

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Oxykodon/Naloxon Mylan 5 mg/2,5 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním  
Oxykodon/Naloxon Mylan 10 mg/5 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním  
Oxykodon/Naloxon Mylan 20 mg/10 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním  
Oxykodon/Naloxon Mylan 30 mg/15 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním  
Oxykodon/Naloxon Mylan 40 mg/20 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

### 2. KVALITATÍVNE a KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

#### Oxykodon/Naloxon Mylan 5 mg/2,5 mg

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 5 mg oxykodóniumchloridu (zodpovedá 4,5 mg oxykodónu) a 2,5 mg naloxóniumchloridu (ako 2,74 mg dihydrátu naloxóniumchloridu, čo zodpovedá 2,25 mg naloxónu).

#### Oxykodon/Naloxon Mylan 10 mg/5 mg

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 10 mg oxykodóniumchloridu (zodpovedá 9 mg oxykodónu) a 5 mg naloxóniumchloridu (ako 5,45 mg dihydrátu naloxóniumchloridu, čo zodpovedá 4,5 mg naloxónu).

#### Oxykodon/Naloxon Mylan 20 mg/10 mg

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 20 mg oxykodóniumchloridu (zodpovedá 18 mg oxykodónu) a 10 mg naloxóniumchloridu (ako 10,9 mg dihydrátu naloxóniumchloridu, čo zodpovedá 9 mg naloxónu).

#### Oxykodon/Naloxon Mylan 30 mg/15 mg

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 30 mg oxykodóniumchloridu (zodpovedá 27 mg oxykodónu) a 15 mg naloxóniumchloridu (ako 16,35 mg dihydrátu naloxóniumchloridu, čo zodpovedá 13,5 mg naloxónu).

#### Oxykodon/Naloxon Mylan 40 mg/20 mg

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 40 mg oxykodóniumchloridu (zodpovedá 36 mg oxykodónu) a 20 mg naloxóniumchloridu (ako 21,8 mg dihydrátu naloxóniumchloridu, čo zodpovedá 18 mg naloxónu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta s predĺženým uvoľňovaním.

#### Oxykodon/Naloxon Mylan 5 mg/2,5 mg

Biela, okrúhla, obojstranne vypuklá tableta s predĺženým uvoľňovaním s priemerom 4,7 mm a výškou 2,9 – 3,9 mm.

#### Oxykodon/Naloxon Mylan 10 mg/5 mg

Ružová, podlhovastá, obojstranne vypuklá tableta s predĺženým uvoľňovaním s deliacou ryhou na oboch stranách, s dĺžkou 10,2 mm, šírkou 4,7 mm a výškou 3,0 – 4,0 mm.  
Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

Oxykodon/Naloxon Mylan 20 mg/10 mg

Biela, podlhovastá, obojstranne vypuklá tableta s predĺženým uvoľňovaním s deliacou ryhou na oboch stranách, s dĺžkou 11,2 mm, šírkou 5,2 mm a výškou 3,3 – 4,3 mm.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

Oxykodon/Naloxon Mylan 30 mg/15 mg

Žltá, podlhovastá, obojstranne vypuklá tableta s predĺženým uvoľňovaním s deliacou ryhou na oboch stranách, s dĺžkou 12,2 mm, šírkou 5,7 mm a výškou 3,3 – 4,3 mm.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

Oxykodon/Naloxon Mylan 40 mg/20 mg

Ružová, podlhovastá, obojstranne vypuklá tableta s predĺženým uvoľňovaním s deliacou ryhou na oboch stranách, s dĺžkou 14,2 mm, šírkou 6,7 mm a výškou 3,6 – 4,6 mm.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Silná bolesť, ktorá sa dá primerane zvládnuť len pomocou opioidných analgetík.

Opioidný antagonistu naloxón sa pridáva, aby pôsobil proti zápche spôsobenej opioidmi tým, že blokuje lokálne pôsobenie oxykodónu na opioidných receptoroch v črevách.

Oxykodon/Naloxon Mylan je indikovaný dospelým.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

#### Dávkovanie

##### **Analgézia**

Analgetický účinok Oxykodonu/Naloxonu Mylan zodpovedá účinku oxykodóniumchloridu v liekovej forme s predĺženým uvoľňovaním.

Dávkovanie sa má upraviť podľa intenzity bolesti a citlivosti každého jednotlivého pacienta. Ak nie je predpísané inak, Oxykodon/Naloxon Mylan sa má podávať nasledovne:

#### Dospelí

Zvyčajná začiatková dávka u pacientov, ktorí doposiaľ neužívali opioidy (opioid-naivní) je 10 mg/5 mg oxykodóniumchloridu/naloxóniumchloridu v 12-hodinových intervaloch.

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

Oxykodon/Naloxon Mylan 5 mg/2,5 mg je určený na titráciu dávky pri začatí liečby opioidmi a pri individuálnej úprave dávky.

Maximálna denná dávka Oxykodonu/Naloxonu Mylan je 160 mg oxykodóniumchloridu a 80 mg naloxóniumchloridu. Maximálna denná dávka je vyhradená pre pacientov, ktorí už boli udržiavaní na stabilnej dennej dávke Oxykodonu/Naloxonu Mylan a ktorí potrebujú zvýšiť dávku. Zvláštna pozornosť by mala byť venovaná pacientom s poruchou funkcie obličiek a pacientom s miernym poškodením funkcie pečene, ak sa rozhoduje o zvýšení dávky. U pacientov vyžadujúcich vyššie dávky Oxykodonu/Naloxonu Mylan je potrebné zvážiť podávanie dodatočného oxykodóniumchloridu s predĺženým uvoľňovaním v rovnakých časových intervaloch, pričom je nutné vziať do úvahy maximálnu dennú dávku 400 mg oxykodóniumchloridu s predĺženým uvoľňovaním. V prípade

doplnujúceho dávkovania oxykodóniumchloridu môže dôjsť k narušeniu prospešného účinku naloxóniumchloridu na funkciu čriev.

Po úplnom ukončení liečby Oxykodonom/Naloxonom Mylan s následným prechodom na iný opioid možno očakávať zhoršenie funkcie čriev.

Niektorí pacienti, ktorí užívajú Oxykodon/Naloxon Mylan podľa pravidelného časového rozvrhu, vyžadujú analgetiká s okamžitým uvoľňovaním ako „záchrannú“ liečbu pri prelomovej bolesti. Oxykodon/Naloxon Mylan je liek s predĺženým uvoľňovaním, preto nie je určený na liečbu prelomovej bolesti. Na liečbu prelomovej bolesti sa jedna dávka „záchrannej“ liečby má rovnať približne jednej šiestine zodpovedajúcej dennej dávky oxykodóniumchloridu. Potreba viac ako dvoch dávok „záchrannej“ liečby denne je obvykle signálom, že je potrebné zvýšiť dávku Oxykodonu/Naloxonu Mylan. Toto zvýšenie sa má robiť postupne každé 1 až 2 dni po 5 mg/2,5 mg dvakrát denne, alebo v prípade nutnosti dávky 2,5 mg/1,25 mg alebo 10 mg/5 mg oxykodóniumchloridu/naloxóniumchloridu až po dosiahnutie stabilnej dávky. Cieľom je stanoviť pacientovi špecifickú dávku podávanú dvakrát denne, ktorá si zachová dostatočný analgetický účinok a potreba „záchrannej“ liečby bude minimálna počas doby potrebnej na liečbu bolesti. Pri užití tablety s obsahom 2,5 mg/1,25 mg je potrebné vziať do úvahy mierne zvýšenie maximálnej plazmatickej koncentrácie (korigované na dávku).

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

Pri liečbe bolesti nenádorového pôvodu obvykle postačia dávky do 40 mg/20 mg oxykodóniumchloridu/naloxóniumchloridu, ale môžu byť potrebné aj vyššie dávky.

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

#### Trvanie liečby

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

#### **Analgézia**

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

#### Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Oxykodonu/Naloxonu Mylan u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. k dispozícii nie sú žiadne údaje.

#### Starší pacienti

Tak ako u mladších dospelých, dávka sa má upraviť podľa intenzity bolesti a citlivosti jednotlivého pacienta.

#### Pacienti s poruchou funkcie pečene

Klinická štúdia preukázala, že u pacientov s poruchou funkcie pečene sú plazmatické koncentrácie oxykodónu a naloxónu zvýšené. Koncentrácie naloxónu boli ovplyvnené vo väčšej miere ako v prípade oxykodónu (pozri časť 5.2). Klinický význam relatívne vysokej expozície naloxónu u pacientov s poruchou funkcie pečene nie je zatiaľ jasný. Pri podávaní Oxykodonu/Naloxonu Mylan pacientom s miernou poruchou funkcie pečene je nutná opatrnosť (pozri časť 4.4). Podobne je potrebná osobitná pozornosť u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene, ak sa zvažuje zvýšenie dávky. U pacientov so stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie pečene je podávanie Oxykodonu/Naloxonu Mylan kontraindikované (pozri časť 4.3).

### Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Klinická štúdia preukázala, že u pacientov s poruchou funkcie obličiek sú plazmatické koncentrácie oxykodónu a naloxónu zvýšené (pozri časť 5.2). Koncentrácie naloxónu boli ovplyvnené vo väčšej miere ako v prípade oxykodónu. Klinický význam relatívne vysokej expozície naloxónu nie je známy. Pri podávaní Oxykodonu/Naloxonu Mylan pacientom s poruchou funkcie obličiek je nutná opatrnosť (pozri časť 4.4).

### Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Oxykodonu/Naloxonu Mylan sa užíva v určených dávkach dvakrát denne podľa pevne stanoveného časového režimu.

Tablety s predĺženým uvoľňovaním sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla a zapíjajú sa dostatočným množstvom tekutiny.

#### *Oxykodon/Naloxon Mylan 5 mg/2,5 mg*

Oxykodon/Naloxon Mylan sa má prehltnúť celý s dostatočným množstvom tekutiny a nesmie sa deliť, lámať, hrýzť alebo drviť.

#### *Oxykodon/Naloxon Mylan 10 mg/5 mg*

Tablety možno rozdeliť na rovnaké dávky. Avšak sa nesmú inak lámať, hrýzť alebo drviť. Oxykodon/Naloxon Mylan sa má prehltnúť s dostatočným množstvom tekutiny.

#### *Oxykodon/Naloxon Mylan 20 mg/10 mg, 30 mg/15 mg a 40 mg/20 mg*

Tablety možno rozdeliť na rovnaké dávky. Avšak sa nesmú inak lámať, hrýzť alebo drviť. Oxykodon/Naloxon Mylan sa má prehltnúť s dostatočným množstvom tekutiny.

## **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,
- akákoľvek situácia, keď je užívanie opioidov kontraindikované,
- závažná respiračná depresia spojená s hypoxiou a/alebo hyperkapniou,
- závažná chronická obštrukčná choroba pľúc,
- cor pulmonale,
- závažná bronchiálna astma,
- paralytický ileus nevyvolaný opioidmi,
- stredne závažná až závažná porucha funkcie pečene.

## **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

### Respiračná depresia

Hlavným rizikom účinku opioidov je respiračná depresia. Nutná je zvýšená opatrnosť pri podávaní Oxykodonu/Naloxonu Mylan starším a chorobou oslabeným pacientom, pacientom s paralytickým ileom spôsobeným opioidmi, pacientom so závažne zhoršenou funkciou pľúc, pacientom so spánkovým apnoe, s myxedémom, hypotyreoidizmom, Addisonovou chorobou (nedostatočnosť kôry nadobličiek), toxickou psychózou, cholelitiázou, hypertrofiou prostaty, alkoholizmom, delirium tremens, pankreatitídou, hypotenziou, hypertenziou, existujúcim kardiovaskulárnym ochorením, poranením hlavy (vzhľadom na riziko zvýšenia intrakraniálneho tlaku), epileptickými poruchami alebo predispozíciou ku kŕčom alebo pacientom, ktorí užívajú inhibítory MAO alebo lieky s tlmiacim účinkom na CNS.

### Riziko vyplývajúce zo súbežného použitia sedatív, ako sú benzodiazepíny alebo podobné lieky

Súbežné použitie opioidov, vrátane oxykodóniumchloridu a sedatív, ako sú benzodiazepíny alebo podobné lieky, môže viesť k sedácii, útlmu dýchania, kóme a úmrtiu. Vzhľadom na tieto riziká má byť súbežné predpisovanie s týmito sedatívami vyhradené pre pacientov, v prípade ktorých nie sú k

dispozícii alternatívne možnosti liečby. Ak sa rozhodne o predpísaní Oxykodonu/Naloxonu Mylan súbežne so sedatívami, má sa použiť najnižšia účinná dávka a liečba má trvať čo najkratšie. Pacientov je potrebné starostlivo sledovať kvôli prejavom a príznakom útlmu dýchania a sedácie. V súvislosti s tým sa dôrazne odporúča informovať pacientov a ich opatrovateľov o týchto príznakoch (pozri časť 4.5).

Opioidy, ako je oxykodón-hydrochlorid, môžu ovplyvňovať osi hypotalamus-hypofýza-nadobličky alebo hypotalamus-hypofýza-gonády. Niektoré pozorovateľné zmeny zahŕňajú zvýšené hladiny prolaktínu v séru a zníženie plazmatických hladín kortizolu a testosterónu. Z týchto hormonálnych zmien môžu vyplývať klinické príznaky.

#### Pacienti s poruchou funkcie pečene alebo obličiek

Opatrnosť je nutná aj pri podávaní Oxykodonu/Naloxonu Mylan pacientom s miernou poruchou funkcie pečene alebo obličiek. Obzvlášť starostlivé sledovanie je nutné u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek.

#### Hnačka

Výskyt hnačiek sa môže považovať za možný dôsledok naloxónu.

#### Dlhodobá liečba

U pacientov dlhodobo liečených vyššími dávkami opioidov môže prechod na Oxykodon/Naloxon Mylan spočiatku vyvolať abstinenčné príznaky. Takíto pacienti vyžadujú zvýšenú pozornosť.

Oxykodon/Naloxon Mylan nie je vhodný na liečbu abstinenčných príznakov.

Počas dlhodobého podávania sa môže u pacienta vyvinúť tolerancia na liek a pacient bude potrebovať vyššiu dávku lieku na udržanie požadovaného účinku. Dlhodobé podávanie Oxykodon/Naloxon Mylan môže viesť k fyzickej závislosti. Okamžité prerušenie liečby sa môže prejavovať abstinenčnými príznakmi. Pokiaľ liečba Oxykodon/Naloxon Mylan už nie je potrebná, je nutné znižovať denné dávky lieku postupne, aby sa predišlo výskytu abstinenčného syndrómu (pozri časť 4.2).

#### Psychická závislosť (návyk)

Existuje potenciálne riziko vzniku psychickej závislosti (návyku) od opioidných analgetík, vrátane Oxykodonu/Naloxonu Mylan. Oxykodon/Naloxon Mylan sa musí používať so zvýšenou opatrnosťou u pacientov s predchádzajúcou anamnézou závislosti od alkoholu a drog. Samotný oxykodón má podobný profil zneužitia ako ostatné silné agonistické opioidy.

Z dôvodu možného porušenia vlastností predĺženého uvoľňovania tabliet s predĺženým uvoľňovaním, sa tablety s predĺženým uvoľňovaním nesmú lámať, rozhrýzť alebo drviť. Lámanie, rozhrýzenie alebo drvenie tabliet s predĺženým uvoľňovaním pred požitím vedie k rýchlejšiemu uvoľneniu a absorpcii liečiv s potenciálne smrteľnou dávkou oxykodónu (pozri časť 4.9).

Pacienti, u ktorých sa vyskytla somnolencia a/alebo epizódy náhleho nástupu spánku, sa musia zdržať vedenia vozidiel alebo obsluhy strojov. Ďalej je potrebné zvážiť zníženie dávky alebo ukončenie liečby. Vzhľadom na možné zosilnené účinky je nutná opatrnosť v prípadoch, keď pacienti užívajú iné sedatívne lieky v kombinácii s Oxykodonom/Naloxonom Mylan (pozri časti 4.5 a 4.7).

#### Alkohol

Súbežné používanie alkoholu a Oxykodonu/Naloxonu Mylan môže zvýšiť nežiaduce účinky Oxykodonu/Naloxonu Mylan; súbežnému používaniu sa treba vyhýbať.

#### Pediatrická populácia

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o bezpečnosti a účinku oxykodóniumchloridu/naloxóniumchloridu u detí a dospievajúcich do veku 18 rokov. z tohto dôvodu sa užívanie u detí a dospievajúcich do 18 rokov neodporúča.

### Nádorové ochorenie

Neexistujú klinické skúsenosti u pacientov s nádorovým ochorením v spojení s peritoneálnou karcinomatózou alebo suboklúznym syndrómom v pokročilých štádiách nádorového ochorenia tráviaceho traktu a panvy. Užívanie Oxykodonu/Naloxonu Mylan sa preto takýmto pacientom neodporúča.

### Operácia

Užívanie Oxykodonu/Naloxonu Mylan predoperačne alebo počas prvých 12-24 hodín po operácii sa neodporúča. Presné načasovanie a opätovné začatie pooperačnej liečby Oxykodomom/Naloxonom Mylan je založené na posúdení rizík a prínosu každého jednotlivého pacienta a závisí od typu a rozsahu chirurgického zákroku, zvolenej anestézie, ďalšej liečby a individuálneho stavu pacienta.

### Zneužívanie lieku (abúzus)

Akokoľvek zneužitie Oxykodonu/Naloxonu Mylan drogovo závislými sa neodporúča.

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

Oxykodon/Naloxon Mylan obsahuje dvojité polymérovú maticu určenú výhradne na perorálne podávanie. Dá sa očakávať, že pri zneužití a konštitúcii tabliet s predĺženým účinkom do parenterálnej injekčnej formy môžu mať zložky (hlavne mastenec) za následok nekrózu miestneho tkaniva a pľúcne granulómy, alebo môžu spôsobiť iné závažné nežiaduce účinky s prípadnými fatálnymi následkami.

### Doping

Športovci si musia byť vedomí, že užívanie tohto lieku sa môže prejaviť pozitívnymi výsledkami pri dopingových kontrolách. Užívanie Oxykodonu/Naloxonu Mylan ako doping môže spôsobiť zdravotné riziká.

### Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) na tabletu, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

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

Lieky, ktoré majú depresívny účinok na CNS zahŕňajú okrem iných: opioidy, gabapentinoïdy ako je pregabalín, anxiolytiká, hypnotiká a sedatíva (vrátane benzodiazepínov), antidepressíva, antipsychotiká, antihistaminiká a antiemetiká.

Súbežné podávanie oxykodónu a sérotonínových liečiv, ako sú selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (selective serotonin re-uptake inhibitor, SSRI) alebo inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (serotonin norepinephrine re-uptake inhibitor, SNRI) môže vyvolať sérotonínovú toxicitu. Príznaky sérotonínovej toxicity môžu zahŕňať zmeny psychického stavu (napr. agitovanosť, halucinácie, kóma), autonómnu nestabilitu (napr. tachykardia, nestabilný krvný tlak, hypertermia), neuromuskulárne abnormality (napr. hyperreflexia, nekoordinovanosť, rigidita) a/alebo gastrointestinálne príznaky (napr. nauzea, vracanie, hnačka). Pri užívaní oxykodónu je potrebná opatrnosť. U pacientov, ktorí užívajú tieto lieky, bude možno potrebné zníženie dávky.

Alkohol môže zosilniť farmakodynamické účinky Oxykodonu/Naloxonu Mylan; súbežnému používaniu sa treba vyhýbať.

Pri súbežnej aplikácii oxykodónu a kumarínových antikoagulancií sa u jednotlivcov pozorovali klinicky relevantné zmeny v medzinárodnom normalizovanom pomere (INR alebo Quickov test) v oboch smeroch.

Oxykodón sa metabolizuje predovšetkým CYP3A4 a čiastočne CYP2D6 (pozri časť 5.2).Aktivity týchto metabolických dráh môžu byť buď inhibované alebo vyvolané rôznymi súbežne podávanými liekmi alebo zložkami potravín. Dávky Oxykodonu/Naloxonu Mylan sa tomu majú prispôbiť.

Inhibítory CYP3A4, ako sú napr. makrolidové antibiotiká (napr. klaritromycín, erytromycín, telitromycín), azolové antimykotiká (ako napr. ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol), inhibítory proteázy (ako napr. ritonavir, indinavir, nelfinavir, sachinavir), cimetidín a grapefruitový džús môžu znížiť klírens oxykodónu čo môže viesť k zvýšeniu plazmatickej koncentrácie oxykodónu. V takomto prípade je potrebná redukcia dávky Oxykodonu/Naloxonu Mylan a následná retitracía (stanovenie novej správnej dávky).

Induktory CYP3A4, ako sú rifampicín, karbamazepín, fenytoín a ľubovník bodkovaný môžu indukovať metabolizmus oxykodónu a spôsobiť nárast klírnsu lieku, výsledkom čoho je pokles plazmatickej koncentrácie oxykodónu. Odporúča sa opatrnosť pri podávaní a následné stanovenie novej dávky lieku, aby sa dosiahla adekvátne kontrola bolesti.

Lieky, ktoré inhibujú aktivitu enzymatického systému CYP2D6, ako sú paroxetín, fluoxetín a chinidín môžu teoreticky spôsobiť pokles klírnsu oxykodónu čo môže viesť k nárastu plazmatickej koncentrácie oxykodónu. Súbežné podávanie inhibítorov CYP2D6 malo nevýznamný vplyv na elimináciu oxykodónu a žiaden vplyv na farmakodynamický účinok oxykodónu.

*In vitro* štúdie metabolizmu poukázali na to, že sa neočakávajú žiadne klinicky významné interakcie medzi oxykodónom a naloxónom. Pravdepodobnosť klinicky relevantných interakcií medzi paracetamolom, kyselinou acetylsalicylovou alebo naltrexónom a kombináciou oxykodónu a naloxónu v terapeutických koncentráciách je minimálna.

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

##### Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o užívaní oxykodóniumchloridu/naloxóniumchloridu u gravidných žien a pri pôrode. Obmedzené údaje o užívaní oxykodónu počas gravidity u ľudí neprinášajú dôkaz o zvýšení rizika vrodených chýb. Existuje len limitované množstvo klinických údajov o použití naloxónu v tehotenstve. Systémová expozícia žien naloxónu po užití Oxykodonu/Naloxonu Mylan je však pomerne nízka (pozri časť 5.2).

Oxykodón aj naloxón prechádzajú do placenty. Neuskutočnili sa žiadne štúdie na zvieratách s podávaním kombinácie oxykodónu a naloxónu (pozri časť 5.3). Štúdie na zvieratách, pri ktorých sa podávali oxykodón a naloxón samostatne, nepreukázali žiadne teratogénne alebo embryotoxické účinky.

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

Oxykodon/Naloxon Mylan sa môže používať počas gravidity len v prípade, ak prínos preváži nad možnými rizikami pre nenarodené dieťa alebo novorodenca.

##### Dojčenie

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

Nedá sa však vylúčiť riziko pre dojča hlavne pri opakovanom užívaní Oxykodonu/Naloxonu Mylan dojčiacou matkou.

Dojčenie sa má prerušiť počas liečby Oxykodonu/Naloxonu Mylan.

### Fertilita

Neexistujú žiadne údaje týkajúce sa účinku na fertilitu.

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

Oxykodon/Naloxon Mylan má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Platí to hlavne na začiatku liečby Oxykodonom/Naloxonom Mylan, po zvýšení dávky alebo pri rotácii lieku, a ak sa Oxykodon/Naloxon Mylan kombinuje s inými liečivami tlmiacimi CNS. Pacientov stabilizovaných na špecifickej dávke nie je nutné obmedzovať. Preto by sa pacienti mali poradiť so svojim ošetrovateľom, či môžu viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Pacienti liečení Oxykodonom/Naloxonom Mylan, u ktorých sa vyskytla somnolencia a/alebo epizódy náhleho zaspávania, musia byť informovaní, že nemajú viesť vozidlá alebo vykonávať činnosti, pri ktorých môže znížená bdelosť spôsobiť riziko vážneho úrazu alebo smrti (napríklad pri obsluhu strojov), kým nebudú vyriešené opakujúce sa epizódy náhleho zaspávania a somnolencia (pozri aj časti 4.4 a 4.5).

### **4.8 Nežiaduce účinky**

Nežiaduce účinky sú ďalej uvedené v dvoch častiach: liečba bolesti a liečivo oxykodóniumchlorid.

Nasledujúce frekvencie sú základom na posúdenie nežiaducich účinkov:

|                 |                           |
|-----------------|---------------------------|
| Veľmi časté     | (≥ 1/10)                  |
| Časté           | (≥ 1/100 až 1/10)         |
| Menej časté     | (≥ 1/1 000 až < 1/100)    |
| Zriedkavé       | (≥ 1/10 000 až < 1/1 000) |
| Veľmi zriedkavé | (< 1/10 000)              |
| Neznáme         | (z dostupných údajov)     |

V každej skupine frekvencií sú nežiaduce účinky zoradené podľa klesajúcej závažnosti.

#### **Nežiaduce účinky pri liečbe bolesti**

| <b>Trieda orgánových systémov podľa MedDRA</b> | <b>Časté</b>                                   | <b>Menej časté</b>  | <b>Zriedkavé</b>   | <b>Veľmi zriedkavé</b> | <b>Neznáme</b>                                     |
|--|--|---|--------------------|------------------------|--|
| Poruchy imunitného systému                     |  | hypersenzitivita  |                    |                        |  |
| Poruchy metabolizmu a výživy                   | znížená chuť do jedla až strata chuti do jedla |   |                    |                        |  |
| Psychické poruchy                              | nespavosť                                      | nezvyčajné myslenie, úzkosť, stav zmätenosti, depresia, znížené libido, nervozita, nepokoj, | závislosť od lieku |                        | euforická nálada, halucinácie, nočné mory, agresia |
| Poruchy nervového systému                      | závrat, bolesť hlavy,                          | kŕče <sup>1</sup> , poruchy pozornosti,   |                    |                        | parestézia, sedácia                                |



| <b>Trieda orgánových systémov podľa MedDRA</b>             | <b>Časté</b>   | <b>Menej časté</b>   | <b>Zriedkavé</b> | <b>Veľmi zriedkavé</b> | <b>Neznáme</b>       |
|--|--|--|------------------|------------------------|----------------------|
|  | ospalosť   | poruchy vnímania chuti, poruchy reči, synkopa, tremor, letargia    |                  |                        |                      |
| Poruchy oka  |  | poruchy videnia  |                  |                        |                      |
| Poruchy ucha a labyrintu                                   | vertigo  |  |                  |                        |                      |
| Poruchy srdca a srdcovej činnosti                          |  | angína pectoris <sup>2</sup> , palpitácie                          | tachykardia      |                        |                      |
| Poruchy ciev   | návaly horúčavy  | zníženie krvného tlaku, zvýšenie krvného tlaku                     |                  |                        |                      |
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína            |  | dyspnoe, nádcha, kašeľ   | zívanie          |                        | respiračná depresia  |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu                        | bolesť brucha, zápcha, hnačka, sucho v ústach, dyspepsia, vracanie, nevoľnosť, plynatosť | brušná distenzia   | poškodenie zubov |                        | eruktácia            |
| Poruchy pečene a žlčových ciest                            |  | zvýšenie hodnôt pečeňových enzýmov, žlčová kolika                  |                  |                        |                      |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva                          | svrbenie, kožné reakcie, hyperhidróza  |  |                  |                        |                      |
| Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva |  | svalové spazmy, svalové záškľby, myalgia                           |                  |                        |                      |
| Poruchy obličiek a močových ciest                          |  | nutkanie na močenie  |                  |                        | zadržovanie moču     |
| Poruchy reprodukčného systému a prsníkov                   |  |  |                  |                        | erektálna dysfunkcia |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania                 | asténia, únava   | syndróm z vysadenia lieku, bolesť na hrudi, triaška, celkový pocit |                  |                        |                      |

| Trieda orgánových systémov podľa MedDRA        | Časté | Menej časté                           | Zriedkavé          | Veľmi zriedkavé | Neznáme |
|--|-------|---------------------------------------|--------------------|-----------------|---------|
|  |       | choroby, bolesť, periférny edém, smäd |                    |                 |         |
| Laboratórne a funkčné vyšetrenia               |       | zníženie hmotnosti                    | zvýšenie hmotnosti |                 |         |
| Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu |       | náhodný úraz                          |                    |                 |         |

<sup>1</sup> hlavne u osôb s epileptickými poruchami alebo s predispozíciou ku kŕčom

<sup>2</sup> hlavne u pacientov s anamnézou ischemickej choroby srdca

**Pre liečivo oxykodóniumchlorid sú známe nasledujúce ďalšie nežiaduce účinky:**

Vzhľadom na jeho farmakologické vlastnosti môže oxykodóniumchlorid spôsobiť respiračnú depresiu, miózu, bronchiálny spazmus a spazmy hladkého svalstva a môže potlačiť kašľový reflex.

| Trieda orgánových systémov podľa MedDRA         | Časté   | Menej časté   | Zriedkavé                | Veľmi zriedkavé | Neznáme                  |
|---|---|---|--------------------------|-----------------|--------------------------|
| Infekcie a nákazy                               |   |   | <i>herpes simplex</i>    |                 |                          |
| Poruchy imunitného systému                      |   |   |                          |                 | anafylaktické reakcie    |
| Poruchy metabolizmu a výživy                    |   | dehydratácia  | zvýšená chuť do jedla    |                 |                          |
| Psychické poruchy                               | zmena nálady a osobnosti, znížená aktivita, psychomotorická hyperaktivita | nepokoj, poruchy vnímania (napr. derealizácia),   |                          |                 |                          |
| Poruchy nervového systému                       |   | poruchy koncentrácie, migréna, hypertónia, mimovoľné svalové kontrakcie, hypestézia, abnormálna koordinácia |                          |                 | zvýšené vnímanie bolesti |
| Poruchy ucha a labyrintu                        |   | poruchy sluchu  |                          |                 |                          |
| Poruchy ciev                                    |   | vazodilatácia   |                          |                 |                          |
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína |   | dysfónia  |                          |                 |                          |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu             | štikútanie  | dysfágia, ileus, tvorba vredov v ústach,  | meléna, krvácanie ďasien |                 | zubný kaz                |

| <b>Trieda orgánových systémov podľa MedDRA</b> | <b>Časté</b> | <b>Menej časté</b>                 | <b>Zriedkavé</b> | <b>Veľmi zriedkavé</b> | <b>Neznáme</b>                  |
|--|--------------|------------------------------------|------------------|------------------------|---------------------------------|
|  |              | stomatitída                        |                  |                        |                                 |
| Poruchy pečene a žlčových ciest                |              |                                    |                  |                        | cholestáza                      |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva              |              | suchá koža                         | urtikária        |                        |                                 |
| Poruchy obličiek a močových ciest              | dyzúria      |                                    |                  |                        |                                 |
| Poruchy reprodukčného systému a prsníkov       |              | znížená činnosť pohlavného systému |                  |                        | amenorea                        |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania     |              | opuch, tolerancia na liek          |                  |                        | novorodenecký abstinčný syndróm |

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

## **4.9 Predávkovanie**

### *Príznaky intoxikácie*

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

K príznakom predávkovania oxykodónom patria mióza, útlm dýchania, somnolencia prechádzajúca do stuporu, hypotónia, bradykardia a hypotenzia. V závažnejších prípadoch sa môže vyskytnúť kóma, nekardiogénny pľúcny edém a obehové zlyhanie s fatálnymi následkami.

Symptómy predávkovania samotným naloxónom sú nepravdepodobné.

### *Liečba intoxikácie*

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

Klinické príznaky naznačujúce predávkovanie oxykodónom sa môžu liečiť podaním opioidných antagonistov (napr. 0,4 až 2 mg naloxóniumchloridu intravenózne). Podanie je potrebné opakovať podľa klinickej potreby v dvoj- až trojminútových intervaloch. Tiež je možné aplikovať infúziu 2 mg naloxóniumchloridu v 500 ml 0,9 % chloridu sodného alebo 5 % dexrózy (0,004 mg/ml naloxónu). Infúzia sa má podávať v pomere k skôr podaným bolusovým dávkam a podľa reakcie pacienta.

Môže sa zväziť gastrická laváž.

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

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: centrálna nervová sústava, analgetiká, opioidné analgetiká, prírodné ópiové alkaloidy, ATC kód: N02AA55

#### Mechanizmus účinku

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

#### Farmakodynamické účinky

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

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Pre účinky opioidov na endokrinný systém pozri časť 4.4.

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

#### **Analgézia**

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

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

#### *Oxykodóniumchlorid*

##### Absorpcia

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

##### Distribúcia

Po absorpcii sa oxykodón distribuuje do celého tela. Približne 45 % sa viaže na plazmatické bielkoviny. Oxykodón prechádza placentou a môže sa vyskytnúť v materskom mlieku.

##### Biotransformácia

Oxykodón sa metabolizuje v čreve a v pečeni na noroxykodón a oxymorfón a na rôzne glukuronidové konjugáty. Noroxykodón, oxymorfón a noroxymorfón sa vytvárajú pomocou systému cytochrómu P450. Chinidín znižuje tvorbu oxymorfónu u človeka bez podstatného ovplyvnenia farmakodynamiky oxykodónu. Vplyv metabolitov na celkový farmakodynamický účinok je nevýznamný.

##### Eliminácia

Oxykodón a jeho metabolity sa vylučujú močom a stolicou.

### *Naloxóniumchlorid*

#### Absorpcia

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

#### Distribúcia

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

#### Biotransformácia a eliminácia

Po parenterálnom podaní je plazmatický polčas približne 1 hodina. Doba účinku závisí od dávky a cesty podania, intramuskulárna injekcia má dlhší účinok ako intravenózne dávky. Je metabolizovaný v pečeni a vylučuje sa močom. Hlavnými metabolitmi sú naloxóniumglukuronid, 6 $\beta$ -naloxol a jeho glukuronidy.

#### *Kombinácia oxykodóniumchloridu/naloxóniumchloridu*

##### Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Farmakokinetické vlastnosti oxykodónu v tabletách s predĺženým uvoľňovaním s oxykodóniumchloridom/naloxóniumchloridom zodpovedajú vlastnostiam oxykodónu v tabletách s predĺženým uvoľňovaním podávaných spolu s naloxóniumchloridom v tabletách s predĺženým uvoľňovaním.

Všetky sily Oxykodonu/Naloxonu Mylan sú zameniteľné.

Po perorálnom podaní oxykodóniumchloridu/naloxóniumchloridu zdravým jedincami v maximálnej dávke sú koncentrácie naloxónu v plazme také nízke, že nie je možné vykonať farmakokinetickú analýzu. Dá sa však uskutočniť farmakokinetická analýza naloxón-3-glukuronidu ako náhradného markeru, pretože jeho koncentrácia v plazme je dostatočne vysoká na jeho stanovenie.

Vo všeobecnosti, po výdatných raňajkách s vysokým obsahom tukov je biologická dostupnosť a maximálna koncentrácia oxykodónu v plazme ( $C_{max}$ ) zvýšená približne o 16 % a 30 % v porovnaní s podaním nalačno. Bolo to hodnotené ako klinicky nevýznamné, a preto je možné užívať oxykodóniumchlorid/naloxóniumchlorid s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 4.2).

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

#### Starší pacienti

##### *Oxykodón*

U starších pacientov v porovnaní s mladšími dobrovoľníkmi sa hodnota  $AUC_{\tau}$  oxykodónu zvýšila v priemere na 118 % (90 % IS: 103, 135). Hodnota  $C_{max}$  oxykodónu sa zvýšila v priemere na 114 % (90 % IS: 102, 127). Hodnota  $C_{min}$  oxykodónu sa zvýšila v priemere na 128 % (90 % IS: 107, 152).

##### *Naloxón*

U starších pacientov v porovnaní s mladšími dobrovoľníkmi sa hodnota  $AUC_{\tau}$  naloxónu zvýšila v priemere na 182 % (90 % IS: 123, 270). Hodnota  $C_{max}$  naloxónu sa zvýšila v priemere na 173 % (90 % IS: 107, 280). Hodnota  $C_{min}$  naloxónu sa zvýšila v priemere na 317 % (90 % IS: 142, 708).

##### *Naloxón-3-glukuronid*

U starších pacientov v porovnaní s mladšími dobrovoľníkmi sa hodnota  $AUC_{\tau}$  naloxón-3-glukuronidu zvýšila v priemere na 128 % (90 % IS: 113, 147). Hodnota  $C_{max}$  naloxón-3-glukuronidu sa zvýšila v priemere na 127 % (90 % IS: 112, 144). Hodnota  $C_{min}$  naloxón-3-glukuronidu sa zvýšila v priemere na 125 % (90 % IS: 105, 148).

#### Pacienti s poruchou funkcie pečene

##### *Oxykodón*

U pacientov s miernym, stredným a závažným poškodením pečene sa hodnota  $AUC_{INF}$  oxykodónu zvýšila v priemere na 143 % (90 % IS: 111, 184), 319 % (90 % IS: 248, 411) a 310 % (90 % IS: 241, 398)

v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. Hodnota  $C_{max}$  oxykodónu sa u pacientov s miernym, stredne závažným a závažným poškodením pečene zvýšila v priemere na 120 % (90 % CIS: 99, 144), 201 % (90 % IS: 166, 242) a 191 % (90 % IS: 158, 231) v porovnaní s mladšími dobrovoľníkmi. Hodnota  $t_{1/2Z}$  oxykodónu sa u pacientov s miernym, stredne závažným a závažným poškodením pečene zvýšila v priemere na 108 % (90 % IS: 70, 146), 176 % (90 % IS: 138, 215) a 183 % (90 % IS: 145, 221) v porovnaní s mladšími dobrovoľníkmi.

#### *Naloxón*

U pacientov s miernym, stredne závažným a závažným poškodením pečene sa hodnota  $AUC_t$  naloxónu zvýšila v priemere na 411 % (90 % IS: 152, 1112), 11518 % (90 % IS: 4259, 31149) a 10 666 % (90 % IS: 3 944, 28 847) porovnaním so zdravými dobrovoľníkmi. Hodnota  $C_{max}$  naloxónu sa u pacientov s miernym, stredne závažným a závažným poškodením pečene sa zvýšila v priemere na 193 % (90 % IS: 115, 324), 5 292 % (90 % IS: 3 148, 8 896) a 5 252 % (90 % IS: 3 124, 8 830) v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. Vzhľadom k nedostatočnému množstvu údajov sa  $t_{1/2Z}$  a odpovedajúci  $AUC_{INF}$  naloxónu nestanovovali. Porovnanie biologickej dostupnosti naloxónu bolo taktiež založené na hodnotách  $AUC_t$ .

#### *Naloxón-3-glukuronid*

U pacientov s miernym, stredne závažným a závažným poškodením pečene sa hodnota  $AUC_{INF}$  naloxón-3-glukuronidu zvýšila v priemere na 157 % (90 % IS: 89, 279), 128 % (90 % IS: 72, 227) a 125 % (90 % IS: 71, 222) v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. Hodnota  $C_{max}$  naloxón-3-glukuronidu sa zvýšila v priemere na 141 % (90% IS: 100, 197) a 118 % (90 % IS: 84, 166) u pacientov s miernym, stredne závažným poškodením pečene a u pacientov so závažným poškodením pečene sa znížila na 98 % (90 % IS: 70, 137) v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. Hodnota  $t_{1/2Z}$  naloxón-3-glukuronidu sa u pacientov s miernym poškodením pečene zvýšila v priemere na 117 % (90 % IS: 72, 161) a u pacientov so stredne závažným poškodením pečene sa znížila na 77 % (90 % IS: 32, 121) respektíve na 94 % (90 % IS: 49, 139) u pacientov so závažným poškodením pečene porovnaním so zdravými dobrovoľníkmi.

#### Pacienti s poruchou funkcie obličiek

##### *Oxykodón*

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

##### *Naloxón*

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

##### *Naloxón-3-glukuronid*

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

### *Zneužitie*

Aby sa zamedzilo poškodeniu tabliet s vlastnosťami predĺženého uvoľňovania, nesmie sa Oxykodon/Naloxon Mylan drviť, lámať ani rozhrýzť, pretože to vedie k rýchlejšiemu uvoľňovaniu liečiv. Navyše naloxón, ak je podaný intranazálne, má pomalšiu eliminačnú rýchlosť. Obe tieto vlastnosti znamenajú, že zneužitie Oxykodonu/Naloxonu Mylan nebude mať požadovaný účinok. U potkanov závislých od oxykodónu viedlo intravenózne podanie naloxónu v pomere 2:1 k abstinenčným príznakom.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Nie sú k dispozícii žiadne údaje zo štúdií reprodukčnej toxicity kombinácie oxykodónu a naloxónu. Štúdie vykonané s jednotlivými liečivami preukázali, že oxykodón v dávkach do 8 mg/kg telesnej hmotnosti nemal vplyv na plodnosť a na skorý embryonálny vývin u samcov a samíc potkanov a nespôsobil malformácie u potkanov v dávkach do 8 mg/kg a u králikov v dávkach do 125 mg/kg telesnej hmotnosti. Ak sa však použilo štatistické hodnotenie jednotlivých plodov, bol na králikoch pozorovaný nárast vývinových zmien súvisiaci s výškou dávky (zvýšený výskyt 27 presakrálnych stavcov, páry rebier navyše). Pri štatistickom hodnotení týchto parametrov v rámci vrhov sa zvýšil len výskyt 27 presakrálnych stavcov a to len v skupine, ktorej bola podávaná denná dávka 125 mg/kg, t. j. dávka, ktorá mala silné farmakotoxické účinky na gravidné zvieratá. Štúdia prenatálneho a postnatálneho vývinu potkanov F1 preukázala, že telesná hmotnosť potkanov, ktorým bola podávaná denná dávka 6 mg/kg, bola nižšia v porovnaní s telesnou hmotnosťou kontrolnej skupiny pri dávkach znižujúcich hmotnosť matky a príjem potravy (NOAEL, hladina bez pozorovaného nepriaznivého účinku, 2 mg/kg telesnej hmotnosti). Nezistil sa žiaden účinok ani na fyzické, reflexologické a senzorické vývinové parametre ani na ukazovatele správania a reprodukcie. Štandardné štúdie perorálnej reprodukčnej toxicity naloxónu preukázali, že vysoké perorálne dávky naloxónu neboli teratogénne a/alebo embryo/fetotoxické a nemajú nepriaznivý vplyv na perinatálny a postnatálny vývin. Naloxón vo veľmi vysokých dávkach (800 mg/kg/deň), ktoré vyvolali u samíc potkanov významnú toxicitu (napr. zníženie telesnej hmotnosti, kŕče), spôsobil zvýšenú úmrtnosť mláďat v období ihneď po pôrode. V prežívaní mláďat však neboli pozorované žiadne účinky na vývin alebo správanie.

Neuskutočnili sa žiadne dlhodobé štúdie karcinogenity pri podávaní kombinácie oxykodónu/naloxónu ani samostatného oxykodónu. S naloxónom sa na potkanoch uskutočnila 24-mesačná štúdia perorálnej karcinogenity pri dávkovaní až do 100 mg/kg/deň. Výsledky preukázali, že naloxón nie je za týchto podmienok karcinogénny.

Oxykodón a naloxón ako samostatné liečivá v *in vitro* štúdiách vykazujú klastogénny potenciál. Žiadne podobné účinky však v štúdiách *in vivo* neboli zistené, a to ani pri toxických dávkach. Výsledky naznačujú, že mutagénne riziko Oxykodon/Naloxon Mylan je pre ľudí v prípade terapeutických koncentrácií považované za nepravdepodobné a je to možné stanoviť so zodpovedajúcou istotou.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety

polyvinylacetát  
povidón K30  
laurylsíran sodný  
koloidný bezvodý oxid kremičitý  
mikrokryštalická celulóza  
stearát horečnatý

#### Obal tablety

*Oxykodon/Naloxon Mylan 5 mg/2,5 mg*

polyvinylalkohol  
oxid titaničitý (E171)  
makrogol 3350  
mastenec

*Oxykodon/Naloxon Mylan 10 mg/5 mg*  
polyvinylalkohol  
oxid titaničitý (E171)  
červený oxid železitý (E172)  
makrogol 3350  
mastenec

*Oxykodon/Naloxon Mylan 20 mg/10 mg*  
polyvinylalkohol  
oxid titaničitý (E171)  
makrogol 3350  
mastenec

*Oxykodon/Naloxon Mylan 30 mg/15 mg*  
polyvinylalkohol  
oxid titaničitý (E171)  
žltý oxid železitý (E172)  
makrogol 3350  
mastenec

*Oxykodon/Naloxon Mylan 40 mg/20 mg*  
polyvinylalkohol  
oxid titaničitý (E171)  
červený oxid železitý (E172)  
makrogol 3350  
mastenec

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

Blister:  
3 roky

Fľaše:  
3 roky  
Čas použiteľnosti po prvom otvorení: 1 mesiac.

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Blistre:  
Uchovávajú sa pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

Fľaše:  
Uchovávajú sa pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

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

Blister  
Hliníkový/PVC/PE/PVDC blister bezpečný pred deťmi.



### Fľaše

Biele HDPE fľaše s bielym skrutkovacím poistným uzáverom, bezpečným pred deťmi vyrobeným z PP.

### Veľkosť balenia

Blister: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 tabliet s predĺženým uvoľňovaním.

Fľaša: 50, 100, 250 tabliet s predĺženým uvoľňovaním.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Mylan Ireland Limited  
Unit 35/36 Grange Parade  
Baldoyle Industrial Estate  
Dublin 13  
Írsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Oxykodon/Naloxon Mylan 5 mg/2,5 mg: 65/0391/17-S  
Oxykodon/Naloxon Mylan 10 mg/5 mg: 65/0392/17-S  
Oxykodon/Naloxon Mylan 20 mg/10 mg: 65/0393/17-S  
Oxykodon/Naloxon Mylan 30 mg/15 mg: 65/0394/17-S  
Oxykodon/Naloxon Mylan 40 mg/20 mg: 65/0395/17-S

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

Dátum prvej registrácie: 20. decembra 2017  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 06. marca 2020

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

07/2021