

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Oxycomp 5 mg/2,5 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním  
Oxycomp 10 mg/5 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním  
Oxycomp 20 mg/10 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním  
Oxycomp 30 mg/15 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním  
Oxycomp 40 mg/20 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

#### Oxycomp 5 mg/2,5 mg

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 5 mg oxykodónium-chloridu, čo zodpovedá 4,5 mg oxykodónu a 2,5 mg naloxónium-chloridu ako 2,75 mg dihydrátu naloxónium-chloridu, čo zodpovedá 2,25 mg naloxónu.

Pomocná látka so známym účinkom: Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 39,4 mg laktózy (ako monohydrát).

#### Oxycomp 10 mg/5 mg

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 10 mg oxykodónium-chloridu, čo zodpovedá 9 mg oxykodónu a 5 mg naloxónium-chloridu ako 5,5 mg dihydrátu naloxónium-chloridu, čo zodpovedá 4,5 mg naloxónu.

Pomocná látka so známym účinkom: Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 50,2 mg laktózy (ako monohydrát).

#### Oxycomp 20 mg/10 mg

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 20 mg oxykodónium-chloridu, čo zodpovedá 18 mg oxykodónu a 10 mg naloxónium-chloridu ako 10,99 mg dihydrátu naloxónium-chloridu, čo zodpovedá 9 mg naloxónu.

#### Oxycomp 30 mg/15 mg

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 30 mg oxykodónium-chloridu, čo zodpovedá 26,9 mg oxykodónu a 15 mg naloxónium-chloridu ako 16,485 mg dihydrátu naloxónium-chloridu, čo zodpovedá 13,5 mg naloxónu.

#### Oxycomp 40 mg/20 mg

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 40 mg oxykodónium-chloridu, čo zodpovedá 36 mg oxykodónu a 20 mg naloxónium-chloridu ako 21,98 mg dihydrátu naloxónium-chloridu, čo zodpovedá 18 mg naloxónu.

Úplný zoznam pomocných látok pozri 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta s predĺženým uvoľňovaním

#### Oxycomp 5 mg/2,5 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

Svetlomodré, okrúhle a bikonvexné, filmom obalené tablety s predĺženým uvoľňovaním s vyrazeným „5” na jednej strane.

Dĺžka: 7,5 mm  
Hrúbka: 3,6 mm

Oxycomp 10 mg/5 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

Biele až takmer biele, okrúhle a bikonvexné, filmom obalené tablety s predĺženým uvoľňovaním s vyrazeným „10” na jednej strane.

Dĺžka: 7,5 mm  
Hrúbka: 3,6 mm

Oxycomp 20 mg/10 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

Svetloružové, okrúhle a bikonvexné, filmom obalené tablety s predĺženým uvoľňovaním s vyrazeným „20” na jednej strane.

Dĺžka: 6,0 mm  
Hrúbka: 2,9 mm

Oxycomp 30 mg/15 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

Hnedé, okrúhle a bikonvexné, filmom obalené tablety s predĺženým uvoľňovaním s vyrazeným „30” na jednej strane.

Dĺžka: 7,0 mm  
Hrúbka: 3,1 mm

Oxycomp 40 mg/20 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

Žlté, okrúhle a bikonvexné, filmom obalené tablety s predĺženým uvoľňovaním s vyrazeným „40” na jednej strane.

Dĺžka: 7,5 mm  
Hrúbka: 3,7 mm

## 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 receptoch v črevách.

Oxycomp je indikovaný dospelým.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

#### Dávkovanie

Pre dávky, ktoré nie sú realizovateľné/použiteľné s touto silou, sú k dispozícii iné sily tohto lieku.

#### Analgézia

Analgetický účinok Oxycompu zodpovedá účinku oxykodónium-chloridu v liekovej forme s predĺženým uvoľňovaním.

Dávkovanie sa má upraviť podľa intenzity bolesti a citlivosti každého jednotlivého pacienta.

#### Dospelí

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

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

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

Maximálna denná dávka Oxycompu je 160 mg oxykodónium-chloridu a 80 mg naloxónium-chloridu. Maximálna denná dávka je vyhradená pre pacientov, ktorí už boli udržiavaní na stabilnej dennej dávke Oxycompu a ktorí potrebujú zvýšiť dávku.

U pacientov vyžadujúcich vyššie dávky Oxycompu je potrebné zvážiť podávanie dodatočného oxykodónium-chloridu s predĺženým uvoľňovaním v rovnakých časových intervaloch, pričom je nutné vziať do úvahy maximálnu dennú dávku 400 mg oxykodónium-chloridu s predĺženým uvoľňovaním. V prípade doplňujúceho dávkovania oxykodónium-chloridu môže dôjsť k narušeniu prospešného účinku naloxónium-chloridu na funkciu čriev.

Niektorí pacienti, ktorí užívajú Oxycomp podľa pravidelného časového rozvrhu, vyžadujú analgetiká s okamžitým uvoľňovaním ako „záchrannú“ liečbu pri prelomovej bolesti. Oxycomp je liek s predĺženým uvoľňovaním, preto nie je určený na liečbu prelomovej bolesti. Pri liečbe prelomovej bolesti sa jedna dávka „záchranej“ liečby má rovnať približne jednej šiestine zodpovedajúcej dennej dávky oxykodónium-chloridu. Potreba viac ako dvoch dávok „záchranej“ liečby denne je obvykle signálom, že je potrebné zvýšiť dávku Oxycompu. Toto zvýšenie sa má robiť postupne každé 1 až 2 dni po 5 mg/2,5 mg dvakrát denne, alebo v prípade nutnosti po 10 mg/5 mg oxykodónium-chloridu/naloxónium-chloridu až po dosiahnutie stabilnej dávky. Cieľom je stanoviť pacientovi špecifickú dávku podávanú dvakrát denne, ktorá si zachová dostatočný analgetický účinok a potreba „záchranej“ liečby bude minimálna počas doby potrebnej na liečbu bolesti.

Oxycomp 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 oxykodónium-chloridu/naloxónium-chloridu, ale môžu byť potrebné aj vyššie dávky.

#### Ciele liečby a ukončenie liečby

Pred začatím liečby Oxycompom sa má spolu s pacientom dohodnúť stratégia liečby vrátane trvania liečby a cieľov liečby a plán ukončenia liečby, v súlade s usmerneniami pre liečbu bolesti. Počas liečby má byť častý kontakt medzi lekárom a pacientom na zhodnotenie potreby pokračujúcej liečby, zváženie ukončenia liečby a v prípade potreby úpravy dávkovania. Keď pacient už liečbu oxykodónom nepotrebuje, môže byť vhodné znižovať dávku postupne, aby sa predišlo symptómom z vysadenia. Ak chýba dostatočná kontrola bolesti, má sa zvážiť možnosť hyperalgie, tolerance a progresie primárneho ochorenia (pozri časť 4.4).

#### Dĺžka liečby

Oxycomp sa nesmie podávať dlhšie, ako je to absolútne nevyhnutné.

#### Osobitné skupiny pacientov

#### *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 Oxycompu pacientom s miernou poruchou funkcie pečene je nutná opatnosť (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 Oxycompu 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 Oxycompu pacientom s poruchou funkcie obličiek je nutná opatnosť (pozri časť 4.4) a najmä ak sa zvažuje zvýšenie dávky.

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť Oxycompu u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

#### Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Oxycomp 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. Tablety Oxycompu sa musia prehĺtať celé, nerozlomené, nerozhryzené a nerozdrvené.

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,
- závažná respiračná depresia spojená s hypoxiou a/alebo hyperkapniou,
- závažné chronické obštrukčné ochorenie 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.

#### Poruchy dýchania súvisiace so spánkom

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

Nutná je zvýšená opatnosť pri podávaní Oxycompu 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.

#### Riziko súbežného používania sedatív, ako sú benzodiazepíny alebo podobné lieky

Súbežné používanie Oxycampu a sedatív, ako sú benzodiazepíny alebo podobné lieky, môže viesť k sedácii, respiračnému útlmu, kóme a úmrtiu. Vzhľadom na tieto riziká má byť súbežné predpisovanie s týmito sedatívami vyhradené pre pacientov, v prípade ktorých nie sú k dispozícii alternatívne možnosti liečby. Ak sa rozhodne o predpísaní Oxycampu súbežne so sedatívami, má sa použiť najnižšia účinná dávka a liečba má trvať čo najkratšie.

Pacientov je potrebné starostlivo sledovať z hľadiska prejavov a príznakov respiračného útlmu a sedácie. V tejto súvislosti sa dôrazne odporúča informovať pacientov a ich opatrovateľov o týchto príznakoch (pozri časť 4.5).

Opioidy, ako napríklad oxykodónium-chlorid, môžu ovplyvňovať os hypotalamus-hypofýza-nadobličky alebo gonádovú os. Niektoré zmeny, ktoré sa môžu prejaviť, zahŕňajú zvýšenie sérového prolaktínu a zníženie plazmatického kortizolu a testosterónu. V dôsledku týchto hormonálnych zmien sa môžu prejaviť klinické príznaky.

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

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

Opakované používanie Oxycampu môže viesť k poruche používania opioidov (*Opioid Use Disorder*, OUD). Vyššia dávka a dlhšie trvanie liečby opioidmi môžu zvýšiť riziko vzniku OUD. Zneužitie alebo úmyselné nesprávne použitie Oxycampu môže viesť k predávkovaniu a/alebo úmrtiu. Riziko vzniku OUD je zvýšené u pacientov s osobnou alebo rodinnou anamnézou (rodičia alebo súrodenci) porúch súvisiacich s používaním návykových látok (vrátane porúch súvisiacich s užívaním alkoholu), u súčasných užívateľov tabaku alebo u pacientov s osobnou anamnézou iných porúch duševného zdravia (napr. veľká depresia, úzkosť a poruchy osobnosti).

Pred začatím liečby Oxycampom a počas liečby sa majú dohodnúť s pacientom ciele liečby a plán ukončenia liečby (pozri časť 4.2). Pred liečbou a počas nej má byť pacient informovaný tiež o rizikách a prejavoch OUD. Ak sa tieto prejavy vyskytnú, pacientov je potrebné poučiť, aby kontaktovali svojho lekára.

U pacientov je potrebné sledovať prejavy správania, pri ktorom vyhľadávajú lieky (napr. príliš skoré žiadosti o predpísanie nových). To zahŕňa kontrolu súbežného používania opioidov a psychoaktívnych liekov (ako sú benzodiazepíny). U pacientov s prejavmi a príznakmi OUD je potrebné zvážiť konzultáciu s odborníkom na závislosti.

#### Porucha funkcie pečene alebo obličiek

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

#### Poruchy pečene a žlčových ciest

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

#### Hnačka

Výskyt hnačiek sa môže považovať za možný dôsledok naloxónu.

#### Dlhodobá liečba

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

Oxycomp 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 Oxycompu môže viesť k fyzickej závislosti. Okamžité prerušenie liečby sa môže prejaviť abstinenčnými príznakmi. Pokiaľ liečba Oxycompom už nie je potrebná, je nutné znižovať denné dávky lieku postupne, aby sa predišlo výskytu abstinenčného syndrómu (pozri časť 4.2).

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 vedľajšie účinky je nutná opatrnosť v prípadoch, keď pacienti užívajú iné sedatívne lieky v kombinácii s Oxycompom (pozri časti 4.5 a 4.7).

#### Alkohol

Súbežné používanie alkoholu a Oxycompu môže zvýšiť nežiaduce účinky Oxycompu; súbežnému používaniu sa treba vyhýbať.

#### Nádorové ochorenie

Neexistujú klinické skúsenosti u pacientov s nádorovým ochorením v spojení s peritoneálnou karcinomatózou alebo subokluzívnym syndrómom v pokročilých štádiách nádorového ochorenia tráviaceho traktu a panvy. Užívanie Oxycompu sa preto takýmto pacientov neodporúča.

#### Operácia

Užívanie Oxycompu predoperačne alebo počas prvých 12-24 hodín po operácii sa neodporúča. Presné načasovanie a opätovné začatie pooperačnej liečby Oxycompu 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.

#### Opatrenia pre správne užívanie

Aby sa nenarušilo predĺžené uvoľňovanie, tablety sa musia užiť celé a nesmú sa rozlomiť, rozžuť alebo rozdrviť. Prelomenie, rozžutie alebo rozdrvenie tablety spôsobí rýchlejšie uvoľnenie liečiv a absorpciu možnej fatálnej dávky oxykodónu (pozri časť 4.9).

#### Zneužívanie lieku

Akkoľvek zneužitie Oxycompu drogovo závislými sa neodporúča.

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

Oxycomp 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.

Prázdna matica tablety s predĺženým uvoľňovaním je viditeľná v stolici.

#### Doping

Užívanie Oxycompu sa môže prejavovať pozitívnymi výsledkami pri dopingových kontrolách. Užívanie Oxycompu ako doping môže spôsobiť zdravotné riziká.

#### Oxycomp 5 mg/2,5 mg a 10 mg/5 mg

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať Oxycomp.

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

#### Pediatrická populácia

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o bezpečnosti a účinku oxykodónium-chloridu/naloxónium-chloridu u detí a dospievajúcich do veku 18 rokov. Z tohto dôvodu sa užívanie Oxycopu u detí a dospievajúcich do 18 rokov neodporúča.

#### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Liečivá, ktoré majú depresívny účinok na CNS (napr. iné opioidy, sedatíva, hypnotiká, antidepresíva, fenotiazíny, neuroleptiká, antihistaminiká a antiemetiká) môžu zvyšovať depresívny účinok Oxycopu na CNS (napr. respiračnú depresiu).

#### Sedatíva, ako sú benzodiazepíny alebo podobné lieky

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

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 noradrenalinu (*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.

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

Alkohol môže zosilniť farmakodynamické účinky Oxycopu; 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 dráh môžu byť buď inhibované alebo vyvolané rôznymi súbežne podávanými liekmi alebo zložkami potravín. Dávky Oxycopu sa tomu majú prispôbiť.

Inhibítory CYP3A4, ako sú napr. makrolidové antibiotiká (napr. klaritromycín, erytromycín, telitromycín), azolové antimykotiká (ako napr. ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, 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 Oxycopu a následná retitracia (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 adekvátna kontrola symptómov.

Lieky, ktoré inhibujú aktivitu enzymatického systému CYP2D6, ako sú paroxetín, fluoxetín

a chinidín môžu teoreticky spôsobiť pokles klírensu 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 oxykodónium-chloridu/naloxónium-chloridu 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 Oxycompu 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.

Oxycomp 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 Oxycompu sú však systémové hladiny naloxónu veľmi nízke (pozri časť 5.2).

Nedá sa však vylúčiť riziko pre dojča hlavne pri opakovanom užívaní Oxycompu dojčiacou matkou. Dojčenie sa má prerušiť počas liečby Oxycompom.

##### Fertilita

Neexistujú žiadne údaje týkajúce sa účinku na fertilitu.

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

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

Pacienti liečení Oxycompom, 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**

Nasledujúce frekvencie sú základom na posúdenie nežiaducich účinkov:



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

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

Nežiaduce účinky pri liečbe bolesti

<b>Trieda orgánových systémov podľa databázy (MedDRA)</b>	<b>Časté</b>	<b>Menej časté</b>	<b>Zriedkavé</b>	<b>Neznáme</b>
<i>Poruchy imunitného systému</i>		Hypersenzitivita		
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	Znížená chuť do jedla až strata chuti do jedla			
<i>Psychické poruchy</i>	Nespavosť	Nezvyčajné myslenie Úzkosť Zmätenosť Depresia Nervozita Nepokoj		Euforická nálada Halucinácie Nočné mory
<i>Poruchy nervového systému</i>	Závraty Bolesť hlavy Ospalosť	Kŕče <sup>1</sup> Poruchy pozornosti Poruchy reči Synkopa Tremor		Parestézia Sedácia
<i>Poruchy oka</i>		Poruchy videnia		
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>	Vertigo			
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>		Angína pectoris <sup>2</sup> Palpitácie	Tachykardia	
<i>Poruchy ciev</i>	Návaly horúčavy	Zníženie krvného tlaku Zvýšenie krvného tlaku		
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>		Dýchavičnosť Nádcha Kašeľ	Zívanie	Respiračná depresia Syndróm centrálného spánkového apnoe
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	Bolesť brucha Zápcha Hnačka Sucho v ústach Dyspepsia Vracanie Nevôľnosť Plynatosť	Brušná distenzia	Poškodenie zubov	Eruktácia

<b>Trieda orgánových systémov podľa databázy (MedDRA)</b>	<b>Časté</b>	<b>Menej časté</b>	<b>Zriedkavé</b>	<b>Neznáme</b>
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>		Zvýšenie hodnôt pečeňových enzýmov Žlčová kolika		
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	Svrbenie Kožné reakcie Hyperhidróza			
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>		Svalové spazmy Svalové záškľby Myalgia		
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>		Nutkanie na močenie		Zadržiavanie moču
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>				Erektálna dysfunkcia
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	Astenické stavy Únava	Bolesť na hrudi Triaška Abstinenčný syndróm Celkový pocit choroby Bolesť Periférny edém		
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>		Zníženie hmotnosti	Zvýšenie hmotnosti	
<i>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu</i>		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 oxykodónium-chlorid sú známe nasledujúce ďalšie nežiaduce účinky:

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

<b>Trieda orgánových systémov podľa databázy (MedDRA)</b>	<b>Časté</b>	<b>Menej časté</b>	<b>Zriedkavé</b>	<b>Neznáme</b>
<i>Infekcie a nákazy</i>			<i>Herpes simplex</i>	
<i>Poruchy imunitného systému</i>				Anafylaktické reakcie
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>		Dehydratácia	Zvýšená chuť do jedla	
<i>Psychické poruchy</i>	Zmena nálady a osobnosti Znížená aktivita Psychomotorická hyperaktivita	Agitácia (nepokoj) Poruchy vnímania (napr. derealizácia) Znížené libido		

<b>Trieda orgánových systémov podľa databázy (MedDRA)</b>	<b>Časté</b>	<b>Menej časté</b>	<b>Zriedkavé</b>	<b>Neznáme</b>
		Závislosť od lieku		
<i>Poruchy nervového systému</i>		Poruchy koncentrácie Migréna Poruchy vnímania chuti Hypertónia Mimovoľné svalové kontrakcie Hypestézia Abnormálna koordinácia		
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>		Poruchy sluchu		
<i>Poruchy ciev</i>		Vazodilatácia		
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>		Dysfónia		
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	Singultus	Dysfágia Ileus Tvorba vredov v ústach Stomatitída	Meléna Krvácanie ďasien	
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>				Cholestáza Dysfunkcia Oddiho zvierača
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>		Suchá koža	Urtikária	
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>	Dyzúria			
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>				Amenorea
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>		Opuch Smäd Tolerancia na liek		Abstinenčný syndróm u novorodenca

**Lieková závislosť**

Opakované užívanie Oxycompu môže viesť k liekovej závislosti, dokonca aj pri terapeutických dávkach. Riziko liekovej závislosti sa môže líšiť v závislosti od individuálnych rizikových faktorov pacienta, dávkovania a trvania liečby opiátmi (pozri časť 4.4).

**Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie**

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

**4.9 Predávkovanie****Príznaky intoxikácie**

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

K príznakom predávkovania oxykodónom patria mióza, respiračná depresia, somnolencia prechádzajúca do stuporu, ochabnutosť kostrového svalstva, bradykardia a hypotenzia. V závažnejších prípadoch sa môže vyskytnúť kóma, nekardiogénny pľúcny edém a obehové zlyhanie s fatálnymi následkami. Pri predávkovaní oxykodónom sa pozorovala toxická leukoencefalopatia.

Symptómy predávkovania samotným naloxónom sú nepravdepodobné.

#### Liečba intoxikácie

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

Klinické symptómy naznačujúce predávkovanie oxykodónom sa môžu liečiť podaním opioidných antagonistov (napr. 0,4 až 2 mg naloxónium-chloridu intravenózne). Podanie je potrebné opakovať podľa klinickej potreby v dvoj- až trojminútových intervaloch. Tiež je možné aplikovať infúziu 2 mg naloxónium-chloridu v 500 ml 9 mg/ml (0,9 %) chloridu sodného alebo 50 mg/ml (5 %) dextrózy (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 (umelú ventiláciu, 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: Analgetiká; opioidné analgetiká (anodyná); prírodné ópiové alkaloidy  
ATC kód: N02AA55

#### Mechanizmus účinku

Oxykodón a naloxón majú afinitu ku kappa, mí 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

Opioidy môžu ovplyvňovať os hypotalamus-hypofýza-nadobličky alebo gonádovú os. Medzi pozorovanými zmenami sú zvýšenie prolaktínu v sére a znížená hladina kortizolu a testosterónu v plazme. V dôsledku týchto zmien hormónov sa môžu vyskytnúť klinické príznaky.

Predklinické štúdie ukazujú rozdielne účinky prírodných opioidov na zložky imunitného systému. Klinický význam týchto zistení nie je známy. Nie je známe, či oxykodón, polysyntetický 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 oxykodónium-chloridu/naloxónium-chloridu mali v poslednom týždni liečby priemerne o jednu spontánnu stolicu (bez laxatív) viac v porovnaní s pacientmi, ktorí pokračovali v užívaní podobných dávok tabliet oxykodónium-chloridu s predĺženým uvoľňovaním ( $p < 0,0001$ ). V skupine pacientov liečených oxykodónom a naloxónom bolo užívanie laxatív počas prvých štyroch týždňov liečby 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 oxykodónium-chloridu a naloxónium-chloridu 60 mg/30 mg až 80 mg/40 mg v porovnaní s pacientmi liečenými len oxykodónium-chloridom v rovnakých dávkach.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### *Oxykodónium-chlorid*

#### 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.

### *Naloxónium-chlorid*

#### 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 oxykodónium-chloridu/naloxónium-chloridu

#### Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Farmakokinetické vlastnosti oxykodónu v tabletách s predĺženým uvoľňovaním s oxykodónium-chloridom/naloxónium-chloridom zodpovedajú vlastnostiam oxykodónu v tabletách s predĺženým uvoľňovaním podávaných spolu s naloxónium-chloridom v tabletách s predĺženým uvoľňovaním.

Všetky sily Oxycompu sú zameniteľné.

Po perorálnom podaní oxykodónium-chloridu/naloxónium-chloridu 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 Oxycomp s jedlom alebo bez jedla (pozri bod 4.2).

*In vitro* štúdie metabolizmu lieku preukázali, že výskyt klinicky relevantných interakcií týkajúcich sa oxykodónium-chloridu/naloxónium-chloridu 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 Oxycomp drviť, lámať ani žuť, pretože to vedie k rýchlejšiemu uvoľňovaniu liečiv. Navyše naloxón, ak je podaný intranazálne, má pomalšiu eliminačnú rýchlosť. Obe tieto vlastnosti znamenajú, že zneužitie Oxycompu 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 breživé zvieratá. Štúdia prenatalného a postnatalného 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, krčce), 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 Oxycomp 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 K 30

Laurylsírán sodný

Oxid kremičitý

Mikrokryštalická celulóza

Monohydrát laktózy (Oxycomp 5 mg/2,5 mg a 10 mg/5 mg)

Koloidný bezvodý oxid kremičitý

Stearát horečnatý

#### *Obal tablety*

Polyvinylalkohol, čiastočne hydrolyzovaný

Makrogol 3350

Oxid titaničitý (E 171)

Mastenec

Brilantná modrá FCF – hliníkový lak (E 133) (Oxycomp 5 mg/2,5 mg)

Červený oxid železitý (E 172) (Oxycomp 20 mg/10 mg, Oxycomp 30 mg/15 mg)

Žltý oxid železitý (E 172) (Oxycomp 30 mg/15 mg, Oxycomp 40 mg/20 mg)

Čierny oxid železitý (E 172) (Oxycomp 30 mg/15 mg)

### 6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

### 6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

### 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.



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

Detské bezpečnostné blistre PVC/PVdC/Al

7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 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 REGISTRÁCI**

G.L. Pharma GmbH  
Schlossplatz 1  
8502 Lannach  
Rakúsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Oxycomp 5 mg/2,5 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním: 65/0275/17-S  
Oxycomp 10 mg/5 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním: 65/0276/17-S  
Oxycomp 20 mg/10 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním: 65/0277/17-S  
Oxycomp 30 mg/15 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním: 65/0278/17-S  
Oxycomp 40 mg/20 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním: 65/0279/17-S

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

Dátum prvej registrácie: 25. september 2017  
Dátum predĺženia registrácie: 23. februára 2022

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

10/2024