdravými dobrovolníky hodnota AUC_t naloxonu zvýšila v uvedeném pořadí průměrně na 2 850 % (90% interval spolehlivosti: 369, 22 042), 3 910 % (90% interval spolehlivosti: 506, 30 243) a 7 612 % (90% interval spolehlivosti: 984, 58 871). Hodnota C_{max} naloxonu se ve srovnání se zdravými dobrovolníky u pacientů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin zvýšila v uvedeném pořadí průměrně na 1 076 % (90% C.I.: 154, 7 502), 858 % (90% interval spolehlivosti: 123, 5 981) a 1 675 % (90% interval spolehlivosti: 240, 11 676). Vzhledem k nedostatečnému množství dat nebylo $t_{1/2Z}$ a odpovídající AUC_{INF} naloxonu vypočítáno. 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 lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin se ve srovnání se zdravými dobrovolníky hodnota AUC_{INF} naloxon-3-glukuronidu v uvedeném pořadí zvýšila průměrně na 220 % (90% interval spolehlivosti: 148, 327), 370 % (90% interval spolehlivosti: 249, 550) a 525 % (90% interval spolehlivosti: 354, 781). Hodnota C_{max} naloxon-3-glukuronidu se ve srovnání se zdravými dobrovolníky u pacientů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin v uvedeném pořadí zvýšila průměrně na 148 % (90% interval spolehlivosti: 110, 197), 202 % (90% interval spolehlivosti: 151, 271) a 239 % (90% interval spolehlivosti: 179, 320). U hodnoty $t_{1/2Z}$ naloxon-3-glukuronidu nedošlo v průměru mezi pacienty s poruchou funkce ledvin a zdravými jedinci k žádné významné změně.

Abusus

Aby bylo zachováno prodloužené uvolňování, nesmí se přípravek Oxykodon/Naloxon Sandoz tablety s prodlouženým uvolňováním lámat, drtit ani žvýkat, protože to vede k rychlému uvolnění léčivých látek.

Nicméně tablety mohou být děleny na stejné dávky.

Kromě toho se naloxon při intranasálním podání vylučuje pomaleji. Obě tyto vlastnosti znamenají, že zneužití přípravku Oxykodon/Naloxon Sandoz nebude mít zamýšlený účinek. U potkanů závislých na oxykodon-hydrochloridu vedlo intravenózní podání kombinace oxykodon-hydrochlorid/naloxon-hydrochlorid v poměru 2:1 k abstinenčním příznakům.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Údaje ze studií reprodukční toxicity kombinace oxykodonu a naloxonu nejsou k dispozici.

Studie provedené s jednotlivými složkami 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 125 mg/kg tělesné hmotnosti. Nicméně u králíků bylo při statistickém hodnocení jednotlivých plodů pozorováno zvýšení vývojových změn v souvislosti s dávkou (zvýšený výskyt 27 presakrálních obratlů, nadbytečné páry žeber). Při statistickém hodnocení těchto parametrů pomocí vrhů se zvýšila pouze

incidence 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 prenatalního a postnatálního vývoje potkanů F1 generace 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 tělesnou hmotnost matky a příjem potravy (NOAEL 2 mg/kg tělesné hmotnosti). Účinek na fyzické, reflexologické a smyslové vývojové parametry ani na ukazatele chování a reprodukce nebyl pozorován. Standardní studie perorální reprodukční toxicity naloxonu ukazují, že vysoké perorální dávky naloxonu nebyly teratogenní ani embryo/fetotoxické a nemají nepříznivý vliv na perinatální a 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 vrhu. Nicméně u přeživších mláďat nebyly žádné účinky na vývoj nebo chování pozorovány.

Dlouhodobé studie kancerogenity kombinace oxykodon-hydrochlorid/naloxon-hydrochlorid nebyly provedeny. Kancerogenita byla hodnocena ve 2leté studii s perorální sondou prováděné na potkanech kmene Sprague-Dawley. Oxykodon nezvyšoval výskyt nádorů u samců a samic potkanů v dávkách až 6 mg/kg/den. Dávky byly omezeny farmakologickými účinky oxykodonu souvisejícími s opioidy.

U naloxonu se prováděla 24měsíční studie perorální kancerogenity na potkanech při dávkování až do 100 mg/kg/den a 6měsíční studie kancerogenity byla provedena u myši TgrasH2 v dávkách do 200 mg/kg/den. Výsledky těchto dvou studií ukazují, že naloxon není za těchto podmínek kancerogenní.

Oxykodon a naloxon jako samostatné látky vykazují v *in vitro* testech klastogenní potenciál. Žádné podobné účinky ovšem nebyly zjištěny za podmínek *in vivo*, a to ani při toxických dávkách. Výsledky naznačují, že mutagenní riziko kombinace oxykodon-hydrochlorid/naloxon-hydrochlorid lze pro člověka v terapeutických koncentracích s adekvátní jistotou vyloučit.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

{Oxykodon/Naloxon Sandoz 60 mg/30 mg tablety s prodlouženým uvolňováním}

Jádro tablety

Poly(vinyl-acetát)

Povidon

Natrium-lauryl-sulfát

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Mikrokrystalická celulóza

Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

Polyvinylalkohol

Oxid titaničitý (E 171)

Makrogol 3350

Mastek

Žlutý oxid železitý (E 172)

Červený oxid železitý

{Oxykodon/Naloxon Sandoz 80 mg/40 mg tablety s prodlouženým uvolňováním}

Jádro tablety

Poly(vinyl-acetát)

Povidon

Natrium-lauryl-sulfát

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Mikrokrytalická celulóza

Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

Polyvinylalkohol

Oxid titaničitý (E 171)

Makrogol 3350

Mastek

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

Perforovaný jednodávkový dětský bezpečnostní protlačovací blistr z Al/PVC/PE/PVDC.
Perforovaný jednodávkový dětský bezpečnostní odlupovatelný blistr z Al/PVC/PE/PVDC.
Dětský bezpečnostní blistr z Al/PVC/PE/PVDC.

Velikosti balení

Jednodávkový blistr: 28x1, 50x1, 60x1 tableta s prodlouženým uvolňováním.

Blistr: 60 tablet 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

Sandoz s.r.o., Piktova 1737/1a, 140 00 Praha 4 – Nusle, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Oxykodon/Naloxon Sandoz 60 mg/30 mg: 65/511/21-C
Oxykodon/Naloxon Sandoz 80 mg/40 mg: 65/512/21-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 8. 6. 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

27. 11. 2025