

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

§ ▲  
Oxydon<sup>®</sup>, 5 mg +2,5 mg, tablete sa produženim oslobađanjem

§ ▲  
Oxydon<sup>®</sup>, 10 mg +5 mg, tablete sa produženim oslobađanjem

§ ▲  
Oxydon<sup>®</sup>, 20 mg +10 mg, tablete sa produženim oslobađanjem

INN: oksikodon, nalokson

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

*Oxydon, 5 mg +2,5 mg, tablete sa produženim oslobađanjem*

Jedna tableta sa produženim oslobađanjem sadrži 5 mg oksikodon-hidrohlorida što odgovara 4,5 mg oksikodona i 2,73 mg nalokson-hidrohlorid dihidrata, što odgovara 2,5 mg nalokson-hidrohlorida, bezvodnog odnosno 2,25 mg naloksona.

*Oxydon, 10 mg +5 mg, tablete sa produženim oslobađanjem*

Jedna tableta sa produženim oslobađanjem sadrži 10 mg oksikodon-hidrohlorida što odgovara 9 mg oksikodona i 5,45 mg nalokson-hidrohlorid dihidrata, što odgovara 5 mg nalokson-hidrohlorida, bezvodnog odnosno 4,5 mg naloksona.

*Oxydon, 20 mg +10 mg, tablete sa produženim oslobađanjem*

Jedna tableta sa produženim oslobađanjem sadrži 20 mg oksikodon-hidrohlorida što odgovara 18 mg oksikodona i 10,9 mg nalokson-hidrohlorid dihidrata, što odgovara 10 mg nalokson-hidrohlorida, bezvodnog odnosno 9 mg naloksona.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta sa produženim oslobađanjem.

*Oxydon 5 mg+2,5 mg, tablete sa produženim oslobađanjem*

Bele, okrugle, bikonveksne film tablete.

*Oxydon, 10 mg+5 mg, tablete sa produženim oslobađanjem*

Ružičaste, ovalne, bikonveksne tablete sa podeonom linijom sa obe strane.

Tableta se može podeliti na dve jednake doze.

*Oxydon, 20 mg+10 mg, tablete sa produženim oslobađanjem*

Bele, ovalne, bikonveksne tablete sa podeonom linijom sa obe strane.

Tableta se može podeliti na dve jednake doze.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Jak bol koji se može odgovarajuće suprimirati samo opioidnim analgeticima.

Antagonist opioida, nalokson, je dodat da spreči opstipaciju izazvanu opioidima, blokirajući delovanje oksikodona na opioidne receptore lokalno u crevima.

Lek Oxydon je indikovano za primenu kod odraslih.

## 4.2. Doziranje i način primene

### Doziranje

Analgetska efikasnost leka Oxydon je ekvivalentna efikasnosti oksikodon-hidrohlorida u farmaceutskom obliku sa produženim oslobađanjem.

Doziranje je potrebno prilagoditi intenzitetu bola i osetljivosti svakog pacijenta pojedinačno. Ukoliko nije drugačije propisano, lek Oxydon je potrebno primenjivati na sledeći način:

### Odrasli

Uobičajena početna doza za pacijenta koji prvi put uzima opioidne analgetike (engl. *opioid naïve*) iznosi 10 mg/5 mg oksikodon-hidrohlorida/nalokson-hidrohlorida na svakih 12 sati.

Pacijenti koji su već primali opioidu terapiju mogu započeti većom dozom leka Oxydon, u zavisnosti od njihovog prethodnog iskustva sa primenom opioida.

Lek Oxydon, 5 mg+2,5 mg je namenjen za titraciju doze prilikom započinjana terapije opioidima i za individualno prilagođavanje doze.

Maksimalna dnevna doza leka Oxydon iznosi 80 mg oksikodon-hidrohlorida i 40 mg nalokson-hidrohlorida. Za pacijente kojima su potrebne veće doze trebalo bi da se razmotri primena dodatne doze oksikodon-hidrohlorida sa produženim oslobađanjem u istim vremenskim razmacima, uzimajući u obzir maksimalnu dnevnu dozu od 400 mg oksikodon-hidrohlorida sa produženim oslobađanjem. U slučaju primene dodatne doze oksikodon-hidrohlorida može biti smanjen koristan uticaj nalokson-hidrohlorida na funkciju creva.

Nakon potpunog prekida terapije lekom Oxydon, sa kasnijim prelaskom na drugi opioid, može se očekivati pogoršanje funkcije creva.

Neki pacijenti koji uzimaju lek Oxydon u skladu sa redovnim načinom doziranja, zahtevaju analgetike sa trenutnim oslobađanjem kao „spasonosni“ lek za iznenadni jak bol (probijajući bol). Lek Oxydon je farmaceutski oblik sa produženim oslobađanjem i zato nije namenjen za lečenje probijajućeg bola. Za lečenje probijajućeg bola, pojedinačna doza „spasonosnog leka“ bi trebala biti približno 1/6 ekvivalentne dnevne doze oksikodon-hidrohlorida. Potreba za više od dve „spasonosne“ doze na dan obično znači da je potrebno povećati dozu leka Oxydon. Ovo prilagođavanje treba sprovoditi svakih 1–2 dana postepeno za po 5 mg+2,5 mg dva puta dnevno, ili ako je potrebno 10 mg+5 mg oksikodon-hidrohlorida, nalokson-hidrohlorida dok se ne postigne stabilna doza. Cilj je da se za pacijenta uspostavi specifična doza dva puta dnevno kojom će se održavati zadovoljavajuću analgeziju uz što manju primenu „spasonosnog“ leka sve dok je terapija bola neophodna.

Lek Oxydon se uzima po utvrđenom doziranju dva puta dnevno, prema fiksnom vremenskom rasporedu. Dok simetrična primena (jednaka doza ujutro i uveče) po fiksnom vremenskom rasporedu (svakih 12 sati) odgovara većini pacijenata, neki pacijenti, u zavisnosti od individualnog tipa bola, mogu imati korist od asimetričnog doziranja prilagođenom njihovom tipu bola. Uopšteno treba odabrati najmanju dozu kojom se postiže efektivna analgezija.

U terapiji bola koji nije maligne etiologije, dnevne doze do 40 mg+20 mg oksikodon-hidrohlorida, nalokson-hidrohlorida su obično dovoljne, ali mogu biti potrebne i veće doze.

### Stariji pacijenti

Kao i kod mlađih odraslih osoba, doziranje je potrebno prilagoditi jačini bola i osetljivosti svakog pacijenta pojedinačno.

### Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre

Kliničko ispitivanje je pokazalo da su kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre povećane koncentracije oksikodona i naloksona u plazmi. Koncentracije naloksona su bile povećane u većoj meri u odnosu na koncentracije oksikodona (videti odeljak 5.2). Klinički značaj izloženosti relativno visokim koncentracijama naloksona kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre još uvek nije poznat. Potreban je oprez kada se lek Oxydon primenjuje kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 4.4). Primena leka Oxydona kod pacijenata sa umerenim i teškim oštećenjem funkcije jetre je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).

### Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega

Kliničko ispitivanje je pokazalo da su kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega povećane koncentracije oksikodona i naloksona u plazmi (videti odeljak 5.2). Koncentracije naloksona su bile povećane u većoj meri u odnosu na koncentracije oksikodona. Klinički značaj izloženosti relativno visokim koncentracijama naloksona kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega još uvek nije poznat. Potreban je oprez kada se oksikodon/nalokson primenjuje kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 4.4).

### Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka Oxydon kod dece mlađe od 18 godina nije još utvrđena. Nema dostupnih podataka.

### Način primene

Za oralnu upotrebu.

Lek Oxydon se uzima po utvrđenom doziranju dva puta dnevno, prema fiksnom vremenskom rasporedu.

Tablete sa produženim oslobađanjem mogu se uzeti sa hranom ili bez hrane.

#### *Oxydon, 5 mg+2,5 mg, tablete sa produženim oslobađanjem:*

Tablete sa produženim oslobađanjem leka Oxydon se moraju progutati cele uz dovoljnu količinu tečnosti, ne smeju se deliti, lomiti, žvakati ili drobiti.

#### *Oxydon, 10 mg+5 mg, tablete sa produženim oslobađanjem i Oxydon 20 mg / 10 mg, tablete sa produženim oslobađanjem:*

Tablete se mogu podeliti na dve jednake doze. Tablete sa produženim oslobađanjem leka Oxydon se moraju progutati uz dovoljnu količinu tečnosti, i ne smeju se lomiti, žvakati ili drobiti.

### Trajanje lečenja

Lek Oxydon se ne sme primenjivati duže nego što je zaista neophodno. Ukoliko priroda i težina bolesti zahtevaju dugoročno lečenje bola, pacijenta je potrebno pažljivo i redovno pratiti kako bi se utvrdilo da li postoji potreba za nastavkom lečenja i u kojoj meri.

Ako pacijentu nije više potrebna terapija opioidima, savetuje se postepeno smanjenje doze (videti odeljak 4.4).

### **4.3. Kontraindikacije**

- Preosetljivost na aktivne supstance ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1,
- Bilo koja situacija u kojoj je primena opioida kontraindikovana,
- Teška respiratorna depresija sa hipoksijom i/ili hiperkapnijom,
- Teška hronična opstruktivna bolest pluća,
- Plućno srce,

- Teška bronhijalna astma,
- Paralitički ileus koji nije posledica lečenja opioidima,
- Umereno do teško oštećenje funkcije jetre.

#### 4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

##### Respiratorna depresija

Najveći rizik od prekomerne primene opioida je pojava respiratorne depresije.

Potreban je oprez kod primene leka Oxydon kod starijih ili nemoćnih pacijenata, kod pacijenata sa paralitičkim ileusom koji je posledica lečenja opioidima, kod pacijenata sa teško oštećenom funkcijom pluća, pacijenata sa apneom u snu, miksedemom, hipotireoidizmom, Adisonovom bolešću (insuficijencija kore nadbubrežne žlezde), psihozom izazvanom intoksikacijom, holelitijazom, hipertrofijom prostate, alkoholizmom, delirijum tremensom, pankreatitisom, hipotenzijom, hipertenzijom, već postojećim kardiovaskularnim bolestima, povredom glave (zbog rizika od povećanog intrakranijalnog pritiska), epileptičnim poremećajem ili sklonošću konvulzijama, ili kod pacijenata koji uzimaju MAO-inhibitore.

##### Oštećenje funkcije jetre ili bubrega

Oprez je takođe potreban kod primene leka Oxydon kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre ili bubrega. Posebno je potreban pažljiv nadzor lekara kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega.

##### Dijareja

Dijareja se može smatrati mogućim dejstvom naloksona.

##### Dugotrajna primena

Kod pacijenata koji su na dugoročnoj terapiji velikim dozama opioida, prelazak na lek Oxydon može na početku izazvati simptome obustave. Kod tih pacijenata će možda biti potrebna posebna pažnja.

Lek Oxydon nije pogodan za lečenje simptoma obustave.

Tokom dugotrajne primene pacijent može da razvije toleranciju na lek što može zahtevati veće doze za održavanje zadovoljavajućeg analgetskog dejstva. Hronična primena leka Oxydon može dovesti do fizičke zavisnosti. Simptomi obustave se mogu javiti posle naglog prekida terapije. Ako terapija lekom Oxydon nije više potrebna, preporučuje se postepeno smanjivanje dnevne doze kako bi se izbegla pojava simptoma obustave.

##### Psihička zavisnost

Postoji potencijal za razvoj psihičke zavisnosti od opioidnih analgetika, uključujući i lek Oxydon.

Lek Oxydon je potrebno primenjivati sa posebnom pažnjom kod pacijenata sa istorijom zloupotrebe alkohola i lekova. Profil zloupotrebe samog oksikodona sličan je profilu zloupotrebe drugih jakih agonista opioida.

##### *Oxydon, 5 mg+2,5 mg, tablete sa produženim oslobađanjem:*

Da bi sačuvali svojstvo produženog oslobađanja tableta sa produženim oslobađanjem, potrebno ih je progutati cele, ne smeju se deliti, lomiti, žvakati ili drobiti. Deljenje, lomljenje, žvakanje ili drobljenje tableta sa produženim oslobađanjem dovodi do bržeg oslobađanja aktivnih supstanci i resorpcije potencijalno smrtonosne doze oksikodona (videti odeljak 4.9).

##### *Oxydon, 10 mg+5 mg, tablete sa produženim oslobađanjem i Oxydon, 20 mg+10 mg, tablete sa produženim oslobađanjem:*

Da bi sačuvali svojstvo produženog oslobađanja tableta sa produženim oslobađanjem, tablete se ne smeju lomiti, žvakati ili drobiti. Lomljenje, žvakanje ili drobljenje tableta sa produženim oslobađanjem dovodi do bržeg oslobađanja aktivnih supstanci i resorpcije potencijalno smrtonosne doze oksikodona (videti odeljak 4.9).

Pacijenti koji su somnolentni i/ili imaju epizode iznenadnog uspavlivanja ne smeju voziti ili upravljati mašinama. Dodatno smanjenje doze ili završetak terapije se mogu uzeti u obzir. Zbog mogućih

potencirajućih uticaja, potreban je oprez kod pacijenata koji uzimaju druge sedative zajedno sa oksikodonom/naloksonom (videti odeljke 4.5 i 4.7).

### Alkohol

Potrebno je izbegavati istovremenu upotrebu alkohola i leka Oxydon jer alkohol može povećati neželjena dejstva oksikodona/naloksona.

### Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se primena leka Oxydon kod dece i adolescenata mladih od 18 godina jer nisu sprovedena ispitivanja o bezbednosti i efikasnosti primene kod ove populacije.

### Karcinom

Ne postoji kliničko iskustvo kod pacijenata sa kancerom povezanim sa karcinomatozom peritoneuma ili pacijenata sa subokluzivnim sindromom u poodmaklim fazama karcinoma digestivnog trakta i karlice. Dakle, ne preporučuje se upotreba leka Oxydon kod ove populacije.

### Hirurške intervencije

Primena leka Oxydon se ne preporučuje pre hirurške intervencije ili u prvih 12–24 sata posle hirurške intervencije. U zavisnosti od vrste i obima operativnog zahvata, izabranoj metodi anestezije, drugim primenjenim lekovima i individualnom stanju pacijenta, tačno vreme za započinjanje terapije lekom Oxydon posle operacije zavisi od pažljive procene odnosa koristi i rizika za svakog pacijenta pojedinačno.

### Zloupotreba

Osobe koje su zavisne od psihoaktivnih supstanci treba odlučno odvratiti od svakog pokušaja zloupotrebe leka Oxydon .

Ako pojedinci koji su zavisni od agonista opioida, kao što su heroin, morfín ili metadon, zloupotrebe lek Oxydon parenteralnim, intranazalnim ili oralnim putem, očekuje se pojava izraženih simptoma obustave zbog antagonističkog delovanja naloksona na opioidne receptore ili pojačanje već postojećih simptoma obustave (videti odeljak 4.9).

Zloupotreba supstanci tableta sa produženim oslobađanjem (posebno talka) primenjene parenteralnim putem može dovesti do pojave lokalne nekroze tkiva i plućnih granuloma ili može dovesti do drugih ozbiljnih, potencijalno smrtnih neželjenih dejstava.

### Rizik od istovremene primene sa lekovima sa sedativnim dejstvom, kao što su benzodiazepini ili slični lekovi

Istovremena primena leka Oxydon i sedativnih lekova, kao što su benzodiazepini ili slični lekovi, može dovesti do sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti. Zbog ovih rizika, propisivanje istovremene primene metadona i lekova sa sedativnim dejstvom treba da bude rezervisano samo za pacijente kod kojih druge terapijske opcije nisu moguće. U tom slučaju, treba primeniti najmanju efektivnu dozu lekova, a trajanje terapije treba da je što kraće.

Stanje pacijenata treba pažljivo pratiti zbog pojave znakova i simptoma respiratorne depresije i sedacije. Preporučuje se da se pacijenti ili njihovi negovatelji obaveste o mogućim rizicima pojave ovih simptoma (videti odeljak 4.5).

### Uticaj na endokrini sistem

Opioidi poput oksikodona mogu uticati na hipotalamo-hipofizno-nadbubrežnu ili gonadalnu osovину. Neke promene koje se mogu videti uključuju povećanje koncentracije prolaktina u serumu i smanjenje vrednosti kortizola i testosterona u plazmi. Te hormonske promene mogu dovesti do pojave kliničkih simptoma (vidjeti odeljak 5.1).

### Doping

Sportisti moraju biti upoznati sa činjenicom da ovaj lek može dovesti do pozitivnog rezultata doping testa. Primena leka Oxydon kao sredstva za doping može biti štetna za zdravlje.

#### Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po dozi, tj. suštinski je „bez natrijuma”.

#### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Supstance koje deluju depresorno na centralni nervni sistem (npr. drugi opiodi, sedativi, hipnotici, antidepresivi, fenotiazini, neuroleptici, antihistaminici i antiemetici) mogu povećati depresorno dejstvo leka Oxydon na CNS (npr. respiratornu depresiju).

Sedativni lekovi kao što su benzodiazepini ili slični lekovi

Istovremena primena opioda sa drugim lekovima sa sedativnim dejstvom, kao što su benzodiazepini ili slični lekovi, povećava rizik od sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti zbog aditivnog depresivnog dejstva na CNS. Dozu i trajanje istovremene primene treba ograničiti (videti odeljak 4.4).

Alkohol može pojačati farmakodinamska dejstva leka Oxydon, pa je potrebno izbegavati njihovu istovremenu primenu.

Pri istovremenoj primeni oksikodona i kumarinskih antikoagulanasa, kod pojedinaca su uočene klinički značajne promene vrednosti internacionalnog normalizovanog odnosa – INR-a (eng. *International Normalized Ratio*).

Oksikodon se primarno metaboliše putem CYP3A4 i delimično putem CYP2D6 (videti odeljak 5.2). Aktivnost ovih metaboličkih puteva može biti inhibirana ili indukovana istovremenom primenom različitih lekova ili hrane. U skladu sa tim će možda biti potrebno prilagoditi doze leka Oxydon.

Inhibitori CYP3A4, kao što su makrolidni antibiotici (npr. klaritromicin, eritromicin, telitromicin), azolni antimikotici (npr. ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, posakonazol), inhibitori proteaze (npr. ritonavir, indinavir, nelfinavir, sakvinavir), cimetidin i sok od grejpfruta, mogu izazvati smanjenje klirensa oksikodona i tako dovesti do povećanja koncentracije oksikodona u plazmi. Možda će biti potrebno smanjenje doze i ponovna titracija leka Oxydon.

Induktori CYP3A4, kao što su rifampicin, karbamazepin, fenitoin i kantarion, mogu indukovati metabolizam oksikodona i uzrokovati povećan klirensa leka, što dovodi do smanjenja koncentracije oksikodona u plazmi. Savetuje se oprez i moguća dodatna titracija doze oksikodona za postizanje odgovarajućeg stepena kontrole bola, po potrebi.

Teoretski, lekovi koji inhibiraju aktivnost CYP2D6, kao što su paroksetin, fluoksetin i kinidin, mogu izazvati smanjenje klirensa oksikodona i tako dovesti do povećanja koncentracije oksikodona u plazmi. Istovremena primena inhibitora CYP2D6 ima zanemarljiv uticaj na eliminaciju oksikodona i ne utiče na farmakodinamska dejstva oksikodona.

*In vitro* ispitivanja metabolizma ukazuju da se ne očekuju klinički značajne interakcije između oksikodona i naloksone. Verovatnoća pojave klinički značajnih interakcija između paracetamola, acetilsalicilne kiseline ili naltreksone i kombinacije oksikodona sa naloksonom u terapijskim koncentracijama je minimalna.

Istovremena primena oksikodona sa serotoninimskim agonistima, kao što su selektivni inhibitori preuzimanja serotonina – (eng. *Selective Serotonin Re-uptake Inhibitor*, SSRI), selektivni inhibitori preuzimanja serotonina i noradrenalina – (eng. *Serotonin Norepinephrine Re-uptake Inhibitor*, SNRI) može uzrokovati serotoninisku toksičnost. Simptomi toksičnosti mogu uključivati promene mentalnog statusa (npr. agitacija, halucinacije, koma), autonomnu nestabilnost (npr. tahikardija, varijabilni krvni pritisak, hipertermija), neuromuskularne abnormalnosti (npr. hiperrefleksija, nekoordinacija, rigidnost) i/ili gastrointestinalne simptome (npr. mučnina, povraćanje, proliv). Oksikodon treba primenjivati sa oprezom i možda će biti potrebno smanjenje doze kod pacijenata koji koriste ove lekove.

## 4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

### Trudnoća

Nema podataka o primeni leka Oxydon kod trudnica i tokom porođaja. Ograničeni podaci o primeni oksikodona tokom trudnoće kod ljudi ne ukazuju na mogućnost povećanog rizika od kongenitalnih malformacija. Za nalokson nema dovoljno kliničkih podataka o izloženim trudnoćama. Međutim, sistemska izloženost žena naloksonu nakon primene leka Oxydon relativno je mala (videti odeljak 5.2).

I oksikodon i nalokson prolaze placentu. Nisu sprovedena ispitivanja na životinjama sa kombinacijom oksikodona i naloksona (videti odeljak 5.3). Ispitivanja na životinjama u kojima su oksikodon ili nalokson primenjivani posebno nisu pokazala nikakve teratogene ili embriotoksične uticaje.

Dugotrajna primena oksikodona tokom trudnoće može da dovede do pojave simptoma obustave kod novorođenčeta. Ako se oksikodon primenjuje tokom porođaja, može izazvati respiratornu depresiju kod novorođenčeta.

Lek Oxydon ne treba primenjivati tokom trudnoće, osim ako je korist veća od potencijalnog rizika za plod.

### Dojenje

Oksikodon-hidrohlorid se izlučuje u u majčino mleko. Merenja su pokazala da je odnos koncentracije u majčinom mleku i plazmi 3,4:1. Iz tog razloga postoji mogućnost da će oksikodon delovati na odojče. Nije poznato da li se i nalokson-hidrohlorid izlučuje u majčino mlekomleko dojilje. Međutim, nakon primene oksikodona/naloksona sistemske koncentracije naloksona su veoma smanjene (videti odeljak 5.2).

Rizik za odojče se ne može isključiti, posebno ako žene koje doje uzima višekratne doze leka Oxydon.

Dojenje se mora prekinuti tokom terapije lekom Oxydon.

### Plodnost

Nema podataka koji se odnose na plodnost.

## 4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Oxydon umereno utiču na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. To je posebno izraženo na početku terapije lekom Oxydon, nakon povećanja doze ili promene leka i ako se lek Oxydon primenjuje u kombinaciji sa drugim lekovima koji deluju depresorno na CNS.

Pacijentima koji su postigli stabilnu terapijsku dozu ne treba nužno ograničiti upravljanje vozilima ili rukovanje mašinama. Iz tog razloga je potrebno da se pacijenti konsultuju sa svojim lekarom o tome da li im je dozvoljeno upravljanje motornim vozilima ili rukovanje mašinama.

Pacijenti koji se uzimaju lek Oxydon i kod kojih se jave somnolencija i/ili iznenadne epizode spavanja moraju biti informisani o održavanju od upravljanja vozilima ili angažovanja u aktivnostima u kojima olabljena pažnja može dovesti do rizika od ozbiljnih povreda ili smrti (npr. kod upravljanja mašinama) njih ili drugih osoba, dok se ove rekurentne epizode somnolencije ne povuku (videti odeljak 4.4 i 4.5).

## 4.8. Neželjena dejstva

Sledeće učestalosti su korišćene prilikom procene neželjenih dejstava:

Veoma čestao: ( $\geq 1/10$ )

Često: ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

Povremena: ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ )

Retko: ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ )

Veoma retko: ( $< 1/10000$ )

Nepoznato: (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Unutar svake grupe učestalosti, neželjena dejstva su navedene u opadajućem redosledu prema ozbiljnosti.

## Neželjena dejstva zabeležena prilikom terapije bola

### Poremećaji imunskog sistema

Povremeno: hipersenzitivnost

### Poremećaji metabolizma i ishrane:

Često: smanjen apetiti do gubitka apetita

### Psihijatrijski poremećaji:

Često: insomnija

Povremeno: poremećaj razmišljanja, anksioznost, konfuzija, depresija, nervoza, nemir

Nepoznato: euforično raspoloženje, halucinacije, noćne more, agresija

### Poremećaji nervnog sistema

Često: vrtoglavica, glavobolja, somnolencija

Povremeno: konvulzije (posebno kod osoba sa epilepsijom ili predispozicijom za pojavu konvulzija), poremećaj pažnje, poremećaj govora, sinkopa, tremor, letargija

Nepoznato: parestezije, sedacija.

### Poremećaji oka

Povremeno: oštećenje vida

### Poremećaji uha i labirinta

Često: vertigo

### Kardiološki poremećaji

Povremeno: angina pectoris (posebno kod pacijenata sa istorijom koronarne bolesti), palpitacije

Retko: tahikardija

### Vaskularni poremećaji

Često: naleti vrućine

Povremeno: smanjenje krvnog pritiska, povećanje krvnog pritiska

### Respratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

Povremeno: dispnea, rinoreja, kašalj

Retko: zevanje

Nepoznato: respiratorna depresija

### Gastrointestinalni poremećaji

Često: bol u abdomenu, opstipacija, dijareja, suva usta, dispepsija, povraćanje, mučnina, flatulencija

Povremeno: abdominalna distenzija

Retko: promene na zubima

Nepoznato: podrigivanje



### Hepatobilijarni poremećaji

Povremeno: povišene vrednosti enzima jetre, žučne kolike

### Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često: pruritus, reakcije kože, hiperhidroza

### Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva

Povremeno: mišićni spazmi, trzanje mišića, mijalgija

### Poremećaji bubrega i urinarnog sistema

Povremeno: neodložna potreba za mokrenjem

Nepoznato: retencija urina

### Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki

Nepoznato: erektilna disfunkcija

### Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

Često: astenija, umor

Povremeno: bol u grudima, jeza, sindrom obustave, malaksalost, bol, periferni edemi

### Ispitivanja

Povremeno: smanjenje telesne mase

Retko: povećanje telesne mase

### Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije

Povremeno: povreda zbog nesreće

### **Za aktivnu supstancu oksikodon-hidrochlorid poznata su i sledeća dodatna neželjena dejstva:**

Zbog svojih farmakoloških svojstava oksikodon-hidrochlorid može izazvati respiratornu depresiju, miozu, bronhijalni spazam i spazme glatkih mišića kao i inhibirati refleks kašlja.

### Infekcije i infestacije

Retko: herpes simpleks

### Poremećaji imunskog sistema

Nepoznato: anafilaktičke reakcije

### Poremećaji metabolizma i ishrane

Povremeno: dehidracija

Retko: povećan apetit

### Psihijatrijski poremećaji

Često: promene raspoloženja i ličnosti, smanjena aktivnost, psihomotorna hiperaktivnost

Povremeno: agitacija, poremećaji percepcije (npr. derealizacija), zavisnost od leka, smanjen libido

#### Poremećaji nervnog sistema:

Povremeno: poremećaj koncentracije, migrena, dizgeuzija, hipertonija, nevoljne mišićne kontrakcije, hipoestezija, poremećaj koordinacije  
Nepoznato: hiperalgezija

#### Poremećaji uha i labirinta

Povremeno: oštećenje sluha

#### Vaskularni poremećaji

Povremeno: vazodilatacija

#### Respiratorni, medijastinalni i troakalni poremećaji

Povremeno: disfonija

#### Gastrointestinalni poremećaji

Često: štucanje  
Povremeno: disfagija, ileus, ulceracije u ustima, stomatitis  
Retko: melena, krvarenje desni

#### Hepatobilijarni poremećaji:

Nepoznato: holestaza

#### Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Povremeno: suva koža  
Retko: urtikarija

#### Poremećaji bubrega i urinarnog sistema

Često: dizurija

#### Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki

Povremeno: hipogonadizam  
Nepoznato: amenoreja

#### Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene:

Povremeno: edem, žeđ, tolerancija na lek  
Nepoznato: sindrom obustave leka kod novorođenčeta.

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
fax: +381 (0)11 39 51 131  
website: www.alims.gov.rs  
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

#### 4.9. Predoziranje

##### *Simptomi pedoziranja*

U zavisnosti od anamneze pacijenta, predoziranje lekom Oxydon se može manifestovati simptomima koji su rezultat delovanja oksikodona (agonist opioidnih receptora) bilo naloksona (antagonist opioidnih receptora).

Simptomi predoziranja oksikodonom uključuju miozu, respiratornu depresiju, somnolenciju koja može progredirati u stupor, hipotoniju, bradikardiju kao i hipotenziju. Koma, nekardiogeni plućni edem i insuficijencija cirkulacije mogu se javiti kod težih slučajeva i dovesti do smrtnog ishoda.

Pojava simptoma predoziranja naloksonom malo je verovatna.

##### *Lečenje predoziranja*

Simptome obustave koji su nastali zbog predoziranja naloksonom treba lečiti simptomatski pod strogim nadzorom lekara.

Klinički simptomi koji ukazuju na predoziranje oksikodonom mogu se lečiti primenom antagonista opoida (npr. intravenska primena 0,4-2 mg nalokson-hidrohlorida). Primena se, u zavisnosti od kliničke potrebe, može ponavljati u intervalima od 2 do 3 minuta. Može se primeniti i infuzija 2 mg nalokson-hidrohlorida u 500 mL 0,9% rastvora natrijum-hlorida ili 5% dekstroze (0,004 mg/mL naloksona). Brzina infuzije se mora prilagoditi prethodno primenjenim bolusnim dozama i odgovoru pacijenta na lečenje.

Može se razmotriti i gastrična lavaža.

Za lečenje cirkulatornog šoka koji prati predoziranje po potrebi se sprovode suportivne mere (veštačko disanje, kiseonik, vazopresori i nadoknada tečnosti infuzijom). Kod kardijalnog aresta ili aritmija može biti potrebna masaža srca ili defibrilacija. Po potrebi se sprovodi veštačko disanje. Mora se održavati metabolizam tečnosti i elektrolita.

## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** Analgetici; Opioidi; Prirodni alkaloidi opijuma

**ATC šifra:** N02AA55

#### Mehanizam dejstva

Oksikodon i nalokson imaju afinitet za kappa, mi i delta opioidne receptore u mozgu, kičmenoj moždini i perifernim organima (npr. crevima). Oksikodon na tim receptorima deluje kao agonist opioidnih receptora, vezivanjem za endogene opioidne receptore u CNS-u. Za razliku od oksikodona, nalokson je čisti antagonist koji deluje na sve tipove opioidnih receptora.

#### Farmakodinamsko dejstvo

Zbog izraženog metabolizma prvog prolaza, bioraspoloživost naloksona nakon oralne primene iznosi < 3%. Iz tog razloga mala je verovatnoća pojave klinički značajnog sistemskog dejstva. Nalokson smanjuje

poremećaje funkcije creva koji su inače karakteristični za terapiju opioidima tako što lokalno kompetitivno antagonistički utiče na delovanje oksikodona na opioidne receptore u crevima.

#### Klinička efikasnost i bezbednost

Opioidi mogu uticati na hipotalamo-hipofizno-nadbubrežnu ili gonadalnu osovinu. Među uočenim promenama su povećana koncentracija prolaktina u serumu i smanjena koncentracija kortizola i testosterona u plazmi. Klinički simptomi mogu se javiti zbog tih hormonskih promena.

Preklinička ispitivanja pokazuju različita dejstva prirodnih opioida na delove imunskog sistema. Klinički značaj tih nalaza nije poznat. Nije poznato da li oksikodon, kao polusintetski opioid, ima slična dejstva na imunski sistem kao i prirodni opioidi.

#### **Analgezija**

U dvostruko slepom ispitivanju sa paralelnim grupama u trajanju od 12 nedelja bila su uključena 322 pacijenta sa konstipacijom izazvanom terapijom opioidima. Pacijenti koji su lečeni kombinacijom oksikodon-hidrohlorida i nalokson-hidrohlorida imali su u proseku jedno dodatno potpuno spontano pražnjenje creva (bez primene laksativa) u poslednjoj nedelji lečenja u poređenju sa pacijentima koji su nastavili uzimati samo oksikodon-hidrohlorid u obliku tableta sa produženim oslobađanjem ( $p < 0,0001$ ).

Primena laksativa u prve četiri nedelje lečenja bila je značajno manja u grupi pacijenata koji su uzimali kombinaciju oksikodon-nalokson u odnosu na grupu sa monoterapijom oksikodonom (31% u odnosu na 55%,  $p < 0,0001$ ). Slične rezultate pokazalo je i ispitivanje 265 pacijenata bez maligne bolesti u kojem su poređene dnevne doze kombinacije oksikodon-hidrohlorida i nalokson-hidrohlorida od 60 mg/30 mg do 80 mg/40 mg sa monoterapijom oksikodon-hidrohloridom u istom rasponu doza.

### **5.2. Farmakokinetički podaci**

#### Oksikodon-hidrohlorid

##### Resorpcija

Apsolutna bioraspoloživost oksikodona nakon oralne primene je velika i iznosi do 87%.

##### Distribucija

Nakon resorpcije oksikodon se raspoređuje po celom telu. Posebno 45% se vezuje za proteine plazme. Oksikodon prolazi kroz placentu i može se pronaći u majčinom mleku.

##### Biotransformacija

Oksikodon se metaboliše u crevu i jetri u noroksikodon i oksimorfon i različite konjugate glukuronida. Noroksikodon, oksimorfon i noroksimorfon nastaju posredstvom sistema citohroma P450. Kinidin smanjuje stvaranje oksimorfona kod ljudi bez značajnijeg uticaja na farmakodinamiku oksikodona. Uticaj metabolita na ukupno farmakodinamsko dejstvo je zanemarljivo.

##### Eliminacija

Oksikodon i njegovi metaboliti izlučuju se urinom i fecesom.

#### Nalokson-hidrohlorid

##### Resorpcija

Nakon oralne primene nalokson ima veoma nisku sistemsku bioraspoloživost koja iznosi  $< 3\%$ .

##### Distribucija

Nalokson prolazi kroz placentu. Nije poznato da li se nalokson izlučuje i u majčino mleko.

### Biotransformacija i eliminacija

Poluvreme eliminacije nakon parenteralne primene iznosi približno jedan sat. Trajanje delovanja zavisi od doze i puta primene. Intramuskularna injekcija ima dugotrajniji uticaj u odnosu na intravenske doze.

Nalokson se metaboliše u jetri i izlučuje urinom. Glavni metaboliti su nalokson-glukuronid, 6 $\beta$ -naloksol i njegov glukuronid.

### Kombinacija oksikodon-hidrohlorida/nalokson-hidrohlorida

#### Farmakokinetički/farmakodinamski odnosi

Farmakokinetička svojstva oksikodona u kombinaciji ekvivalentna su onima u tabletama oksikodon-hidrohlorida sa produženim oslobađanjem primenjenim zajedno sa tabletama nalokson-hidrohlorida sa produženim oslobađanjem.

Sve jačine leka Oxydon međusobno su zamenjive.

Nakon oralne primene maksimalne doze oksikodona/naloksona kod zdravih ispitanika, koncentracije naloksona u plazmi su tako smanjene da nije moguće sprovesti farmakokinetičku analizu. Kako bi se sprovedla farmakokinetička analiza, korišćen je nalokson-3-glukuronid kao surogat marker, jer je njegova koncentracija u plazmi dovoljno visoka da se može izmeriti.

Nakon uzimanja doručka sa puno masti, bioraspoloživost i maksimalna koncentracija oksikodona u plazmi ( $C_{max}$ ) povećale su se u proseku za 16% odnosno 30% u poređenju sa onim izmerenim kod primene natašte. Ove razlike se ne smatraju klinički značajnim, zbog čega se oksikodon/nalokson tablete sa produženim oslobađanjem mogu uzimati sa hranom ili bez hrane (videti odeljak 4.2).

Ispitivanja metabolizma leka sprovedena u *in vitro* uslovima ukazala su da je pojava klinički značajnih interakcija koje bi uključivale oksikodon/nalokson malo verovatna.

### Stariji pacijenti

#### Oksikodon

Kod starijih je vrednost  $PIK\tau$  oksikodona u proseku bila povećana na 118% (90% C.I.: 103, 135) u odnosu na onu izmerenu kod mlađih dobrovoljaca. Vrednost  $C_{max}$  oksikodona u proseku je bila povećana na 114% (90% C.I.: 102, 127). Vrednost  $C_{min}$  oksikodona u proseku je bila povećana na 128% (90% C.I.: 107, 152).

#### Nalokson

Kod starijih je vrednost  $PIK\tau$  naloksona u proseku bila povećana na 182% (90% C.I.: 123, 270) u odnosu na onaj izmeren kod mlađih dobrovoljaca.  $C_{max}$  naloksona u proseku je bio povećan na 173% (90% C.I.: 107, 280).  $C_{min}$  naloksona u proseku je bio povećan na 317% (90% C.I.: 142, 708).

#### Nalokson-3-glukuronid

Kod starijih je  $PIK\tau$  nalokson-3-glukuronida u proseku bio povećan na 128% (90% C.I.: 113, 147) u odnosu na onu izmerenu kod mlađih dobrovoljaca. Vrednost  $C_{max}$  nalokson-3-glukuronida u proseku je bila povećan na 127% (90% C.I.: 112, 144). Vrednost  $C_{min}$  nalokson-3-glukuronida u proseku je bila povećana na 125% (90% C.I.: 105, 148).

### Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre

#### Oksikodon

U poređenju sa zdravim dobrovoljcima, kod ispitanika sa blagim, umerenim, odnosno teškim oštećenjem funkcije jetre vrednost  $PIK_{INF}$  oksikodona u proseku je bila povećana na 143% (90% C.I.: 111, 184), 319% (90% C.I.: 248, 411), odnosno 310% (90% C.I.: 241, 398). Vrednost  $C_{max}$  oksikodona u proseku je bila povećana na 120% (90% C.I.: 99, 144), 201% (90% C.I.: 166, 242) odnosno 191% (90% C.I.: 158, 231) kod ispitanika sa blagim, umerenim, odnosno teškim oštećenjem funkcije jetre u odnosu na zdrave dobrovoljce. U poređenju sa zdravim dobrovoljcima, kod ispitanika sa blagim, umerenim, odnosno teškim oštećenjem

funkcije jetre  $t_{1/2Z}$  oksikodona u proseku je bilo povećano na 108% (90% C.I.: 70, 146), 176% (90% C.I.: 138, 215) odnosno 183% (90% C.I.: 145, 221).

### Nalokson

U poređenju sa zdravim dobrovoljcima, kod ispitanika sa blagim, umerenim, odnosno teškim oštećenjem funkcije jetre vrednost  $PIK_t$  naloksona u proseku je bila povećan na 411% (90% C.I.: 152, 1112), 11518% (90% C.I.: 4259, 31149) odnosno 10666% (90% C.I.: 3944, 28847). Vrednost  $C_{max}$  naloksona u proseku je bila povećan na 193% (90% C.I.: 115, 324), 5292% (90% C.I.: 3148, 8896), odnosno 5252% (90% C.I.: 3124, 8830) kod ispitanika sa blagim, umerenim, odnosno teškim oštećenjem funkcije jetre u odnosu na zdrave dobrovoljce. Budući da nema dovoljno dostupnih podataka za  $t_{1/2Z}$  i odgovarajuću vrednost  $PIK_{INF}$  naloksona, oni nisu izračunati. Iz tog razloga se poređenja biorasploživosti za nalokson baziraju na vrednostima  $PIK_t$ .

### Nalokson-3-glukuronid

U poređenju sa zdravim dobrovoljcima, kod ispitanika sa blagim, umerenim, odnosno teškim oštećenjem funkcije jetre vrednost  $PIK_{INF}$  nalokson-3-glukuronida u proseku je bila povećan na 157% (90% C.I.: 89, 279), 128% (90% CI: 72, 227), odnosno 125% (90% CI: 71, 222). Vrednost  $C_{max}$  nalokson-3-glukuronida u proseku je bila povećan na 141% (90% C.I.: 100, 197), 118% (90% C.I.: 84, 166), odnosno smanjen na 98% (90% C.I.: 70, 137) kod ispitanika sa blagim, umerenim, odnosno teškim oštećenjem funkcije jetre u odnosu na zdrave dobrovoljce. U poređenju sa zdravim dobrovoljcima, kod ispitanika sa blagim, umerenim, odnosno teškim oštećenjem funkcijom jetre  $t_{1/2Z}$  nalokson-3- glukuronida u proseku je bio povećan na 117% (90% C.I.: 72, 161), smanjen na 77% (90% C.I.: 32, 121), odnosno smanjen na 94% (90% C.I.: 49, 139).

### Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega

#### Oksikodon

U poređenju sa zdravim dobrovoljcima, kod ispitanika sa blagim, umerenim, odnosno teškim oštećenjem funkcije bubrega vrednost  $PIK_{INF}$  oksikodona u proseku je bila povećana na 153% (90% C.I.: 130, 182), 166% (90% C.I.: 140, 196), odnosno 224% (90% C.I.: 190, 266). Vrednost  $C_{max}$  oksikodona u proseku je bila povećana na 110% (90% C.I.: 94, 129), 135% (90% C.I.: 115, 159), odnosno 167% (90% C.I.: 142, 196) kod ispitanika sa blagim, umerenim, odnosno teškim oštećenjem funkcije bubrega u odnosu na zdrave dobrovoljce. U poređenju sa zdravim dobrovoljcima, kod ispitanika sa blagim, umerenim, odnosno teškim oštećenjem funkcije bubrega  $t_{1/2Z}$  oksikodona u proseku je bio povećan na 149%, 123%, odnosno 142%.

### Nalokson

U poređenju sa zdravim dobrovoljcima, kod ispitanika sa blagim, umerenim, odnosno teškim oštećenjem funkcijom bubrega vrednost  $PIK_t$  naloksona u proseku je bila povećana na 2850% (90% C.I.: 369, 22042), 3910% (90% C.I.: 506, 30243), odnosno 7612% (90% C.I.: 984, 58871). Vrednost  $C_{max}$  naloksona u proseku je bila povećana na 1076% (90% C.I.: 154, 7502), 858% (90% C.I.: 123, 5981), odnosno 1675% (90% C.I.: 240, 11676) kod ispitanika sa blagim, umerenim, odnosno teškim oštećenjem funkcije bubrega u odnosu na zdrave dobrovoljce. Budući da nema dovoljno dostupnih podataka za  $t_{1/2Z}$  i odgovarajuću vrednost  $PIK_{INF}$  naloksona, oni nisu izračunati. Iz tog razloga se poređenja biorasploživosti baziraju na vrednostima  $PIK_t$ . Na odnose je možda uticalo to što nije bilo moguće u potpunosti prikazati koncentracije naloksona u plazmi zdravih ispitanika.

### Nalokson-3-glukuronid

U poređenju sa zdravim ispitanicima, kod ispitanika sa blagim, umerenim, odnosno teškim oštećenjem funkcije bubrega vrednost  $PIK_{INF}$  nalokson-3-glukuronida u proseku je bila povećana na 220% (90% C.I.: 148, 327), 370% (90% C.I.: 249, 550), odnosno 525% (90% C.I.: 354, 781). Vrednost  $C_{max}$  nalokson-3-glukuronida u proseku je bila povećana na 148% (90% C.I.: 110, 197), 202% (90% C.I.: 151, 271), odnosno 239% (90% C.I.: 179, 320) kod ispitanika sa blagim, umerenim, odnosno teškim oštećenjem funkcijom bubrega u odnosu na zdrave ispitanike. Za  $t_{1/2Z}$  nalokson-3- glukuronida nisu nađene značajne razlike između ispitanika sa oštećenom funkcijom bubrega i zdravih ispitanika.

### Zloupotreba

Da bi se sačuvala svojstva produženog oslobađanja, tablete leka Oxydon se ne smeju lomiti, drobiti ili žvakati jer to dovodi do brzog oslobađanja aktivnih supstanci. Dodatno, nalokson se sporije izlučuje iz

organizma ako se primeni intranazalno. Zbog ta dva svojstva, lek Oxydon neće imati namenjeno dejstvo ako se zloupotrebi. Kod pacova zavisnih od oksikodona intravenska primena kombinacije oksikodon-hidrohlorida i naloksonhidrohlorida u odnosu 2:1 dovela je do pojave simptoma obustave.

### 5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Nema podataka iz ispitivanja reproduktivne toksičnosti kombinacije oksikodona i naloksona. Ispitivanja koja su sprovedena sa svakom aktivnom supstancom pojedinačno pokazala su da oksikodon u dozama do 8 mg/kg telesne mase ne utiče na fertilitet i rani embrionalni razvoj kod mužjaka i ženki pacova. Takođe ne uzrokuje malformacije kod pacova u dozama do 8 mg/kg niti kod kunića u dozama do 125 mg/kg telesne mase.

Međutim, kada su pojedinačni fetusi kunića uzeti u statističku procenu, uočen je povećan broj razvojnih varijacija koje su bile zavisne od doza (povećana incidencija 27. presakralnog pršljena i dodatnih parova rebara). Kada su ti parametri statistički procenjivani kod mladunčadi, bila je povećana samo incidencija 27. presakralnog pršljena, I to samo u grupi koja je primala 125 mg/kg, dozu koja izaziva teške farmakotoksične uticaje kod gravidnih ženki.

U ispitivanju o prenatalnom i postnatalnom razvoju pacova generacije F<sub>1</sub>, telesna masa bila je manja kod doze od 6 mg/kg/dan u odnosu na telesnu masu kontrolne grupe kod doza koje su dovele do smanjenja telesne mase majke i smanjenja unosa hrane (NOAEL 2 mg/kg telesne mase). Nije bilo uticaja na parametre fizičkog, refleksnog i senzornog razvoja, niti na pokazatelje povezane sa ponašanjem i razmnožavanjem. Standardna ispitivanja reproduktivne toksičnosti oralno primenjenog naloksona pokazala su da velike oralne doze naloksona nisu imale teratogene i/ili embriotoksične, odnosno fetotoksične uticaje i nisu imale uticaj na perinatalni/postnatalni razvoj. Nalokson primenjen u veoma velikim dozama (800 mg/kg/dan) izazvao je povećanu smrtnost mladunčadi neposredno nakon postpartalnog perioda u dozama koje dovode do značajne toksičnosti kod ženki pacova (npr. gubitak telesne mase, konvulzije). Međutim, kod preživele mladunčadi nisu uočeni uticaji na razvoj ili ponašanje.

Nisu sprovedena dugotrajna ispitivanja karcinogenosti kombinacije oksikodona i naloksona ili oksikodona primenjenog samostalno. Za nalokson u dozama do 100 mg/kg/dan sprovedeno je ispitivanje oralne karcinogenosti kod pacova u trajanju od 24 meseca. Rezultati ukazuju da nalokson nije karcinogen u tim uslovima.

Oksikodon i nalokson, kao pojedinačne aktivne supstance, pokazuju klastogeni potencijal u *in vitro* testovima. Slična dejstva nisu uočena u *in vivo* uslovima, čak niti kod primene toksičnih doza. Rezultati ukazuju da se kod ljudi rizik od mutagenosti oksikodona/naloksona primenjenog u terapijskim koncentracijama može isključiti sa odgovarajućom sigurnošću.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Lista pomoćnih supstanci

*Oxydon, 5 mg+2,5 mg, tablete sa produženim oslobađanjem*

*Jezgro tablete:*

Polivinil acetat;

Povidon (K30);

Natrijum-laurilsulfat;

Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;

Celuloza, mikrokristalna;

Magnezijum-stearat.

*Film obloga tablete:*

Opadry® II White, *sastav:* polivinil alkohol; talk; titan-dioksid (E171); makrogol 3350.

*Oxydon, 10 mg+5 mg, tablete sa produženim oslobađanjem*

*Jezgro tablete:*

Polivinil acetat;  
Povidon (K30);  
Natrijum-laurilsulfat;  
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;  
Celuloza, mikrokristalna;  
Magnezijum-stearat.

*Film obloga tablete:*

Opadry® II White, *sastav:* polivinil alkohol; talk; titan-dioksid (E171); makrogol 3350  
Opadry® II Red, *sastav:* polivinil alkohol; talk; makrogol 3350; gvožđe (III)-oksid crveni (E 172).

*Oxydon, 20 mg+10 mg, tablete sa produženim oslobađanjem*

*Jezgro tablete:*

Polivinil acetat;  
Povidon (K30);  
Natrijum-laurilsulfat;  
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;  
Celuloza, mikrokristalna;  
Magnezijum-stearat.

*Film obloga tablete:*

Opadry® II White, *sastav:* polivinil alkohol; talk; titan-dioksid (E171); makrogol 3350.

## **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenljivo.

## **6.3. Rok upotrebe**

3 godine.

## **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Čuvati na temperature do 25°C.

## **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

*Oxydon, 5 mg+2,5 mg, tablete sa produženim oslobađanjem*

Unutrašnje pakovanje je blister deljiv na pojedinačne doze koji se sastoji od bele neprozirne PVC/PE/PVDC folije-Al ojačane sigurnosne folije za decu (engl. *reinforced aluminium lid foilsuring childresistance*). Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 3 blistera sa po 10 tableta sa produženim oslobađanjem (ukupno 30 tableta sa produženim oslobađanjem, 3x(10x1)) i Uputstvo za lek.

*Oxydon, 10 mg+5 mg, tablete sa produženim oslobađanjem*

Unutrašnje pakovanje je blister deljiv na pojedinačne doze koji se sastoji bele neprozirne PVC/PE/PVDC folije-Al ojačane sigurnosne folije za decu (engl. *reinforced aluminium lid foilsuring childresistance*). Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 6 blistera sa po 10 tableta sa produženim oslobađanjem (ukupno 60 tableta sa produženim oslobađanjem, 6x(10x1)) i Uputstvo za lek.

*Oxydon, 20 mg+10 mg, tablete sa produženim oslobađanjem*

Unutrašnje pakovanje je blister deljiv na pojedinačne doze koji se sastoji od bele neprozirne PVC/PE/PVDC folije-Al ojačane sigurnosne folije za decu (engl. *reinforced aluminium lid foilsuring childresistance*). Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 6 blistera sa po 10 tableta (ukupno 60 tableta sa produženim oslobađanjem, 6x(10x1)) i Uputstvo za lek.



## **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

HEMOFARM AD VRŠAC  
Beogradski put bb  
Vršac

## **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Oxydon, tablete sa produženim oslobađanjem, 30 x (5 mg+2,5 mg): 515-01-02530-18-001

Oxydon, tablete sa produženim oslobađanjem, 60 x (10 mg+5 mg): 515-01-02531-18-001

Oxydon, tablete sa produženim oslobađanjem, 60 x (20 mg+10 mg): 515-01-02532-18-001

## **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole:

Oxydon, tablete sa produženim oslobađanjem, 30 x (5 mg+2,5 mg): 10.11.2020.

Oxydon, tablete sa produženim oslobađanjem, 60 x (10 mg+5 mg): 10.11.2020.

Oxydon, tablete sa produženim oslobađanjem, 60 x (20 mg+10 mg): 10.11.2020.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Novembar, 2020.