

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Oxykodon/Naloxon Viatris 10 mg /5 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
Oxykodon/Naloxon Viatris 20 mg /10 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
Oxykodon/Naloxon Viatris 40 mg /20 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

#### Oxykodon/Naloxon Viatris 10 mg/5 mg

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

#### Oxykodon/Naloxon Viatris 20 mg/10 mg

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

#### Oxykodon/Naloxon Viatris 40 mg/20 mg

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s prodlouženým uvolňováním

#### Oxykodon/Naloxon Viatris 10 mg/5 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

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

#### Oxykodon /Naloxon Viatris 20 mg/10 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

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

#### Oxykodon /Naloxon Viatris 40 mg/20 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

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

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

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

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

Opioidní antagonista naloxon se přidává, aby působil proti zácpě navozené opioidem tím, že blokuje lokální působení oxykodonu na opioidní receptory ve střevě.

Oxykodon/Naloxon Viatris je indikován k léčbě dospělých.

## 4.2 Dávkování a způsob podání

### Dávkování

#### **Analgesie**

Analgetický účinek přípravku Oxykodon/Naloxon Viatris je ekvivalentní účinku přípravků s oxykodon-hydrochloridem s prodlouženým uvolňováním.

Dávkování má být upraveno podle intenzity bolesti a citlivosti každého jednotlivého pacienta. Nebude-li předepsáno jinak, má se přípravek Oxykodon/Naloxon Viatris podávat následovně:

#### Dospělí

Obvyklá počáteční dávka u pacientů, kteří opioidy doposud nedostávali (opioid-naivní) činí 10 mg/5 mg oxykodon-hydrochloridu/naloxon-hydrochloridu ve 12hodinových intervalech.

U pacientů, kteří již dostávají opioidy, je možné zahájit léčbu vyššími dávkami přípravku Oxykodon/Naloxon Viatris, a to v závislosti na jejich předchozích zkušenostech s opioidy.

K titraci dávky při zahájení léčby opioidy a k individuální úpravě dávky je určena dávka 5 mg/2,5 mg oxykodon-hydrochloridu/naloxon-hydrochloridu.

Maximální denní dávka přípravku Oxykodon/Naloxon Viatris je 160 mg oxykodon-hydrochloridu a 80 mg naloxon-hydrochloridu. Maximální denní dávka je vyhrazena pro pacienty, kterým již byla dříve nastavena stabilní denní dávka a u kterých se objevila potřeba zvýšení dávky. Zvláštní pozornost má být věnována pacientům s poruchou funkce ledvin a pacientům s mírnou poruchou funkce jater, pokud je u nich zvýšení dávky zvažováno. U pacientů vyžadujících vyšší dávky přípravku Oxykodon/Naloxon Viatris je nutno zvážit podávání dodatečného oxykodon-hydrochloridu s prodlouženým uvolňováním ve stejných časových intervalech, přičemž je třeba vzít v úvahu maximální denní dávku 400 mg oxykodon-hydrochloridu s prodlouženým uvolňováním. V případě dodatečného dávkování oxykodon-hydrochloridu může dojít k narušení prospěšného účinku naloxon-hydrochloridu na funkci střev.

Po úplném ukončení léčby přípravkem Oxykodon/Naloxon Viatris s následným přechodem na jiný opioid lze očekávat zhoršení funkce střev.

Někteří pacienti, kteří užívají přípravek Oxykodon/Naloxon Viatris podle pravidelného časového rozvrhu vyžadují jako záchrannou medikaci při průlomové bolesti analgetika s okamžitým uvolňováním. Přípravek Oxykodon/Naloxon Viatris je přípravek s prodlouženým uvolňováním, proto není určen k léčbě průlomové bolesti. Při léčbě průlomové bolesti by se jedna dávka záchranné medikace měla přibližně rovnat jedné šestině ekvivalentní denní dávky oxykodon-hydrochloridu. Potřeba více než dvou dávek záchranné medikace denně je obvykle signálem, že dávku přípravku Oxykodon/Naloxon Viatris je třeba zvýšit. Toto zvýšení je třeba provádět každý den nebo každý druhý den o 5 mg/2,5 mg dvakrát denně, nebo v případě nezbytnosti o 2,5 mg/1,25 mg nebo 10 mg/5 mg, oxykodon-hydrochloridu/naloxon-hydrochloridu, až do dosažení stabilní dávky. Cílem je stanovit specifickou dávku podávanou pacientovi dvakrát denně, která si zachová přiměřený analgetický účinek a při níž bude potřeba záchranné medikace po celou dobu léčby bolesti co nejmenší. Při použití tablet 2,5 mg/1,25 mg je třeba vzít v úvahu mírně zvýšené (dávkou upravené) maximální plazmatické koncentrace.

Přípravek Oxykodon/Naloxon Viatris se užívá ve stanovené dávce dvakrát denně podle pevného časového rozvrhu. Pro většinu pacientů je vhodné symetrické podávání léku (ve stejných dávkách ráno a večer) podle pevného časového rozvrhu (každých 12 hodin), ale u některých pacientů může být v závislosti na individuální bolesti vhodné asymetrické dávkování uzpůsobené podle modelu bolesti. Obecně platí, že by měla být zvolena nejnižší účinná analgetická dávka.

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

Pro dávky nerealizovatelné touto silou léku jsou k dispozici jiné síly.

### **Syndrom neklidných nohou (restless legs syndrome, RLS)**

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

Dávka má být upravena podle citlivosti každého jednotlivého pacienta.

Na léčbu syndromu neklidných nohou přípravkem Oxykodon/Naloxon Viatris má dohlížet lékař, který má zkušenosti s léčbou syndromu neklidných nohou.

Nebude-li předepsáno jinak, má se přípravek Oxykodon/Naloxon Viatris podávat následovně:

#### Dospělí

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

Jestliže jsou potřebné vyšší dávky, doporučuje se titrace v týdenních intervalech. Nejčastější denní dávka v pivotní studii byla 20 mg/10 mg oxykodon-hydrochloridu /naloxon-hydrochloridu.

Někteří pacienti mohou mít prospěch z vyšších denních dávek až do maximální dávky 60 mg/30 mg oxykodon-hydrochloridu/naloxon-hydrochloridu.

Přípravek Oxykodon/Naloxon Viatris se užívá ve stanovené dávce dvakrát denně podle pevného časového rozvrhu. Pro většinu pacientů je vhodné symetrické podávání léku (ve stejných dávkách ráno a večer) podle pevného časového rozvrhu (každých 12 hodin), u některých pacientů může být v závislosti na individuální situaci vhodné asymetrické dávkování uzpůsobené individuálnímu pacientovi. Obecně platí, že by měla být zvolena nejnižší účinná analgetická dávka.

Pro dávky nerealizovatelné touto silou léku jsou k dispozici jiné síly.

### **Analgesie**

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

### **Syndrom neklidných nohou**

V průběhu léčby přípravkem Oxykodon/Naloxon Viatris má být pacient alespoň jednou za tři měsíce klinicky sledován. Léčba přípravkem Oxykodon/Naloxon Viatris má pokračovat pouze tehdy, pokud je považována za účinnou a pokud se předpokládá, že její přínos převyšuje nad nežádoucími účinky a možným poškozením jednotlivých pacientů. Dříve než délka léčby RLS překročí rok, má být zvážen režim vysazení léčby („washout period“), při kterém se po dobu přibližně jednoho týdne postupně snižuje dávka přípravku Oxykodon/Naloxon Viatris, aby bylo možné stanovit, zda je pokračování léčby přípravkem Oxykodon/Naloxon Viatris nezbytné.

## **Analgesie/Syndrom neklidných nohou (RLS)**

### Délka léčby

Oxykodon/Naloxon Viatris se nemá podávat po dobu delší, než je absolutně nezbytné.

### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Oxykodon/Naloxon Viatris nebyla u dětí a dospívajících do 18 let stanovena. K dispozici nejsou žádná data.

### Starší pacienti

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

### Pacienti s poruchou funkce jater

Klinické studie prokázaly, že plasmatické koncentrace oxykodonu a naloxonu se zvyšují u pacientů s poruchou funkce jater. Koncentrace naloxonu jsou ovlivněny ve vyšší míře než v případě oxykodonu (viz bod 5.2). Klinický význam relativně vysoké dávky naloxonu u pacientů s poruchou funkce jater není dosud znám. Je nutná opatrnost při podávání přípravku Oxykodon/Naloxon Viatris pacientům s mírnou poruchou funkce jater (viz bod 4.4). Podobně je nutná zvláštní opatrnost při zvyšování dávky pacientům s mírnou poruchou funkce jater. U pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater je Oxykodon/Naloxon Viatris kontraindikován (viz bod 4.3).

### Pacienti s poruchou funkce ledvin

Klinické studie prokázaly, že plasmatické koncentrace oxykodonu a naloxonu se zvyšují u pacientů s poruchou funkce ledvin (viz bod 5.2). Koncentrace naloxonu jsou ovlivněny ve vyšší míře než v případě oxykodonu. Klinický význam relativně vysoké dávky naloxonu u pacientů s poruchou funkce ledvin není dosud znám. Je nutné být opatrný při podávání přípravku Oxykodon/Naloxon Viatris pacientům s poruchou funkce ledvin (viz bod 4.4) a zejména v případě zvyšování dávky.

### Způsob podání

Perorální podání.

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

Tablety s prodlouženým uvolňováním je možné užívat s jídlem nebo bez jídla a zapíjejí se dostatečným množstvím tekutiny.

### Cíle léčby a ukončení léčby

Před zahájením léčby přípravkem Oxykodon/Naloxon Viatris má být s pacientem v souladu s metodickými pokyny pro léčbu bolesti dohodnuta strategie léčby včetně délky léčby a cílů léčby a plán ukončení léčby. Během léčby by má být lékař v častém kontaktu s pacientem, aby mohl vyhodnotit potřebu další léčby, zvážit její ukončení a v případě potřeby upravit dávkování. Když pacient již léčbu oxykodonem nepotřebuje, může být prospěšné snižovat dávku postupně, aby se předešlo příznakům z vysazení. Není-li dosaženo dostatečné kontroly bolesti, má se zvážit možnost hyperalgie, tolerance a progresu primárního onemocnění (viz bod 4.4).

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

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky, ale nesmí se dále lámat, kousat ani drtit. Tablety přípravku Oxykodon/Naloxon Viatris 10 mg/5 mg se musí zapíjet dostatečným množstvím tekutiny.

### *Oxykodon/Naloxon Viatris 20 mg/10 mg a 40 mg/20 mg*

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky, ale nesmí se dále lámat, kousat ani drtit. Tablety přípravku Oxykodon/Naloxon Viatris se musí zapíjet dostatečným množstvím tekutiny.

### 4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1,
- všechny případy, kdy jsou opioidy kontraindikovány,
- závažné dýchací obtíže s hypoxií a/nebo hyperkapnií,
- závažná chronická obstrukční plicní nemoc,
- Cor pulmonale,
- závažné bronchiální astma,
- paralytický ileus nevyvolaný opioidy,
- středně závažná až závažná porucha funkce jater.

Navíc pro syndrom neklidných nohou:

- zneužívání opioidů v anamnéze.

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

#### Respirační deprese

Hlavním rizikem nadměrného užití opioidů je respirační deprese. Opatrnost je nutná při podávání přípravku Oxykodon/Naloxon Viatris starším nebo oslabeným pacientům, pacientům s paralytickým ileem, způsobeným opioidy, pacientům se závažně zhoršenou funkcí plic, pacienti se spánkovou apnoí, s myxedémem, hypotyreózou, Addisonovou nemocí (nedostatečnost kůry nadledvin), toxickou psychózou, cholelitiázou, hypertrofií prostaty, alkoholismem, delirium tremens, pankreatitidou, hypotenzí, hypertenzí, preexistujícím kardiovaskulárním onemocněním, poraněním hlavy (vzhledem k riziku zvýšení intrakraniálního tlaku), epileptickými záchvaty nebo predispozicí ke křečím anebo pacientům, kteří užívají inhibitory MAO nebo léky s tlumivým účinkem na CNS.

Při léčbě pacientů se syndromem neklidných nohou, kteří zároveň trpí syndromem spánkové apnoe, se doporučuje opatrnost při léčbě přípravkem Oxykodon/Naloxon Viatris vzhledem ke zvýšenému riziku respirační deprese. Údaje o tomto riziku nejsou k dispozici, neboť z klinické studie byli pacienti se syndromem spánkové apnoe vyloučeni.

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

Současné užívání opioidů, včetně oxykodon-hydrochloridu a sedativ, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky, může vést k sedaci, respirační depresi, kómatu a smrti. Vzhledem k těmto rizikům je současné předepisování těchto sedativ vyhrazeno pro pacienty, u nichž nejsou alternativní možnosti léčby. V případě rozhodnutí předepsat přípravek Oxykodon/Naloxon Viatris současně se sedativy, je nutné předepsat nejnižší účinnou dávku na nejkratší možnou dobu léčby.

Pacienty je nutné pečlivě sledovat kvůli možným známkám a příznakům respirační deprese a sedace. V této souvislosti se důrazně doporučuje informovat pacienty a jejich pečovatele, aby o těchto symptomech věděli (viz bod 4.5).

Opioidy, jako je oxykodon hydrochlorid, mohou ovlivnit hypotalamicko-hypofyzárně-adrenální nebo gonadální osy. Některé změny, které lze pozorovat, zahrnují zvýšení sérového prolaktinu a snížení plazmatického kortizolu a testosteronu. Klinické příznaky mohou být projevem těchto hormonálních změn.

#### Poruchy jater a žlučových cest

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

#### Porucha funkce jater nebo ledvin

Také je třeba dávat pozor při podávání přípravku Oxykodon/Naloxon Viatris pacientům s mírným poškozením jater nebo ledvin. U pacientů se závažným poškozením ledvin je obzvláště nutné pečlivé

lékařské sledování.

### Průjem

Výskyt průjmu může být považován za možný důsledek působení naloxonu.

### Dlouhodobá léčba

U pacientů léčených dlouhodobě vysokými dávkami opioidů, může přechod na přípravek Oxykodon/Naloxon Viatrix zpočátku vyvolat abstinenci syndromy. Takoví pacienti vyžadují zvýšenou pozornost.

Přípravek Oxykodon/Naloxon Viatrix není vhodný k léčbě abstinenci příznaků.

Během dlouhodobého podávání se může u pacienta vyvinout tolerance na lék a pacient tak bude vyžadovat vyšší dávky, aby bylo možné udržet požadovaný účinek. Dlouhodobé podávání přípravku Oxykodon/Naloxon Viatrix může vést k fyzické závislosti. Abstinenci příznaky se mohou vyskytnout při okamžitém přerušení terapie. Pokud již léčba není nutná, je žádoucí snižovat denní dávky postupně, aby se předešlo abstinenci příznakům (viz bod 4.2).

S přípravkem Oxykodon/Naloxon Viatrix nejsou k dispozici žádné klinické zkušenosti s dlouhodobou léčbou RLS přesahující 12 měsíců (viz bod 4.2).

### Porucha z užívání opioidů (zneužívání a závislost)

Při opakovaném podávání opioidů, jako je například oxykodon, se může vyvinout tolerance a fyzická a/nebo psychická závislost.

Opakované používání přípravku Oxykodon/Naloxon Viatrix může vést k poruše z užívání opioidů (opioid use disorder, OUD). Vyšší dávkování a delší léčba opioidy mohou zvýšit riziko vývoje OUD. Zneužívání nebo úmyslné nesprávné používání přípravku Oxykodon/Naloxon Viatrix může způsobit předávkování a/nebo úmrtí. U pacientů s osobní či rodinnou anamnézou (rodiče nebo sourozenci) zahrnující poruchy ze zneužívání návykové látky (včetně onemocnění z užívání alkoholu), u současných uživatelů tabáku nebo u pacientů s jinými poruchami duševního zdraví v osobní anamnéze (např. deprese, úzkost a poruchy osobnosti) je zvýšené riziko vývoje OUD.

Před zahájením léčby přípravkem Oxykodon/Naloxon Viatrix i během ní je třeba s pacientem dohodnout cíle léčby a plán jejího ukončení (viz bod 4.2). Před léčbou i během ní má být pacient také informován o rizicích a známkách OUD. Pokud se tyto známky objeví, musí být pacienti poučeni, aby kontaktovali svého lékaře.

Pacienti budou vyžadovat sledování zaměřené na známky chování vedoucí k vyhledávání léku (např. příliš časté žádosti o doplnění). To se týká i kontroly souběžně podávaných opioidů a psychoaktivních léků (jako jsou benzodiazepiny). U pacientů se známkami a příznaky OUD se má zvážit konzultace se specialistou na léčbu závislosti.

Aby se nenarušilo prodloužené uvolňování charakteristické pro tablety s prodlouženým uvolňováním, nesmí se tablety lámat, kousat ani drtit. Dělení, lámání, rozkousání nebo rozdrcení tablet pro usnadnění spolknutí vede k rychlejšímu uvolnění léčivých látek a k absorpci možné letální dávky oxykodonu (viz bod 4.9).

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

### Alkohol

Souběžné užívání přípravku Oxykodon/Naloxon Viatrix s požíváním alkoholu může zvýšit nežádoucí účinky přípravku. Je třeba se vyvarovat jejich souběžného požívání.

### Pediatrická populace

Neprováděly se studie bezpečnosti a účinnosti oxykodon-hydrochloridu/naloxon-hydrochloridu u dětí a dospívajících do 18 let. Proto se použití přípravku Oxykodon/Naloxon Viatris u dětí a dospívajících do 18 let nedoporučuje.

### Karcinomy

Neexistují klinické zkušenosti u pacientů s karcinomy, pokud se jedná o peritoneální karcinomatózou nebo o počínající obstrukci u pokročilého stádia karcinomu trávicího traktu nebo pánve. Proto se užívání přípravku Oxykodon/Naloxon Viatris u těchto pacientů nedoporučuje.

### Chirurgický zákrok

Oxykodon/Naloxon Viatris se nedoporučuje k předoperačnímu použití ani k pooperačnímu použití prvních 12-24 hodin. Podle typu a rozsahu chirurgického zákroku, podle zvolené anestezie, další medikace a individuálního stavu pacienta závisí přesné načasování pro zahájení pooperačního léčení pomocí přípravku Oxykodon/Naloxon Viatris na pečlivém posouzení rizik a prospěchu u každého jednotlivého pacienta.

### Zneužití

Jakémukoliv zneužití přípravku Oxykodon/Naloxon Viatris drogově závislými osobami má být zabráněno. Jsou-li tyto tablety zneužity parenterálně, intranasálně nebo perorálně osobami závislými na agonistech opioidních receptorů, jako je heroin, morfin nebo methadon, potom se očekává, že se dostaví výrazné abstinenční příznaky – kvůli charakteristice naloxonu jako antagonisty opioidních receptorů - anebo zintenzivní již existující abstinenční příznaky (viz bod 4.9).

Lze očekávat, že parenterální injekční podání složek tablet s prodlouženým uvolňováním (zejména mastku) bude mít za následek lokální nekrózu tkáně a plicní granulomy anebo může vést k jiným závažným a případně letálním nežádoucím účinkům.

### Doping

Používání přípravku Oxykodon/Naloxon Viatris se může projevit pozitivními výsledky při dopingových kontrolách. Používání přípravku Oxykodon/Naloxon Viatris jako dopingu může způsobit zdravotní rizika.

### Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Současné užívání opioidů spolu se sedativy, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky, zvyšuje riziko sedace, respirační deprese, kómatu a smrti v důsledku aditivního tlumivého účinku na CNS. Je nutné omezit dávku a délku trvání jejich současného užívání (viz bod 4.4).

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

Současné podávání oxykodonu s anticholinergiky nebo s přípravky s anticholinergní aktivitou (např. tricyklická antidepresiva, antihistaminika, antipsychotika, myorelaxancia, antiparkinsonika) může vést ke zvýšení nežádoucích anticholinergních účinků.

Současné podávání oxykodonu se serotonin ovlivňujícími látkami, jako je selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nebo inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI), může způsobit serotoninovou toxicitu. Příznaky serotoninové toxicity mohou zahrnovat změny v psychickém stavu (např. agitovanost, halucinace, kóma), nestabilitu autonomního nervového systému (např. tachykardie, nestálý tlak krve, hypertermie), neuromuskulární abnormality (např. hyperreflexie,

ztráta koordinace, ztuhlost) a/nebo gastrointestinální příznaky (např. nauzea, zvracení, průjem). U pacientů užívajících tato léčiva je třeba používat oxykodon s opatrností a může být nutné snížení dávky.

Alkohol může zesilovat farmakodynamické účinky přípravku Oxykodon/Naloxon Viatrix; je třeba se vyvarovat jejich souběžného užívání.

Klinicky relevantní změny v mezinárodním normalizovaném poměru (INR nebo Quick-value) v obou směrech byly pozorovány u jednotlivců, pokud se společně aplikoval oxykodon a kumarinové antikoagulanty.

Oxykodon je primárně metabolizován cestou přes CYP3A4 a částečně přes CYP2D6 (viz bod 5.2). Aktivita těchto metabolických cest může být inhibována nebo indukována podáváním různých léčiv nebo doplňků stravy. Může být proto nutné upravit dávky přípravku Oxykodon/Naloxon Viatrix.

Inhibitory CYP3A4 jako makrolidová antibiotika (např. klarithromycin, erythromycin, telithromycin), azolová antimykotika (např. ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol), inhibitory proteáz (např. ritonavir, indinavir, nelfinavir, sachinavir), cimetidin a grapefruitová šťáva mohou způsobit snížení clearance oxykodonu, což může vést ke zvýšení koncentrací oxykodonu v plazmě. Snížení dávkování přípravku Oxykodon/Naloxon Viatrix a následná úprava titrace může být nezbytná.

Induktory CYP3A4 jako rifampicin, karbamazepin, fenytoin a třezalka tečkovaná mohou indukovat metabolismus oxykodonu a způsobit zvýšení clearance léčiva, což má za následek snížení koncentrací oxykodonu v plazmě. Doporučuje se zvýšená opatrnost a může být nutná další titrace, aby bylo dosaženo odpovídající úrovně tlumení bolesti.

Teoreticky mohou léčivé přípravky, které inhibují aktivitu CYP2D6, jako paroxetin, fluoxetin a chinidin, způsobit snížení clearance oxykodonu, což může vést ke zvýšení koncentrace oxykodonu v plazmě. Souběžné podávání s CYP2D6 inhibitory mělo bezvýznamný vliv na eliminaci oxykodonu a také nemělo vliv na farmakodynamiku oxykodonu.

*In vitro* studie metabolismu ukazují, že se neočekávají žádné klinicky významné interakce mezi oxykodonem a naloxonem. Pravděpodobnost klinicky relevantních interakcí mezi paracetamolem, kyselinou acetylsalicylovou nebo naltrexonem a kombinací oxykodonu a naloxonu je v případě terapeutických koncentrací minimální.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

Neexistují žádné údaje o užívání oxykodon-hydrochloridu/naloxon-hydrochloridu těhotnými ženami a při porodu. Omezené údaje o užívání oxykodonu v těhotenství u člověka nepřinášejí důkaz o zvýšení rizika vrozených vad. O užívání naloxonu v těhotenství jsou k dispozici nedostatečná klinická data. Nicméně systémová expozice žen naloxonu po užívání těchto tablet je poměrně nízká (viz bod 5.2). Oxykodon i naloxon přecházejí do placenty. Studie kombinace oxykodonu a naloxonu na zvířatech nebyla provedena (viz bod 5.3). Studie oxykodonu a naloxonu podávaných samostatně zvířatům neprokázaly teratogenní ani embryotoxické účinky.

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

Oxykodon/Naloxon Viatrix se má užívat v těhotenství pouze v případě, že prospěch převáží nad možnými riziky pro nenarozené dítě nebo novorozence.

### Kojení

Oxykodon přechází do mateřského mléka. Byl naměřen poměr koncentrace mezi mlékem a plazmou 3,4:1, proto jsou možné účinky oxykodonu na kojence. Není známo, zda naloxon také přechází do mateřského mléka. Nicméně po užití těchto tablet jsou systémové hladiny naloxonu velmi nízké (viz bod 5.2).

Riziko pro kojence však nelze vyloučit, především po užití více dávek těchto tablet kojící matkou.

Kojení má být přerušeno během léčby přípravkem Oxykodon/Naloxon Viatris.

#### Fertilita

Nejsou k dispozici žádná data týkající se fertility.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek Oxykodon/Naloxon Viatris má mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. To platí zejména na počátku léčby přípravkem Oxykodon/Naloxon Viatris, po zvýšení dávky nebo rotaci anebo v případě, že se Oxykodon/Naloxon Viatris kombinuje s jinými CNS depresanty. Pacienti, u nichž je konkrétní dávka stabilizována, nemusí být nutně omezováni. Proto se pacienti mají poradit se svým lékařem, zda mohou řídit vozidlo nebo obsluhovat stroje.

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

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

Nežádoucí účinky jsou uvedeny níže ve třech sekcích: léčba bolesti, léčivá látka oxykodon-hydrochlorid a léčba syndromu neklidných nohou.

Níže uvedené frekvence jsou podkladem pro posouzení nežádoucích účinků:

|              |                                      |
|--------------|--------------------------------------|
| Velmi časté  | ( $\geq 1/10$ )                      |
| Časté        | ( $\geq 1/100$ až $< 1/10$ )         |
| Méně časté   | ( $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$ )     |
| Vzácné       | ( $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$ ) |
| Velmi vzácné | ( $< 1/10\ 000$ )                    |
| Není známo   | z dostupných údajů nelze určit       |

U každé skupiny poruch jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti.

#### **Nežádoucí účinky při léčbě bolesti**

| <b>Třídy orgánových systémů podle MedDRA</b> | <b>Časté</b>                                   | <b>Méně časté</b>   | <b>Vzácné</b>        | <b>Není známo</b>   |
|--|--|---|----------------------|---|
| <i>Poruchy imunitního systému</i>            |  | Hypersenzitivita  |                      |   |
| <i>Poruchy metabolismu a výživy</i>          | Snížená chuť k jídlu nebo ztráta chuti k jídlu |   |                      |   |
| <i>Psychiatrické poruchy</i>                 | Insomnie                                       | Abnormální myšlení,<br>Úzkost,<br>Stav zmatenosti,<br>Deprese,<br>Snížené libido,<br>Nervozita,<br>Neklid | Závislost na drogách | Euforická nálada,<br>Halucinace,<br>Noční můry,<br>Agrese |

| <b>Třídy orgánových systémů podle MedDRA</b>                | <b>Časté</b>   | <b>Méně časté</b>   | <b>Vzácné</b>             | <b>Není známo</b>     |
|---|--|---|---------------------------|-----------------------|
| <i>Poruchy nervového systému</i>                            | Závrať,<br>Bolest hlavy,<br>Somnolence   | Křeče <sup>1</sup> ,<br>Porucha pozornosti,<br>Dysgeuzie,<br>Porucha řeči,<br>Synkopa,<br>Tremor,<br>Letargie |                           | Parestezie,<br>Sedace |
| <i>Poruchy oka</i>  |  | Postižení zraku   |                           |                       |
| <i>Poruchy ucha a labyrintu</i>                             | Vertigo  |   |                           |                       |
| <i>Srdeční poruchy</i>                                      |  | Angina pectoris <sup>2</sup> ,<br>Palpitace   | Tachykardie               |                       |
| <i>Cévní poruchy</i>  | Nával horka  | Snížený krevní tlak,<br>Zvýšený krevní tlak   |                           |                       |
| <i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>           |  | Dyspnoe,<br>Rinorea,<br>Kašel   | Zívání                    | Respirační deprese    |
| <i>Gastrointestinální poruchy</i>                           | Bolest břicha,<br>Zácpa,<br>Průjem,<br>Sucho v ústech,<br>Dyspepsie,<br>Zvracení,<br>Nauzea,<br>Flatulence | Břišní distenze   | Postižení zubů            | Říhání                |
| <i>Poruchy jater a žlučových cest</i>                       |  | Zvýšené hodnoty jaterních enzymů,<br>Biliární kolika  |                           |                       |
| <i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>                        | Pruritus,<br>Kožní reakce,<br>Hyperhidróza   |   |                           |                       |
| <i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i> |  | Svalové spasmy,<br>Svalové záškuby,<br>Myalgie  |                           |                       |
| <i>Poruchy ledvin a močových cest</i>                       |  | Urgentní močení   |                           | Retence moči          |
| <i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>                 |  |   |                           | Erektilní dysfunkce   |
| <i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>            | Stavy astenie,<br>Únava  | Bolest na hrudi,<br>Zimnice,<br>Abstinenční syndrom,<br>Malátnost,<br>Bolest,<br>Periferní edém,<br>Žízeň     |                           |                       |
| <i>Vyšetření</i>  |  | Snížení tělesné hmotnosti   | Zvýšení tělesné hmotnosti |                       |

| <b>Třídy orgánových systémů podle MedDRA</b>      | <b>Časté</b> | <b>Méně časté</b>    | <b>Vzácné</b> | <b>Není známo</b> |
|---|--------------|----------------------|---------------|-------------------|
| <i>Poranění, otravy a procedurální komplikace</i> |              | Zranění při nehodách |               |                   |

<sup>1</sup> zejména u pacientů s epilepsií nebo se sklonem ke křečím

<sup>2</sup> zejména u pacientů s anamnézou ischemické choroby srdeční

#### **U léčivé látky oxykodon-hydrochloridu jsou známy další nežádoucí účinky**

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

| <b>Třídy orgánových systémů podle MedDRA</b>      | <b>Časté</b>  | <b>Méně časté</b>  | <b>Vzácné</b>            | <b>Není známo</b>                    |
|---|---|--|--------------------------|--------------------------------------|
| <i>Infekce a infestace</i>                        |   |  | Herpes simplex           |                                      |
| <i>Poruchy imunitního systému</i>                 |   |  |                          | Anafylaktické reakce                 |
| <i>Poruchy metabolismu a výživy</i>               |   | Dehydratace  | Zvýšení chuti k jídlu    |                                      |
| <i>Psychiatrické poruchy</i>                      | Poruchy nálady a změny osobnosti, Snížená aktivita, Psychomotorická hyperaktivita | Agitovanost<br>Poruchy vnímání (např. derealizace)   |                          |                                      |
| <i>Poruchy nervového systému</i>                  |   | Zhoršená koncentrace, Migréna, Hypertonie, Mimovolní svalové kontrakce, Hypoestezie, Abnormální koordinace |                          | Hyperalgezie                         |
| <i>Poruchy ucha a labyrintu</i>                   |   | Zhoršený sluch   |                          |                                      |
| <i>Cévní poruchy</i>                              |   | Vasodilatace   |                          |                                      |
| <i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i> |   | Dysfonie   |                          |                                      |
| <i>Gastrointestinální poruchy</i>                 | Škytavka  | Dysfagie, Ileus, Vředy v ústech, Stomatitida   | Meléna, Krvácení z dásní | Zubní kazy                           |
| <i>Poruchy jater a žlučových cest</i>             |   |  |                          | Cholestáza, Dysfunkce Oddiho svěrače |
| <i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>               |   | Suchost kůže   | Kopřivka                 |                                      |
| <i>Poruchy ledvin a močových cest</i>             | Dysurie   |  |                          |                                      |

| <b>Třídy orgánových systémů podle MedDRA</b>     | <b>Časté</b> | <b>Méně časté</b>         | <b>Vzácné</b> | <b>Není známo</b>                     |
|--|--------------|---------------------------|---------------|---------------------------------------|
| <i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>      |              | Hypogonadismus            |               | Amenorea                              |
| <i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i> |              | Edém,<br>Léková tolerance |               | Syndrom z vysazení léku u novorozenců |

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

##### Závislost

Opakované používání přípravku Oxykodon/Naloxon Viatris, a to i v terapeutických dávkách, může vést k závislosti. Riziko závislosti se u jednotlivých pacientů může lišit podle rizikových faktorů, dávkování a délky léčby opioidy (viz bod 4.4).

##### **Nežádoucí účinky při léčbě syndromu neklidných nohou**

Následující část zahrnuje nežádoucí účinky pozorované během léčby u oxykodonu/naloxonu ve 12týdenní, randomizované, placebem kontrolované klinické studii zahrnující celkem 150 pacientů užívajících oxykodon/naloxon a 154 pacientů užívajících placebo. Denní dávka byla v rozmezí od 10 mg/5 mg do 80 mg/40 mg oxykodon-hydrochloridu/naloxon-hydrochloridu. Nežádoucí účinky spojené s oxykodonem/naloxonem při léčbě bolesti, které nebyly pozorovány u populace v RLS studii, byly přidány s frekvencí „Není známo“.

| <b>Třídy orgánových systémů podle MedDRA</b> | <b>Velmi časté</b>          | <b>Časté</b>  | <b>Méně časté</b>                 | <b>Není známo</b>  |
|--|-----------------------------|---|-----------------------------------|--|
| <i>Poruchy imunitního systému</i>            |                             |   |                                   | Hypersenzitivita   |
| <i>Poruchy metabolismu a výživy</i>          |                             | Snížená chuť k jídlu nebo až ztráta chuti k jídlu       |                                   |  |
| <i>Psychiatrické poruchy</i>                 |                             | Insomnie,<br>Deprese                                    | Snížení libida,<br>Spánkové ataky | Abnormální myšlení,<br>Úzkost,<br>Stav zmatenosti,<br>Nervozita,<br>Neklid,<br>Euforická nálada,<br>Halucinace,<br>Noční můry,<br>Agresivita,<br>Závislost na léku |
| <i>Poruchy nervového systému</i>             | Bolest hlavy,<br>Somnolence | Závrať,<br>Porucha pozornosti,<br>Tremor,<br>Parestezie | Dysgeuzie                         | Křeče (zvláště u pacientů s epilepsií nebo s predispozicí k záchvatům),<br>Sedace,<br>Porucha řeči,<br>Synkopa,<br>Letargie  |
| <i>Poruchy oka</i>                           |                             | Postižení zraku   |                                   |  |

| <b>Třídy orgánových systémů podle MedDRA</b>               | <b>Velmi časté</b> | <b>Časté</b>   | <b>Méně časté</b>                       | <b>Není známo</b>   |
|--|--------------------|--|---|---|
| <i>Poruchy ucha a labyrintu</i>                            |                    | Vertigo  |   |   |
| <i>Srdeční poruchy</i>                                     |                    |  |   | Angina pectoris (zvláště u pacientů s anamnézou koronární nemoci), Palpitace, Tachykardie |
| <i>Cévní poruchy</i>                                       |                    | Návaly horka, Snížený krevní tlak, Zvýšený krevní tlak                             |   |   |
| <i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>          |                    |  | Dyspnoe                                 | Kašel, Rinorea, Respirační deprese, Zívání  |
| <i>Gastrointestinální poruchy</i>                          | Zácpa, Nauzea      | Bolest břicha, Sucho v ústech, Zvracení  | Flatulence                              | Břišní distenze, Průjem, Dyspepsie, Říhání, Porucha zubu                                  |
| <i>Poruchy jater a žlučových cest</i>                      |                    | Zvýšené hladiny jaterních enzymů (alaninaminotransferázy, gamaglutamyltransferázy) |   | Biliární kolika   |
| <i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>                        | Hyperhidróza       | Pruritus, Kožní reakce   |   |   |
| <i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</i> |                    |  |   | Svalové spasmy, Svalové fascikulace, Myalgie  |
| <i>Poruchy ledvin a močových cest</i>                      |                    |  |   | Urgentní močení, Močová retence   |
| <i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>                |                    |  | Erektilní dysfunkce                     |   |
| <i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>           | Únava              | Bolest na hrudi, Zimnice, Žízeň, Bolest  | Syndrom z vysazení léku, Periferní edém | Malátnost, Astenie  |
| <i>Vyšetření</i>   |                    |  |   | Snížení tělesné hmotnosti, Zvýšení tělesné hmotnosti                                      |

| <b>Třídy orgánových systémů podle MedDRA</b>      | <b>Velmi časté</b> | <b>Časté</b> | <b>Méně časté</b> | <b>Není známo</b> |
|---|--------------------|--------------|-------------------|-------------------|
| <i>Poranění, otravy a procedurální komplikace</i> |                    |              | Náhodné úrazy     |                   |

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře [sukl.gov.cz/nezadouciucinky](http://sukl.gov.cz/nezadouciucinky)

případně na adresu:

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

## **4.9 Předávkování**

### Symptomy intoxikace

Podle anamnézy pacienta se předávkování přípravkem Oxykodon/Naloxon Viatris může projevit symptomy, které jsou způsobeny buď oxykodonem (agonista opioidních receptorů) nebo naloxonem (antagonista opioidních receptorů).

Symptomy předávkování oxykodonem zahrnují miózu, respirační depresi, somnolenci přecházející do stuporu, hypotonii, bradykardii a hypotenzi. V závažnějších případech se může vyskytnout kóma, nekardiogenní plicní edém a oběhové selhání s fatálními následky.

Při předávkování oxykodonem byla pozorována toxická leukoencefalopatie.

Symptomy předávkování samotným naloxonem jsou nepravděpodobné.

### Léčba intoxikace

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

Klinické symptomy naznačující předávkování oxykodonem lze léčit podáním opioidních antagonistů (např. 0,4-2 mg naloxon-hydrochloridu intravenózně). Podání je třeba opakovat ve dvou až tříminutových intervalech dle klinické potřeby. Také je možné aplikovat infuzi 2 mg naloxon-hydrochloridu v 500 ml 0,9% (9mg/ml) chloridu sodného nebo 5% glukosy (50mg/ml) (0,004 mg/ml naloxonu). Infuzi je třeba podat v poměru k dříve podaným dávkám bolusu a podle reakce pacienta.

Je třeba zvážit výplach žaludku.

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

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

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

### Mechanismus účinku

Oxykodon a naloxon mají afinitu pro kappa,  $\mu$  a delta receptory opiátů v mozku, páteři a v periferních orgánech (např. střevo). Oxykodon působí jako agonista opioidního receptoru na těchto receptorech a váže se na endogenní opioidní receptory v CNS. Naloxon je naopak čistý antagonist, působící na všechny typy opioidních receptorů.

### Farmakodynamické účinky

Kvůli výraznému first-pass metabolismu je biologická dostupnost naloxonu po perorálním podání <3%, a proto je klinicky relevantní systémový účinek nepravděpodobný. Kvůli lokálnímu konkurenčnímu antagonismu opioidním receptorem zprostředkovaného oxykodonového účinku naloxonu ve střevu snižuje naloxon poruchy funkce vyprazdňování, které jsou typické pro léčení opioidy.

### Klinická účinnost a bezpečnost

Účinky opioidů na endokrinní systém, viz bod 4.4.

Preklinické studie předkládají různé účinky přírodních opioidů na složky imunitního systému. Klinický význam těchto nálezů není znám. Není známo, zda oxykodon, polosyntetický opioid, má podobné účinky na imunitní systém, jako opioidy přírodní.

### Analgesie

Dvanáctitýdenní paralelní skupinová dvojitě slepá studie provedená u 322 pacientů trpících zácpou způsobenou opioidy ukázala, že pacienti léčení kombinací oxykodon-hydrochloridu a naloxon-hydrochloridu měli v posledním týdnu léčby průměrně o jednu spontánní stolicí (bez laxativ) více ve srovnání s pacienty, kteří pokračovali v užívání podobných dávek tablet oxykodon-hydrochloridu s prodlouženým uvolňováním ( $p < 0,0001$ ). Užívání laxativ v prvních čtyřech týdnech bylo ve skupině léčené oxykodonem a naloxonem významně nižší než ve skupině léčené pouze oxykodonem (31% oproti 55%,  $p < 0,0001$ ). Podobných výsledků bylo dosaženo ve studii provedené na 265 pacientech bez rakoviny, kteří užívali denní dávky oxykodon-hydrochloridu/naloxon-hydrochloridu 60 mg/30 mg až 80 mg/40 mg, ve srovnání s pacienty léčenými pouze oxykodon-hydrochloridem ve stejných dávkách.

### Syndrom neklidných nohou

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

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Oxykodon-hydrochlorid

#### *Absorpce*

Oxykodon má při perorálním podání vysokou absolutní biologickou dostupnost až 87%.

#### *Distribuce*

Po absorpci je oxykodon rozváděn po celém těle. Přibližně 45% je vázáno na plasmatické bílkoviny. Oxykodon rovněž prochází placentou a může být nalezen v mateřském mléce.

### *Biotransformace*

Oxykodon je metabolizován ve střevech a játrech na noroxykodon a oxymorfon a na různé glukuronidové konjugáty. Noroxykodon, oxymorfon a noroxymorfon se vytvářejí pomocí systému cytochromu P450. Chinidin snižuje tvorbu oxymorfonu u člověka bez podstatného ovlivnění farmakodynamiky oxykodonu. Vliv metabolitů na celkový farmakodynamický účinek je nevýznamný.

### *Eliminace*

Oxykodon a jeho metabolity jsou vylučovány močí a stolicí.

### Naloxon-hydrochlorid

#### *Absorpce*

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

#### *Distribuce*

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

#### *Biotransformace a eliminace*

Po parenterálním podání je plazmatický poločas přibližně jedna hodina. Doba účinku závisí na dávce a cestě podání, intramuskulární injekce má delší účinek než intravenózní dávky. Naloxon je metabolizován v játrech a vylučuje se močí. Hlavními metabolity jsou naloxon-glukuronid, 6β-naloxol a jeho glukuronidy.

### Kombinace oxykodon-hydrochloridu/ naloxon-hydrochloridu

#### *Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy*

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

Všechny síly přípravku Oxykodon/Naloxon Viatrix jsou zaměnitelné.

Po perorálním podání oxykodon-hydrochloridu/naloxon-hydrochloridu v maximální dávce zdravým subjektům jsou koncentrace naloxonu v plazmě tak nízké, že není možné provést farmakokinetickou analýzu. Je ovšem možné provést farmakokinetickou analýzu naloxon-3-glukuronidu jako markeru surogátu, protože jeho koncentrace v plazmě je dostatečně vysoká pro změření /hodnocení.

Po vysoce tučné snídani je biologická dostupnost a maximální koncentrace oxykodonu v plazmě ( $C_{\max}$ ) přibližně o 16 - 30% vyšší ve srovnání se stavem půstu. To bylo hodnoceno jako klinicky irelevantní, a proto je možné užívat oxykodon-hydrochloridu/naloxon-hydrochloridu s jídlem nebo bez jídla (viz bod 4.2).

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

### Starší pacienti

#### *Oxykodon*

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

#### *Naloxon*

U starších pacientů se hodnota  $AUC_T$  naloxonu zvýšila ve srovnání s mladšími dobrovolníky průměrně na 182% (90% C.I.: 123, 270). Hodnota  $C_{\max}$  naloxonu se zvýšila průměrně na 173% (90% C.I.: 107, 280). Hodnota  $C_{\min}$  naloxonu se zvýšila průměrně na 317% (90% C.I.: 142, 708).

#### *Naloxon-3-glukuronid*

U starších pacientů se hodnota  $AUC_T$  naloxon-3-glukuronidu zvýšila ve srovnání s mladšími dobrovolníky

průměrně na 128% (90% C.I.: 113, 147). Hodnota  $C_{\max}$  naloxon-3-glukuronidu se zvýšila průměrně na 127% (90% C.I.: 112, 144). Hodnota  $C_{\min}$  naloxon-3-glukuronidu se zvýšila průměrně na 125% (90% C.I.: 105, 148).

#### Porucha funkce jater

##### *Oxykodon*

U pacientů s mírným, středním a závažným poškozením jater se hodnota  $AUC_{\text{INF}}$  oxykodonu zvýšila průměrně na 143% (90% C.I.: 111, 184), 319% (90% C.I.: 248, 411) a 310% (90% C.I.: 241, 398) ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Hodnota  $C_{\max}$  oxykodonu se u pacientů s mírným, středním a závažným poškozením jater zvýšila průměrně na 120% (90% C.I.: 99, 144), 201% (90% C.I.: 166, 242) a 191% (90% C.I.: 158, 231) ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Hodnota  $t_{1/2Z}$  oxykodonu se u pacientů s mírným, středním a závažným poškozením jater zvýšila průměrně na 108% (90% C.I.: 70, 146), 176% (90% C.I.: 138, 215) a 183% (90% C.I.: 145, 221) ve srovnání se zdravými dobrovolníky.

##### *Naloxon*

U pacientů s mírným, středním a závažným poškozením jater se hodnota  $AUC_t$  naloxonu zvýšila průměrně na 411% (90% C.I.: 152, 1112), 11518% (90% C.I.: 4259, 31149) a 10666% (90% C.I.: 3944, 28847) ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Hodnota  $C_{\max}$  naloxonu se u pacientů s mírným, středním a závažným poškozením jater zvýšila průměrně na 193% (90% C.I.: 115, 324), 5292% (90% C.I.: 3148, 8896) a 5252% (90% C.I.: 3124, 8830) ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Vzhledem k nedostatečnému množství dat se  $t_{1/2Z}$  a odpovídající  $AUC_{\text{INF}}$  naloxonu nepočítaly. Srovnání biologické dostupnosti naloxonu bylo tudíž založeno na hodnotách  $AUC_t$ .

##### *Naloxon-3-glukuronid*

U pacientů s mírným, středním a závažným poškozením jater se hodnota  $AUC_{\text{INF}}$  naloxon-3-glukuronidu zvýšila průměrně na 157% (90% C.I.: 89, 279), 128% (90% C.I.: 72, 227) a 125% (90% C.I.: 71, 222) ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Hodnota  $C_{\max}$  naloxon-3-glukuronidu se zvýšila průměrně na 141% (90% C.I.: 100, 197) a 118% (90% C.I.: 84, 166) u pacientů s mírným a středním poškozením jater a u pacientů se závažným poškozením jater se snížila na 98% (90% C.I.: 70, 137) ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Hodnota  $t_{1/2Z}$  naloxon-3-glukuronidu se u pacientů s mírným poškozením jater zvýšila průměrně na 117% (90% C.I.: 72, 161) a u pacientů se středním a závažným poškozením jater se snížila na 77% (90% C.I.: 32, 121) a 94% (90% C.I.: 49, 139) ve srovnání se zdravými dobrovolníky.

#### Porucha funkce ledvin

##### *Oxykodon*

U pacientů s mírným, středním a závažným poškozením ledvin se hodnota  $AUC_{\text{INF}}$  oxykodonu zvýšila průměrně na 153% (90% C.I.: 130, 182), 166% (90% C.I.: 140, 196) a 224% (90% C.I.: 190, 266) ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Hodnota  $C_{\max}$  oxykodonu se u pacientů s mírným, středním a závažným poškozením ledvin zvýšila průměrně na 110% (90% C.I.: 94, 129), 135% (90% C.I.: 115, 159) a 167% (90% C.I.: 142, 196) ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Hodnota  $t_{1/2Z}$  se u pacientů s mírným, středním a závažným poškozením ledvin zvýšila průměrně na 149%, 123% a 142% ve srovnání se zdravými dobrovolníky.

##### *Naloxon*

U pacientů s mírným, středním a závažným poškozením ledvin se hodnota  $AUC_t$  naloxonu zvýšila průměrně na 2850% (90% C.I.: 369, 22042), 3910% (90% C.I.: 506, 30243) a 7612% (90% C.I.: 984, 58871) ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Hodnota  $C_{\max}$  naloxonu se u pacientů s mírným, středním a závažným poškozením ledvin zvýšila průměrně na 1076% (90% C.I.: 154, 7502), 858% (90% C.I.: 123, 5981) a 1675% (90% C.I.: 240, 11676) ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Vzhledem k nedostatečnému množství dat se  $t_{1/2Z}$  a odpovídající  $AUC_{\text{INF}}$  naloxonu nepočítaly. Srovnání biologické dostupnosti naloxonu bylo tudíž založeno na hodnotách  $AUC_t$ . Poměry mohly být ovlivněny nemožností plně charakterizovat profily plazmy s naloxonem u zdravých jedinců.

##### *Naloxon-3-glukuronid*

U pacientů s mírným, středním a závažným poškozením ledvin se hodnota  $AUC_{\text{INF}}$  naloxon-3-glukuronidu

zvýšila průměrně na 220% (90% C.I.: 148, 327), 370% (90% C.I.: 249, 550) a 525% (90% C.I.: 354, 781) ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Hodnota  $C_{\max}$  naloxon-3-glukuronidu se u pacientů s mírným, středním a závažným poškozením ledvin zvýšila průměrně na 148% (90% C.I.: 110, 197), 202% (90% C.I.: 151, 271) a 239% (90% C.I.: 179, 320) ve srovnání se zdravými dobrovolníky. U hodnoty  $t_{1/2Z}$  naloxon-3-glukuronidu nedošlo v průměru k žádné významné změně mezi pacienty s poškozením ledvin a zdravými jedinci.

#### Zneužití

Aby nedošlo k narušení vlastností tablet s prodlouženým uvolňováním, nesmí se přípravek Oxykodon/Naloxon Viatris, lámat, drtit ani kousat, protože to vede k rychlejšímu uvolňování léčivých látek. Kromě toho má naloxon pomalé vylučování, je-li podán intranasálně. Obě tyto vlastnosti znamenají, že zneužití přípravku Oxykodon/Naloxon Viatris nebude mít zamýšlený účinek. U potkanů, závislých na oxykodonu, vedlo intravenózní podání oxykodon-hydrochloridu/naloxon-hydrochloridu v poměru 2:1 k abstinčním příznakům.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Nejsou k dispozici žádné údaje ze studií reprodukční toxicity pro kombinaci oxykodonu a naloxonu. Studie provedené pro jednotlivé složky na samicích i samcích potkanů ukázaly, že oxykodon v dávkách do 8 mg/kg živé hmotnosti nemá vliv na plodnost a raný vývoj embrya a nezpůsobil malformace u potkanů v dávkách do 8 mg/kg a u králíků v dávkách 125 mg/kg živé hmotnosti. Ale u králíků bylo při statistickém hodnocení jednotlivých plodů pozorováno zvýšení vývojových změn v souvislosti s dávkou (zvýšený výskyt 27 obratlů před kostí křížovou, nadbytečné páry žeber). Při statistickém hodnocení těchto parametrů pomocí vrhů se zvýšil pouze výskyt 27 obratlů před kostí křížovou a pouze ve skupině, které byla podávána dávka 125 mg/kg, což je dávka, která vyvolala silné farmakotoxické účinky u březích zvířat. Studie prenatalního a postnatalního vývoje potkanů F1 ukázala, že tělesná hmotnost potkanů, kterým byla podávána denní dávka 6 mg/kg, byla nižší ve srovnání s tělesnou hmotností kontrolní skupiny při dávkách snižujících hmotnost matky a příjem potravy (NOAEL 2 mg/kg ž.h.). Nebyl pozorován účinek na fyzické, reflexologické a smyslové vývojové parametry ani na indexy chování a reprodukce. Standardní studie perorální reprodukční toxicity naloxonu ukazují, že vysoké perorální dávky naloxonu nebyly teratogenní ani embryo/fetotoxické a nemají nepříznivý vliv na perinatální a postnatální vývoj. Naloxon ve velmi vysokých dávkách (800 mg/kg/denně), které vyvolaly významnou toxicitu u samic potkanů (např. snížení tělesné hmotnosti, křeče), způsobil zvýšenou úmrtnost mláďat v období ihned po porodu. Ale u živých mláďat nebyly pozorovány žádné účinky na vývoj nebo chování.

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

Oxykodon a naloxon jako samostatné přípravky vykazují klastogenní potenciál v případě in vitro studií. Žádné podobné účinky ovšem nebyly zjištěny za podmínek in vivo, a to ani při toxických dávkách. Výsledky naznačují, že mutagenní riziko přípravku Oxykodon/Naloxon Viatris je u lidí v případě terapeutických koncentrací považováno za nepravděpodobné a je to možné stanovit s odpovídající jistotou.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety

Poly(vinyl-acetát)

Povidon K 30

Natrium-lauryl-sulfát

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Mikrokystalická celulóza

Magnesium-stearát

*Potahová vrstva tablety:*

Oxykodon/Naloxon Viatris 10 mg/5 mg

Polyvinylalkohol

Oxid titaničitý (E171)

Makrogol 3350

Mastek

Červený oxid železitý (E 172)

Oxykodon /Naloxon Viatris 20 mg/10 mg

Polyvinylalkohol

Oxid titaničitý (E171)

Makrogol 3350

Mastek

Oxykodon /Naloxon Viatris 40 mg/20 mg

Polyvinylalkohol

Oxid titaničitý (E171)

Makrogol 3350

Červený oxid železitý (E 172)

Mastek

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

Blistr:

36 měsíců

Lahvička:

36 měsíců

Doba použitelnosti po prvním otevření: 3 měsíce

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Blistr:

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Lahvička:

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Blistr: Dětský bezpečnostní blistr z Al/ PVC/PE/PVdC.

Lahvička: bílé HDPE lahvičky s bílým dětským bezpečnostním pojistným šroubovacím uzávěrem z PP.

Velikosti balení:

Blistr: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 tablet s prodlouženým uvolňováním

Lahvička: 50, 100, 250 tablet s prodlouženým uvolňováním

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Viatrix Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart, Dublin 15  
Dublin, Irsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

Oxykodon/Naloxon Viatrix 10 mg/5 mg tablety s prodlouženým uvolňováním: 65/108/17-C  
Oxykodon/Naloxon Viatrix 20 mg/10 mg tablety s prodlouženým uvolňováním: 65/109/17-C  
Oxykodon/Naloxon Viatrix 40 mg/20 mg tablety s prodlouženým uvolňováním: 65/111/17-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 7. 2. 2018  
Datum posledního prodloužení registrace: 2. 1. 2020

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

10. 11. 2025