

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Contiroxil 40 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

Contiroxil 80 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Contiroxil 40 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 40 mg oxykodónium-chloridu, čo zodpovedá 35,9 mg oxykodónu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 43,2 mg laktózy (ako monohydrát).

Contiroxil 80 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 80 mg oxykodónium-chloridu, čo zodpovedá 71,8 mg oxykodónu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 86,5 mg laktózy (ako monohydrát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tablety s predĺženým uvoľňovaním.

Contiroxil 40 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním:

Žlté, okrúhle, bikonvexné filmom obalené tablety s predĺženým uvoľňovaním, priemer: 6,8 mm – 7,4 mm.

Contiroxil 80 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním:

Zelené, okrúhle, bikonvexné filmom obalené tablety s predĺženým uvoľňovaním, priemer: 9,8 mm – 10,4 mm

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Silná bolesť, ktorú je možné primerane zvládnuť len opioidnými analgetikami.

Contiroxil je indikovaný dospelým a dospievajúcim vo veku 12 rokov a starším.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávka sa má upraviť podľa intenzity bolesti a individuálnej citlivosti pacienta. Pre dávky, ktoré nie je možné podať s týmto liekom, sú dostupné iné veľkosti síl. Správna dávka pre jednotlivého pacienta je najnižšia dávka, ktorá dostatočne potláča bolesť bez vedľajších účinkov alebo s tolerovanými vedľajšími účinkami.

Dospelí

Contiroxil tablety s predĺženým uvoľňovaním sa majú užívať dvakrát denne podľa pevne stanovenej schémy pri určenom dávkovaní.

Začiatková dávka

Zvyčajná začiatková dávka pre pacienta doteraz neliečeného opioidmi alebo pre pacientov so silnou bolesťou nekontrolovanou slabšími opioidmi je spravidla 10 mg oxykodónium-chloridu podávaných v 12 hodinových intervaloch.

Pacienti, ktorí už užívajú opioidy, môžu začať liečbu vyššími dávkami Contiroxilu, pričom je potrebné vziať do úvahy ich skúsenosti s predchádzajúcou liečbou opioidmi.

Konverzia z morfia

Variabilita medzi pacientmi vyžaduje, aby bol každý pacient starostlivo titrovaný na vhodnú dávku. Spočiatku môže byť odporúčaná nižšia ako ekvivalentná dávka. Pacientom, ktorí dostávajú perorálny morfin pred liečbou oxykodónom, má byť denná dávka založená na nasledujúcom pomere: 10 mg perorálneho oxykodónu zodpovedá 20 mg perorálneho morfinu.

Úprava dávky

Niektorí pacienti, ktorí užívajú Contiroxil tablety s predĺženým uvoľňovaním podľa pevne stanovenej schémy dávkovania, potrebujú ako rýchlu pomoc na zvládnutie prelomovej bolesti analgetiká s okamžitým uvoľňovaním. Contiroxil nie je určený na liečbu prelomovej bolesti. Jednorazová dávka analgetík s okamžitým uvoľňovaním sa má rovnať 1/6 ekvianalgetickej dennej dávky Contiroxilu. Použitie tejto rýchlej pomoci na zvládnutie prelomovej bolesti viac ako dvakrát denne indikuje, že dávku Contiroxilu je potrebné zvýšiť. Dávka sa nemá upravovať častejšie ako raz za 1 až 2 dni, až kým sa nedosiahne stabilné 12-hodinové podanie.

Po zvýšení dávky z 10 mg na 20 mg oxykodónium-chloridu užívaných každých 12 hodín sa má dávka zvyšovať po krokoch predstavujúcich približne 1/3 dennej dávky, až kým sa nedosiahne požadovaný účinok. Cieľom je dosiahnutie 12-hodinovej špecifickej dávky pre pacienta, ktorá zabezpečí dostatočnú analgéziu s prijateľnými nežiaducimi účinkami a s použitím čo najnižšej dávky záchrannej liečby, pokiaľ je liečba bolesti potrebná.

Pre väčšinu pacientov je vhodné rovnomerné podávanie (rovnaká dávka ráno a večer) podľa pevne stanovenej schémy (každých 12 hodín). Pre niektorých pacientov môže byť prospešné nerovnomerné podávanie lieku. Vo všeobecnosti je potrebné vybrať najnižšiu účinnú analgetickú dávku.

Na liečbu bolesti nemalígneho pôvodu je zvyčajne dostatočná denná dávka 40 mg oxykodónium-chloridu, ale môžu byť potrebné vyššie dávky.

Pacienti s bolesťou spojenou s karcinómom môžu vyžadovať dávkovanie 80 až 120 mg oxykodónium-chloridu, ktoré môže byť v individuálnych prípadoch zvýšené až do 400 mg.

Dĺžka liečby

Contiroxil tablety s predĺženým uvoľňovaním sa nemajú užívať dlhšie, ako je to nutné.

Špeciálne populácie:

Starší ľudia

Úprava dávky zvyčajne nie je potrebná u starších pacientov bez klinicky zjavného poškodenia funkcie pečene alebo obličiek.

Porucha funkcie obličiek alebo pečene

Úvodná dávka si vyžaduje konzervatívny prístup u týchto pacientov. Odporúčaná úvodná dávka u dospelých sa má znížiť o 50 % (napr. celková denná dávka 10 mg oxykodónium-chloridu perorálne u pacientov doteraz neliečených opioidmi) a každému pacientovi sa má dávka titrovať na príslušnú kontrolu bolesti v závislosti od jeho klinického stavu. V takýchto prípadoch sa môžu použiť 5 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním oxykodónium-chloridu.

Osobitné skupiny pacientov

Pacienti s nízkou telesnou hmotnosťou alebo pomalým metabolizmom liekov, ktorí doposiaľ neužívali opioidy, majú začať užívať polovicu odporúčanej dávky pre dospelých. Preto 10 mg oxykodónium-chloridu na dávku v 12 hodinovom intervale, nemusí byť vhodná ako začiatková dávka a v takýchto prípadoch sa môžu použiť 5 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním oxykodónium-chloridu.

Pediatrická populácia

Opioidy sa smú používať len na vhodné indikácie a predpisovať ich môže špecialista so skúsenosťami so zvládaním silnej bolesti u detí s dôkladným zhodnotením prínosov a rizík.

Dospievajúci (od 12 rokov a starší)

Ak sa vyžaduje formulácia s predĺženým uvoľňovaním ako počiatočná liečba u pacientov bez predchádzajúcej liečby opiátmi, zvyčajná počiatočná dávka je 10 mg oxykodónium-chloridu na dávku v 12-hodinových intervaloch. Berúc do úvahy usmernenia pre iné špeciálne skupiny pacientov, niektorým pediatrickým pacientom môže pomôcť úvodná dávka 5 mg, aby sa minimalizoval výskyt nežiaducich reakcií.

Pacienti, ktorí už dostávajú opioidy, môžu začať s vyššími dávkami Contiroxilu v závislosti od ich predchádzajúcej skúsenosti s opioidmi.

Deti do 12 rokov

Bezpečnosť a účinnosť oxykodónu u detí mladších ako 12 rokov nebola doteraz stanovená.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Contiroxil tablety s predĺženým uvoľňovaním sa užívajú v stanovenej dávke dvakrát denne v pevne stanovenom časovom rozvrhu.

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

Contiroxil tablety s predĺženým uvoľňovaním sa nesmú rozdeľovať, lámať, drviť alebo žuvať.

Ciele liečby a ukončenie liečby

Pred začatím liečby Contiroxilom 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).

4.3 Kontraindikácie

- precitlivenosť na liečivo alebo ktorúkoľvek z pomocných látok, uvedených v časti 6.1
- ťažká respiračná depresia s hypoxiou
- zvýšené hladiny oxidu uhličitého v krvi (hyperkarbia)
- ťažká chronická obštrukčná choroba pľúc
- cor pulmonale
- ťažká bronchiálna astma
- paralytický ileus

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Opatrnosť je nutná pri:

- vážnom poškodení funkcie dýchania
- starších alebo oslabených pacientoch
- spánkovom apnoe
- pacientoch užívajúcich sedatíva ako benzodiazepíny alebo iné látky tlmiace centrálnu nervovú sústavu vrátane alkoholu (pozri tiež časť 4.5).
- tolerancii, fyzickej závislosti a odvykaniu (pozri nižšie)
- pacientoch užívajúcich MAO inhibítory alebo 2 týždne po ukončení ich užívania (pozri tiež časť 4.5)
- psychickej závislosti, zneužívania a zneužívania návykových látok a/alebo alkoholu v anamnéze (pozri nižšie)
- poruche funkcie pečene alebo obličiek
- pacientoch s myxedémom
- hypotyreóze
- Addisonovej chorobe
- hypertrofii prostaty
- toxickéj psychóze
- alkoholizme, delírium tremens
- ochoreniach žlčových ciest
- zápche
- pankreatitíde
- obštrukčných a zápalových poruchách čreva
- poraneniach hlavy (kvôli riziku zvýšeného intrakraniálneho tlaku)
- hypotenzii
- hypovolémii
- epilepsii alebo sklonoch k záchvatom.

Pri výskyte alebo podozrení na paralytický ileus sa má liečba oxykodónom okamžite ukončiť.

Poruchy pečene a žlčových ciest

Oxykodón môže spôsobiť dysfunkciu a spazmy Oddiho zvierača, a tým zvýšiť intrabiliárny tlak a zvýšiť riziko príznakov postihujúcich žlčové cesty a pankreatitídy. Preto sa musí oxykodón u pacientov s pankreatitídou a ochorením žlčových ciest podávať opatrne.

Respiračná depresia

Hlavným rizikom nadmerného užívania opioidov je útlm dýchania.

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. Užívanie opioidov zvyšuje riziko CSA v závislosti od dávky. U pacientov s CSA zvážte zníženie celkovej dávky opioidov.

Contiroxil 80 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním sa neodporúčajú u pacientov doteraz neliečených opioidmi, pretože táto sila môže viesť k život ohrozujúcej respiračnej depresii.

Riziko súbežného užívania sedatív ako sú benzodiazepíny alebo podobné lieky:

Súbežné užívanie oxykodónu a sedatív ako sú benzodiazepíny alebo podobné lieky môžu viesť k sedácii, respiračnej depresii, 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 oxykodónu 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 respiračnej depresie a sedácie. Kvôli tomuto sa dôrazne odporúča informovať pacientov a ich ošetrovateľov o týchto príznakoch (pozri časť 4.5).

Aby sa zabránilo poškodeniu vlastností riadeného uvoľňovania tabliet s predĺženým uvoľňovaním, Contiroxil tablety s predĺženým uvoľňovaním sa musia prehltnúť celé a nesmú sa deliť, lámať, drviť alebo žuvať. Podanie rozlomených, rozdrvených alebo rozhryzených tabliet vedie k náhlemu uvoľneniu a k absorpcii potenciálne fatálnej dávky oxykodónu (pozri časť 4.9).

MAO inhibítory

Oxykodón sa musí podávať opatrne pacientom, ktorí užívajú MAO inhibítory alebo ktorí dostávali MAO inhibítory v priebehu posledných dvoch týždňov.

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 Contiroxilu môže viesť k poruche používania opioidov (*Opioid Use Disorder*, OUD). Vyššia dávka a dlhšie trvanie liečby opíátmi môžu zvýšiť riziko vzniku OUD. Zneužitie alebo úmyselné nesprávne použitie Contiroxilu 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 Contiroxilom 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.

Tolerancia a závislosť

Pri chronickom užívaní sa u pacientov môže vyvinúť tolerancia voči liečivu, čo vedie k použitiu postupne vyšších dávok na zvládnutie bolesti. Dlhodobé užívanie tohto lieku môže viesť k fyzickej závislosti a pri náhlom ukončení liečby sa môže vyskytnúť abstinenčný syndróm. Ak už pacient nevyžaduje liečbu oxykodónom, odporúča sa postupne znižovať dávku, aby sa zabránilo abstinenčným príznakom. Abstinenčné príznaky môžu zahŕňať zívanie, mydriázu, slzenie, výtok z nosa, tras, hyperhidrózu, úzkosť, nepokoj, kŕče, nespavosť alebo myalgiu.

Nezhubná bolesť

Opioidy nie sú prvolíniovou liečbou chronickej nezhubnej bolesti a ani sa neodporúčajú ako jediná liečba. Opioidy sa majú používať ako súčasť komplexného liečebného programu zahŕňajúceho iné lieky a liečebné modality. U pacientov s chronickou nemalígnou bolesťou je potrebné sledovať prejavy závislosti alebo zneužívania návykových látok.

Alkohol

Súbežné užívanie alkoholu a Contiroxilu môže zvýšiť nežiaduce účinky oxykodónu; je treba sa vyhnúť súbežnému užívaniu.

Hyperalgiezia

Veľmi zriedkavo sa môže objaviť hyperalgiezia, ktorá nereaguje na ďalšie zvyšovanie dávky, najmä pri vysokých dávkach oxykodónu. Môže byť potrebné zníženie dávky oxykodónu alebo zmena na iné opioidy.

Pediatrická populácia

Contiroxil sa neodporúča používať u detí mladších ako 12 rokov kvôli nedostatočným údajom o bezpečnosti a účinnosti.

Endokrinný systém

Opioidy, ako je oxykodónium-chlorid, môžu ovplyvňovať os hypotalamus-hypofýza-nadobličky alebo gonády. Niektoré zmeny, ktoré možno pozorovať, zahŕňajú zvýšenie sérového prolaktínu a zníženie plazmatického kortizolu a testosterónu. Z týchto hormonálnych zmien sa môžu prejaviť klinické príznaky.

Chirurgické zákroky

Contiroxil tablety s predĺženým uvoľňovaním sa neodporúčajú pred chirurgickým zákrokom a v priebehu prvých 12–24 hodín po ňom. V závislosti od typu a rozsahu chirurgického zákroku, vybraného anestetického postupu, inej súbežnej liečby a individuálneho stavu pacienta presné načasovanie začatia pooperačnej liečby s Contiroxilom závisí od starostlivého posúdenia rizika a prínosu pre každého pacienta individuálne.

Lieky s obsahom oxykodónu sa majú používať s opatrnosťou po operácii brucha, pretože je známe, že opioidy poškodzujú črevnú motilitu a nesmú sa používať, kým si lekár nie je istý normálnou funkciou čriev.

Zneužitie perorálnych liekových foriem parenterálnym podaním môže mať za následok vážne nežiaduce udalosti, ktoré môžu byť smrteľné.

Prázdna matrica (tablety) môže byť videná v stolici.

Contiroxil obsahuje laktózu

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

Antidopingové upozornenie

Atletí musia byť upozornení, že tento liek môže spôsobiť pozitívnu reakciu v „antidopingovom“ teste.

Použitie Contiroxilu ako dopingovej látky môže byť zdraviu škodlivé.

4.5 Liekové a iné interakcie

Sedatíva ako benzodiazepíny alebo príbuzné lieky:

Súbežné užívanie sedatív ako sú benzodiazepíny alebo podobné lieky zvyšuje riziko sedácie, respiračnej depresie, kómy a úmrtia z dôvodu aditívneho účinku na útlm CNS. Dávka a trvanie súbežnej liečby majú byť obmedzené (pozri časť 4.4).

Lieky tlmiace centrálny nervový systém (CNS) sú napr. sedatíva (vrátane benzodiazepínov), gabapentinoidy ako je pregabalín, anxiolytiká, hypnotiká, fenotiazíny, neuroleptiká, antipsychotiká, antidepresíva alebo iné opioidy.

Alkohol môže zvýšiť farmakodynamický účinok Contiroxilu; je treba vyhnúť sa súbežnému užívaniu.

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.

Anticholinergiká (napr. tricyklické antidepresíva, antihistaminiká, antiemetiká, psychotropné lieky, svalové relaxanciá, antiparkinsoniká) môžu zosilniť anticholinergné nežiaduce účinky oxykodónu ako je zápcha, suchosť v ústach alebo poruchy močenia.

Oxykodón sa má opatrne používať u pacientov, ktorým sa podávajú inhibítory MAO alebo dostali inhibítory MAO počas posledných dvoch týždňov.

Klinicky významné zníženie alebo zvýšenie INR (*International Normalized Ratio*) sa pozorovalo v jednotlivých prípadoch pri súbežnom podávaní oxykodónu a kumarínových antikoagulancií.

Oxykodón sa metabolizuje hlavne prostredníctvom CYP3A4, s príspevkom CYP2D6. Aktivita týchto metabolických dráh spomaľujú alebo vyvolávajú rôzne súbežné lieky alebo diétne prvky. V nasledujúcich odsekoch sú tieto interakcie podrobne vysvetlené.

CYP3A4 inhibítory, ako makrolidové antibiotiká (napr. klaritromycín, erytromycín alebo telitromycín), azolové antimykotiká (napr. ketokonazol, vorikonazol, itraconazol alebo posakonazol), inhibítory proteázy (napr. boceprevir, ritonavir, indinavir, nelfinavir alebo sachinavir), cimetidín a grapefruitová šťava môžu znížiť klírens oxykodónu, čo spôsobí zvýšenie plazmatických koncentrácií oxykodónu. Z tohto dôvodu môže byť potrebné dávku oxykodónu upraviť.

Niektoré špecifické príklady inhibície enzýmu CYP3A4 sú uvedené nižšie:

- Itraconazol, silný CYP3A4 inhibítor, podaný ako 200 mg perorálne počas piatich dní, zvýšil AUC perorálneho oxykodónu. V priemere bola AUC približne 2,4-krát väčšia (v rozsahu 1,5 – 3,4).
- Vorikonazol, CYP3A4 inhibítor, podaný ako 200 mg dvakrát denne počas štyroch dní (400 mg rovnako ako prvé dve dávky), zvýšil AUC perorálneho oxykodónu. V priemere bola AUC približne 3,6-krát väčšia (v rozsahu 2,7 – 5,6).
- Telitromycín, CYP3A4 inhibítor, podaný ako 800 mg perorálne počas štyroch dní, zvýšil AUC perorálneho oxykodónu. V priemere bola AUC približne 1,8-krát väčšia (v rozsahu 1,3 – 2,3).
- Grapefruitová šťava, CYP3A4 inhibítor, podaná ako 200 ml trikrát denne počas piatich dní, zvýšila AUC perorálneho oxykodónu. V priemere bola AUC približne 1,7-krát väčšia (v rozsahu 1,1 – 2,1).

CYP3A4 induktory, ako rifampicín, karbamazepín, fenytoín alebo ľubovník bodkovaný môžu indukovať metabolizmus oxykodónu a spôsobiť zvýšenie klírensu oxykodónu, čo spôsobí zníženie plazmatických koncentrácií oxykodónu. Môže byť potrebné upraviť dávku oxykodónu.

Niektoré špecifické príklady indukcie enzýmu CYP3A4 sú uvedené nižšie:

- Ľubovník bodkovaný, CYP3A4 induktor, podaný ako 300 mg trikrát denne počas pätnástich dní, znížil AUC perorálneho oxykodónu. V priemere bola AUC približne o 50 % nižšia (v rozsahu 37 – 57 %).
- Rifampicín, CYP3A4 induktor, podaný ako 600 mg jedenkrát denne počas siedmich dní, znížil AUC perorálneho oxykodónu. V priemere bola AUC približne o 86 % nižšia.

Lieky, ktoré inhibujú aktivitu CYP2D6, ako paroxetín alebo chinidín môžu znížiť klírens oxykodónu, čo môže viesť k zvýšeniu plazmatických koncentrácií oxykodónu.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Pokiaľ je to možné, tento liek nemajú užívať gravidné alebo dojčiace pacientky.

Gravidita

K dispozícii sú obmedzené údaje o používaní oxykodónu u gravidných žien. Oxykodón prechádza placentou. Novorodenci, ktorí sa narodili matkám užívajúcim opioidy počas posledných 3 až 4 týždňov pred pôrodom, majú byť monitorovaní z dôvodu respiračnej depresie. U novorodencov matiek, ktoré boli liečené oxykodónom, sa môžu pozorovať abstinenčné príznaky.

Dojčenie

Oxykodón sa môže vylučovať do materského mlieka a môže u dojčeného dieťaťa vyvolať sedáciu a respiračnú depresiu. Preto oxykodón nemajú užívať dojčiace matky.

Plodnosť

Ľudské údaje nie sú k dispozícii. Štúdie na potkanoch nepreukázali žiadne účinky na plodnosť (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Oxykodón môže znížiť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Je to najpravdepodobnejšie na začiatku liečby oxykodónom, po zvýšení dávky alebo striedaní liekov a pri kombinovaní oxykodónu s inými sedatívami centrálného nervového systému.

Všeobecný zákaz viesť vozidlá nie je pri stabilnej liečbe potrebný. Ošetrojúci lekár musí posúdiť individuálnu situáciu, či pacientovi bude dovolené viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Vzhľadom na farmakologické vlastnosti oxykodónu môže spôsobiť respiračnú depresiu, miózu, kŕče svalstva priedušiek a kŕče hladkého svalstva a môže potlačiť kašľový reflex.

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi účinkami sú nauzea (najmä na začiatku liečby) a zápcha.

Respiračná depresia je hlavným rizikom predávkovania opioidmi a vyskytuje sa najčastejšie u starších alebo oslabených pacientov.

Opioidy môžu u citlivých jedincov spôsobiť závažnú hypotenziu.

Nasledujúce kategórie frekvencií tvoria základ pre klasifikáciu nežiaducich účinkov:

Veľmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Menej časté ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$)

Zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$)

Veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$)

neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov)

Infekcie a nákazy

Zriedkavé: herpes simplex

Poruchy imunitného systému

Menej časté: hypersenzitivita

Neznáme: anafylaktické reakcie, anafylaktoidné reakcie

Poruchy metabolizmu a výživy

Časté: znížená chuť do jedla až po stratu chuti do jedla

Menej časté: dehydratácia

Zriedkavé: zvýšená chuť do jedla

Psychické poruchy

Časté: úzkosť, stav zmätenosti, depresia, znížená aktivita, nepokoj, psychomotorická hyperaktivita, nervozita, insomnia, nenormálne myslenie
Menej časté: agitácia, emocionálna labilita, povznesená nálada, poruchy vnímania ako napr. halucinácie, derealizácia, znížené libido, závislosť na liekoch (pozri časť 4.4)
Neznáme: agresivita

Poruchy nervového systému

Veľmi časté: somnolencia, sedácia, závraty, bolesť hlavy
Časté: tremor, letargia
Menej časté: amnézia, kŕče (najmä u osôb s epileptickou poruchou alebo predispozíciou ku kŕčom), zhoršená koncentrácia, migréna, hypertónia, mimovoľné kontrakcie svalov, hypestézia, poruchy koordinácie, porucha reči, synkopa, parestézia, dysgeúzia
Neznáme: hyperalgiezia

Poruchy oka

Menej časté: zhoršenie zraku, mióza

Poruchy ucha a labyrintu

Menej časté: sluchové postihnutie, vertigo

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Menej časté: tachykardia, palpitácie (v súvislosti s abstinenčnými príznakmi)

Poruchy ciev

Menej časté: vazodilatácia
Zriedkavé: hypotenzia, ortostatická hypotenzia

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Časté: dyspnoe, bronchospazmus
Menej časté: respiračná depresia, dysfónia, kašeľ
Neznáme: syndróm centrálného spánkového apnoe

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Veľmi časté: zápcha, vracanie, nauzea
Časté: abdominálna bolesť, hnačka, sucho v ústach, čkanie, dyspepsia
Menej časté: vredy v ústach, stomatitída, dysfágia, flatulencia, grganie, ileus
Zriedkavé: meléna, poškodenie zubov, krvácanie d'asien – gingivitída
Neznáme: zubné kazy

Poruchy pečene a žlčových ciest

Menej časté: zvýšené hodnoty pečeňových enzýmov
Neznáme: cholestáza, žlčníková kolika, dysfunkcia Oddiho zvierača

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Veľmi časté: svrbenie
Časté: kožné reakcie/vyrážky, hyperhidróza
Menej časté: suchá koža
Zriedkavé: žihľavka

Poruchy obličiek a močových ciest

Časté: dyzúria, zvýšené nutkanie na močenie
Menej časté: retencia moču

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Menej časté: erektilná dysfunkcia, hypogonádizmus

Neznáme: amenorea

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Časté: astenické stavy, únava

Menej časté: zimnica, abstinenčný príznak, úrazy, bolesť (napr. bolesť na hrudi), malátnosť, edém, periférny edém, tolerancia lieku, smäd

Zriedkavé: zvýšenie hmotnosti, zníženie hmotnosti

Neznáme: novorodenecký abstinenčný syndróm

Úrazy, otrava a komplikácie liečebného postupu

Menej časté: zranenia spôsobené nehodami

Lieková závislosť

Opakované užívanie Contiroxilu 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).

Pediatrická populácia

Frekvencia, typ a vážnosť nežiadúcich reakcií u dospievajúcich (vo veku 12 až 18 rokov) sa zdajú podobné ako u dospelých (pozri časť 5.1).

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

Symptómy intoxikácie

Akútne predávkovanie oxykodónom sa môže prejaviť respiračnou depresiou, somnolenciou postupujúcou až do stuporu alebo kómy, hypotóniou, miózou, bradykardiou, hypotenziou, edémom pľúc a smrťou.

Pri predávkovaní oxykodónom sa pozorovala toxická leukoencefalopatia.

Liečba intoxikácie

Musí sa udržiavať priechodnosť dýchacích ciest.. Čisté opioidné antagonisty, ako je naloxón, sú špecifické antidotum proti príznakom predávkovania opioidmi. V prípade potreby by sa mali použiť aj ďalšie podporné opatrenia.

Antagonisty opioidov: naloxón (napríklad 0,4 až 2 mg intravenózne). Podávanie sa má opakovať v intervaloch 2 až 3 minúty podľa potreby alebo infúziou 2 mg v 500 ml 0,9 % chloridu sodného alebo 5 % dextrózy (0,004 mg/ml naloxónu). Rýchlosť infúzie sa má nastaviť podľa predchádzajúcich bolusových injekcií a odpovede pacienta.

Ďalšie podporné opatrenia: vrátane umelého dýchania, kyslíka, vazopresorov a infúznej liečby pri liečbe obehového šoku sprevádzajúceho predávkovanie. Zástava srdca alebo srdcovej arytmie si môžu vyžadovať srdcovú masáž alebo defibriláciu. Mal by sa udržiavať metabolizmus tekutín a elektrolytov.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Analgetiká, opioidy, prírodné ópiové alkaloidy,
ATC kód: N02AA05

Oxykodón vykazuje afinitu ku kappa, mi a delta opioidným receptorom v mozgu, mieche a periférnych orgánoch. Na týchto receptoroch účinkuje ako opioidný agonista bez antagonistického účinku. Terapeutický účinok je prevažne analgetický a sedatívny. V porovnaní s oxykodónom s okamžitým uvoľňovaním podaným samostatne alebo spolu s inými liečivami, tablety s predĺženým uvoľňovaním oxykodónu poskytujú úľavu od bolesti výrazne dlhšie obdobie bez zvýšeného výskytu nežiaducich účinkov.

Endokrinný systém

Pozri časť 4.4.

Gastrointestinálny systém

Opioidy môžu vyvolať krč Oddiho sfinktera.

Pediatrická populácia

Údaje o bezpečnosti získané s oxykodónom v klinických, farmakodynamických a farmakokinetických štúdiách celkovo ukazujú, že oxykodón je vo všeobecnosti dobre tolerovaný u pediatrických pacientov s nežiaducimi účinkami postihujúcimi najmä gastrointestinálny a nervový systém. Nežiaduce účinky boli v súlade so známym bezpečnostným profilom oxykodónu, ako aj iných porovnateľne silných opioidov (pozri časť 4.8 Nežiaduce účinky).

Neexistujú žiadne údaje z klinických štúdií o dlhodobom používaní u detí vo veku 12 až 18 rokov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Absorpcia oxykodónu z Contiroxil tabliet s predĺženým uvoľňovaním by sa mohla vypočítať dvojfázovo s počiatočným relatívne rýchlym polčasom 0,6 hodiny, pre menšiu časť účinnej látky, a pomalším polčasom rozpadu 6,9 hodín, ktorý zodpovedá väčšej časti účinnej látky.

Aby sa zabránilo poškodeniu vlastností riadeného uvoľňovania tabliet s predĺženým uvoľňovaním, Contiroxil tablety s predĺženým uvoľňovaním sa prehltávajú celé a nesmú sa rozdeliť, lámať, rozdrviť alebo žuvať. Podávanie rozbitých, rozdrvených alebo žuvacích tabliet vedie k rýchlemu uvoľneniu a k absorpcii potenciálne smrteľnej dávky oxykodónu (pozri časť 4.9).

Relatívna biodostupnosť tabliet s predĺženým uvoľňovaním oxykodónu je porovnateľná s maximálnymi plazmatickými koncentráciami oxykodónu tabliet s okamžitým uvoľňovaním, ktoré sa dosiahnu približne za 3 hodiny po užití tabliet s predĺženým uvoľňovaním a 1 až 1,5 hodiny po užití tabliet s okamžitým uvoľňovaním. Maximálne plazmatické koncentrácie a oscilácia koncentrácií oxykodónu obsiahnutého v tabletách s predĺženým uvoľňovaním a tabletách s okamžitým uvoľňovaním sú porovnateľné, ak sa podávajú v rovnakej dennej dávke v intervale 12 hodín a 6 hodín.

Jedlo s vysokým obsahom tuku prijaté pred užitím tabliet neovplyvňuje maximálnu koncentráciu alebo rozsah absorpcie oxykodónu.

Absolútna biologická dostupnosť oxykodónu je približne dve tretiny v porovnaní s parenterálnym podaním.

Distribúcia

Absolútna biodostupnosť oxykodónu je približne dve tretiny vzhľadom na parenterálne podanie. V rovnovážnom stave je distribučný objem oxykodónu 2,6 l/kg; väzba na plazmatické bielkoviny 38 – 45 %; polčas vylučovania 4 až 6 hodín a plazmatický klírens 0,8 l/min. Polčas vylučovania oxykodónu vo forme tabliet s predĺženým uvoľňovaním je 4 – 5 hodín. Rovnovážne hladiny sa dosiahnu priemerne za 1 deň.

Biotransformácia

Oxykodón sa metabolizuje v čreve a v pečeni prostredníctvom systému cytochrómu P450 na noroxykodón a oxymorfón, ako aj niekoľko glukuronidových konjugátov. Štúdie *in vitro* naznačujú, že terapeutické dávky cimetidínu pravdepodobne nemajú žiadny relevantný účinok na tvorbu

noroxykodónu. U ľudí chinidín znižuje tvorbu oxymorfónu, pričom farmakodynamické vlastnosti oxykodónu zostávajú prevažne neovplyvnené. Metabolity prispievajú k celkovému farmakodynamickému účinku len bezvýznamne.

Eliminácia

Oxykodón a jeho metabolity sa vylučujú močom a stolicou. Oxykodón prechádza placentou a jeho prítomnosť sa zistila v materskom mlieku.

Ženy majú v priemere plazmatické koncentrácie oxykodónu až o 25 % vyššie ako muži na základe telesnej hmotnosti.

Linearita/nelinearita

Pri použití dávky v rozmedzí 10 – 80 mg oxykodónu v tabletách s predĺženým uvoľňovaním bola dokázaná linearita plazmovej koncentrácie, čo sa týka absorbovaného množstva liečiva aj rýchlosti absorpcie.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Reprodukčná a vývojová toxikológia

V štúdiách na zvieratách nemal oxykodón v dávkach do 8 mg/kg telesnej hmotnosti u samcov a samíc potkanov žiadny vplyv na fertilitu a skorý vývin embrya a u potkanov v dávkach do 8 mg/kg a zajacov v dávkach 125 mg/kg telesnej hmotnosti nespôsobil malformácie. Avšak v štatistickom vyhodnotení pri individuálnom použití plodov u zajacov bol pozorovaný vzostup vo vývinových zmenách súvisiaci s dávkou (zvýšený výskyt predkrížových stavcov v počte 27, nadbytočných párov rebier). Keď boli tieto parametre štatisticky vyhodnotené použitím celého vrhu, bol zvýšený len výskyt 27 predkrížových stavcov a to len v skupine s dávkami 125 mg/kg, čo predstavuje dávku ktorá spôsobuje závažné farmakotoxické účinky u gravidných zvierat. V štúdii prenatalného a postnatalného vývinu u potkanov F1 generácie boli pri použití dávky 6 mg/kg/deň pozorované nižšie telesné hmotnosti v porovnaní s telesnými hmotnosťami kontrolnej skupiny pri dávkach, ktoré znížili hmotnosť matky a príjem potravy (NOAEL 2 mg/kg telesnej hmotnosti). Nevyskytol sa žiadny vplyv na fyzické, reflexologické a senzorické vývojové parametre, ani na ukazovatele správania a reprodukčný ukazovateľ. Nebol žiadny efekt na F2 generáciu.

Genotoxicita

Výsledky štúdií in vitro a in vivo naznačujú, že genotoxické riziko oxykodónu pre ľudí je minimálne alebo chýba pri systémových koncentráciách oxykodónu, ktoré sa dosahujú terapeuticky. Oxykodón nebol genotoxický v teste bakteriálnej mutagenity alebo v in vivo mikronukleárnom teste u myší. Oxykodón vyvolal pozitívnu odozvu v in vitro teste myšieho lymfómu v prítomnosti metabolickej aktivácie pečene potkana S9 pri hladinách dávok vyšších ako 25 µg/ml. Uskutočnili sa dva in vitro testy chromozomálnych aberácií s ľudskými lymfocytmi. V prvom teste bol oxykodón negatívny bez metabolickej aktivácie, ale bol pozitívny s metabolickou aktiváciou S9 v časovom bode 24 hodín, ale nie 48 hodín po expozícii. V druhom teste oxykodón nevykazoval žiadnu klastogenicitu ani s metabolickou aktiváciou alebo bez nej v akejkoľvek koncentrácii alebo časovom bode.

Karcinogenita

Karcinogenita bola hodnotená v 2-ročnej štúdii s perorálnou sondou vykonanej na potkanoch Sprague-Dawley. Oxykodón nezvyšoval výskyt nádorov u samcov a samíc potkanov v dávkach až do 6 mg/kg/deň. Dávky boli obmedzené farmakologickými účinkami oxykodónu súvisiacimi s opioidmi.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

hydrogenovaný ricínový olej

kopovidón

polyoxyglycerid kyseliny behénovej

monohydrát laktózy
stearát horečnatý
kukuričný škrob
koloidný oxid kremičitý
stredne nasýtené triacylglyceroly

Obal tablety:

mikrokryštalická celulóza
hypromelóza
kyselina stearová
oxid titaničitý (E 171)

Contiroxil 40 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
žltý oxid železitý (E 172)

Contiroxil 80 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
čierny oxid železitý (E 172)
indigokarmín hliníkový lak (E132)
chinolínová žltá hliníkový lak (E104)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

Čas použiteľnosti po prvom otvorení
Fľaše: 6 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PE/PVDC-hliníkové blistre zabezpečenými pred deťmi pozostávajúce z bielej nepriehľadnej laminovacej PVC/PE/PVDC fólie a ALU fólie alebo HDPE-flaše uzavreté detským bezpečnostným uzáverom z polypropylénu (PP) alebo HDPE, s alebo bez polyetylénovej (PE) kapsuly s obsahom silikagélu ako vysúšadla.

Veľkosť balenia:

Blistre: 7, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 100 a 112 tabliet s predĺženým uvoľňovaním
Fľaše: 50 a 100 tabliet s predĺženým uvoľňovaním

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

Verovškova 57
1000 Ľubľana
Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Contiroxil 40 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním: 65/0403/12-S

Contiroxil 80 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním: 65/0404/12-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 24. august 2012

Dátum posledného predĺženia registrácie: 14. máj 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12/2024