

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

§ ▲

**Codexy® PR, 5 mg, tableta sa produženim oslobađanjem**

§ ▲

**Codexy® PR, 10 mg, tableta sa produženim oslobađanjem**

§ ▲

**Codexy® PR, 20 mg, tableta sa produženim oslobađanjem**

§ ▲

**Codexy® PR, 40 mg, tableta sa produženim oslobađanjem**

§ ▲

**Codexy® PR, 80 mg, tableta sa produženim oslobađanjem**

INN: oksikodon

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

*Codexy PR, 5 mg:*

Jedna tableta sa produženim oslobađanjem sadrži 5 mg oksikodon-hidrohlorida.

Jedna tableta sa produženim oslobađanjem sadrži laktozu, monohidrat 31,6 mg.

*Codexy PR, 10 mg:*

Jedna tableta sa produženim oslobađanjem sadrži 10 mg oksikodon-hidrohlorida.

Jedna tableta sa produženim oslobađanjem sadrži laktozu, monohidrat 63,2 mg.

*Codexy PR, 20 mg:*

Jedna tableta sa produženim oslobađanjem sadrži 20 mg oksikodon-hidrohlorida.

Jedna tableta sa produženim oslobađanjem sadrži laktozu, monohidrat 31,6 mg.

*Codexy PR, 40 mg:*

Jedna tableta sa produženim oslobađanjem sadrži 40 mg oksikodon-hidrohlorida

Jedna tableta sa produženim oslobađanjem sadrži laktozu, monohidrat 31,6 mg.

*Codexy PR, 80 mg:*

Jedna tableta sa produženim oslobađanjem sadrži 80 mg oksikodon-hidrohlorida

Jedna tableta sa produženim oslobađanjem sadrži laktozu, monohidrat 63,2 mg.

Za spisak svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta sa produženim oslobađanjem.

*Codexy PR, 5 mg:*

Okrugle, bikonveksne, film tablete, plave boje, 7 mm, sa oznakom „OX 5“ na jednoj strani

*Codexy PR, 10 mg:*

Okrugle, bikonveksne, film tablete, bele boje, 9 mm, sa oznakom „OX 10“ na jednoj strani.

*Codexy PR, 20 mg:*

Okrugle, bikonveksne, film tablete, ružičaste boje, 7 mm, sa oznakom „OX 20“ na jednoj strani.

*Codexy PR, 40 mg:*

Okrugle, bikonveksne, film tablete, žute boje, 7 mm, sa oznakom „OX 40“ na jednoj strani.

*Codexy PR, 80 mg:*

Okrugle, bikonveksne, film tablete, 9 mm, zelene boje, sa oznakom „OX 80“ na jednoj strani

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1. Terapijske indikacije

Za terapiju umerenih do jakih bolova kod pacijenata koji boluju od kancera i kod postoperativnih bolova.  
Za terapiju jakih bolova koji zahtevaju primenu jakih opioidnih analgetika.

### 4.2. Doziranje i način primene

#### Odrasli, uzrasta preko 18 godina

Tablete treba uzimati na svakih 12 sati. Doziranje leka zavisi od intenziteta bola, kao i od iskustva pacijenta sa prethodnom primenom opioida.

Tablete nisu namenjene da se uzimaju po potrebi (*pro re nata*).

Ako se intenzitet bola povećava, potrebno je primeniti veću dozu, koja može da se postigne primenom doza od 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg i 80 mg, pojedinačno ili u kombinaciji. Odgovarajuća doza kod svakog pacijenta je ona kojom se postiže kontrola bolova i koja se toleriše tokom čitavih 12 sati. Pacijentima bi trebalo titrirati dozu do ublažavanja bolova, osim ako ne dođe do pojave nepodnošljivih neželjenih reakcija. Ukoliko su potrebne veće doze, povećanja bi trebalo da se sprovedu postepeno, uvećavanjem postojećih doza za 25% do 50%, ukoliko je to moguće. Ako se javi potreba za uzimanjem leka između predviđenih termina (tj. češće od jednom na svakih 12 sati), to je znak da je potrebno povećati dozu leka.

Za *opioid-naive* pacijente ili za one koji imaju ozbiljne bolove koji ne mogu da se kontrolišu slabijim opioidima, uobičajena početna doza je 10 mg na svakih 12 sati. Zbog smanjenja učestalosti pojave neželjenih dejstava, nekim pacijentima može da bude dovoljna doza od 5 mg. Ovu dozu bi zatim trebalo pažljivo titrirati, po potrebi povećavati dozu i jednom dnevno, kako bi se postiglo ublažavanje bolova. Kod većine pacijenata, najveća doza je iznosila 200 mg na svakih 12 sati. Međutim, neki pacijenti su zahtevali veće doze; prijavljivani su slučajevi primene doza od preko 1000 mg.

#### *Prelazak sa morfina primenjivanog peroralno:*

Pacijentima koji su pre terapije oksikodonom primali morfin peroralno, trebalo bi odrediti dozu na osnovu sledećeg odnosa: 10 mg peroralnog oksikodona je ekvivalent 20 mg peroralnog morfina. Važno je napomenuti da je ovo samo okviran vodič za određivanje doze; inter-individualne razlike će zahtevati pažljivo titriranje do optimalne doze za svakog pacijenta.

#### *Stariji pacijenti:*

Prilagođavanje doze kod starijih pacijenata obično nije potrebno.

Kontrolisane farmakokinetičke studije kod starijih pacijenata (starijih od 65 godina) su pokazale da je klirens oksikodona blago snižen u poređenju sa mlađim pacijentima. Nisu zabeležene neželjene reakcije povezane sa godinama, pa je moguće primenjivati iste doze i interval doziranja kao kod odraslih.

#### Pedijatrijska populacija:

Codexy PR tablete ne treba koristiti kod pacijenata mlađih od 18 godina.

### Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega i jetre

Kod ovih pacijenata je moguće povećanje koncentracije oksikodona u plazmi. Zbog toga bi trebalo primeniti konzervativan pristup doziranju. Preporučena početna doza za odrasle treba da se smanji za 50% (na primer ukupna dnevna doza od 10 mg primenjena oralno kod *opioid-naive* pacijenata) i svakog pacijenta treba titrirati da bi se postigla adekvatna kontrola bola prema kliničkom stanju pacijenta (videti takođe odeljak 4.3).

#### Primena kod nekancerskog bola

Opioidi nisu prvi terapijski izbor kod pacijenata sa nekancerskim bolom, niti se preporučuju kao jedina terapija. U hronične bolove za koje se pokazalo da se ublažavaju primenom jakih opioida spadaju bolovi usled osteoartritisa i bolesti intervertebralnih diskova. Kod nekancerskog bola, potreba za kontinuiranom terapijom mora redovno da se procenjuje.

Način primene:

Codexy PR tablete sa produženim oslobađanjem se primenjuju oralno.  
Codexy PR tablete se moraju progutati cele; ne treba ih lomiti, žvakati ili drobiti.

Dužina terapije:

Oksikodon tablete ne bi trebalo koristiti duže nego što je potrebno.

#### Prekid terapije

Kada pacijent više ne zahteva primenu oksikodona, preporučuje se postepena obustava terapije, kako bi se izbegla pojava simptoma obustave.

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosetljivost na oksikodon ili bilo koju pomoćnu supstancu leka navedenu u odeljku 6.1. Oksikodon se ne sme koristiti u bilo kojoj situaciji kada su opioidni lekovi kontraindikovani: ozbiljna respiratorna depresija sa hipoksijom, paralitički ileus, akutni abdomen, usporeno pražnjenje želudca, ozbiljna hronična opstruktivna bolest pluća, plućno srce (*cor pulmonale*), ozbiljna bronhijalna astma, povišen nivo ugljen-dioksida u krvi, umereno do teško oštećenje funkcije jetre, hronična opstipacija.

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

Respiratorna depresija je najznačajniji rizik izazvan primenom opioida. Oprez je neophodan kod primene oksikodona kod starijih iscrpljenih pacijenata: pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije pluća, pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre ili bubrega, pacijenata sa miksedomom, hipotireoidizmom, *Addison*-ovom bolešću, toksičnim psihozama, hipertrofijom prostate, adrenokortikalnom insuficijencijom, alkoholizmom, delirijum tremensom, bolešću bilijarnog trakta, pankreatitisom, inflamatornom bolešću creva, hipotenzijom, hipovolemijom, povišenim intrakranijalnim pritiskom, povredama glave (usled povećanog intrakranijalnog pritiska) ili pacijenata koji uzimaju MAO inhibitore.

Oksikodon ne treba primenjivati ukoliko postoji mogućnost pojave paralitičkog ileusa. Ukoliko se posumnja na paralitički ileus ili se on javi tokom primene, odmah treba obustaviti terapiju.

Codexy PR tablete se ne preporučuju za pre-operativnu upotrebu ili u prvih 12 do 24 sata nakon operacije.

Kao i kod svih opioidnih preparata, oksikodon treba primenjivati sa oprezom nakon abdominalnih hirurških intervencija, jer je poznato da opioidi inhibiraju intestinalni motilitet, i ne treba ih primeniti sve dok se lekar ne uveri da je uspostavljena normalna funkcija creva.

Kao i kod svih opioidnih lekova, pacijenti koji treba da se podvrgnu dodatnom postupku za suzbijanje bolova (npr. operaciji, blokadi pleksusa), treba da prestanu sa uzimanjem oksikodona 12 sati pre intervencije. Ako je dalja terapija indikovana, doza mora da se prilagodi novim, postoperativnim uslovima.

Kod odogovarajućih pacijenata koji pate od hroničnog nekancerskog bola, opioide treba primenjivati kao deo sveobuhvatnog programa lečenja koji uključuje i druge lekove i modalitete lečenja. Ključno kod procene pacijenata sa hroničnim nekancerskim bolom je postojanje zavisnosti ili prethodna zloupotreba lekova.

Ako se utvrdi da je terapija opioidima prikladna za pacijenta, glavni cilj terapije nije da se primeni minimalna doza opioida, već da se obezbedi doza koja će omogućiti adekvatno suzbijanje bolova uz minimalna neželjena dejstva. Da bi se omogućilo podešavanje doze, mora da postoji stalna komunikacija između pacijenta i lekara. Strogo se preporučuje da lekar definiše ishode lečenja prema smernicama za kontrolu bolova. Lekar može da razmotri sa pacijentom prekid terapije ukoliko ovi uslovi nisu ispunjeni.

Kod pacijenata tokom hronične primene može da se razvije tolerancija na lek, što zahteva primenu većih doza za održavanje kontrole bola. Dugotrajna primena može da dovede do pojave fizičke zavisnosti i, u slučaju naglog prekida, može da se očekuje pojava sindroma obustave leka. Ako pacijent više ne mora da uzima oksikodon, preporučuje se postepeno smanjivanje doze, u cilju prevencije pojave simptoma obustave. Apstinencijalni simptomi ili sindrom obustave leka karakterišu se nekim od sledećih simptoma, a mogu biti i svi zastupljeni: nemir, lakrimacija, rinoreja, zevanje, preznjavanje, jeza, mialgija, midrijaza i palpitacije. Takođe mogu da se jave: razdražljivost, anksioznost, bolovi u leđima, bolovi u zglobovima, slabost, abdominalni grčevi, insomnija, mučnina, anoreksija, povraćanje, dijareja, povišen krvni pritisak, ubrzano disanje, ubrzan rad srca. Može doći do hiperalgezije koja neće reagovati na dalje povećanje doze oksikodona, naročito pri visokim dozama. Može biti potrebna redukcija doze oksikodona ili promena na alternativni opioid.

Profil zloupotrebe oksikodona je sličan ostalim jakim opioidima. Oksikodon mogu da traže i zloupotrebjavaju osobe sa latentnim ili manifestnim bolestima zavisnosti. Postoji potencijal za razvoj psihičke zavisnosti (adikcija) na opioidne analgetike, uključujući i oksikodon. Oksikodon treba primenjivati sa posebnim oprezom kod pacijenata sa ranijom zloupotrebom alkohola i lekova.

Kao što je slučaj i sa drugim opioidima, kod novorođenčadi majki zavisnih od opioida mogu da se ispolje simptomi obustave i može doći do razvoja respiratorne depresije po rođenju. Tablete treba progutati cele; ne treba ih lomiti, rastvarati u vodi, žvakati ili drobiti. Ovakav način primene dovodi do brzog i neujednačenog oslobađanja aktivne supstance, uz potencijalnu resorpciju doza oksikodona koje mogu dovesti do smrtnog ishoda (videti odeljak 4.9).

Istovremenu primenu sa alkoholom bi trebalo izbegavati, jer može da dovede do pojačanja neželjenih dejstava oksikodona.

Zloupotreba tableta parenteralnom primenom može da dovede do ozbiljnih neželjenih dejstava, kao što su lokalna nekroza tkiva, infekcije, plućni granulomi, povećan rizik od razvoja endokarditisa i oboljenje srčanih zalistaka, od kojih neka mogu da budu sa smrtnim ishodom.

Pacijentu treba skrenuti pažnju da je moguće da u stolici primeti ostatke nesvarljivih sastojaka tableta.

Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom Lapp laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

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

Može biti povećan depresorni efekat na CNS tokom istovremene terapije lekovima koji ispoljavaju dejstvo na CNS kao što su anksiolitici, anestetici, hipnotici, antidepressivi, sedativi, fenotiazini, neuroleptici, ostali opioidi, miorelaksansi i antihipertenzivi.

Istovremena primena oksikodona sa antiholinergicima ili lekovima sa antiholinergičkim dejstvom (npr. triciklični antidepressivi, antihistaminici, antipsihotici, miorelaksansi, antiparkinsonici) mogu dovesti do povećanja antiholinergičkih neželjenih dejstava. Oksikodon treba primenjivati sa oprezom i može biti potrebna redukcija doze kod pacijenata koji primenjuju ove lekove.

Poznato je da MAO inhibitori stupaju u interakciju sa opioidnim analgeticima, uzrokujući ekscitaciju ili depresiju CNS-a praćenu hipertenzivnom ili hipotenzivnom krizom (videti odeljak 4.4).

Alkohol može da potencira farmakodinamsko dejstvo oksikodona, zbog čega se preporučuje izbegavanje istovremene primene.

Oksikodon se primarno metaboliše posredstvom CYP3A4 izoforme, uz učešće i CYP2D6. Aktivnost ovih metaboličkih puteva može biti inhibirana ili indukovana istovremenom primenom različitih lekova ili hrane. Inhibitori CYP3A4 izoforme kao što su makrolidni antibiotici (npr. klaritromicin, eritromicin i telitromicin), azolni antimikotici (npr. ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol i posakonazol), inhibitori proteaze (npr. boceprevir, ritonavir, indinavir, nelfinavir i sakvinavir), cimetidin i sok od grejpfruta, mogu dovesti do sniženja klirensa oksikodona što za posledicu može imati porast njegove koncentracije u plazmi. Zbog toga će možda biti potrebno korigovati dozu oksikodona.

U nastavku su navedeni neki specifični primeri:

- Itrakonazol, potentni inhibitor CYP3A4, primenjen oralno u dozi od 200 mg tokom 5 dana, dovodi do povećanja vrednosti PIK (površina ispod krive) peroralno primenjenog oksikodona. Prosečno, vrednost PIK je bila 2,4 puta veća (u opsegu od 1,5 - 3,4).
- Vorikonazol, inhibitor CYP3A4, primenjen u dozi od 200 mg dva puta dnevno tokom 4 dana (400 mg dato kao prve dve doze), povećava vrednost PIK peroralno primenjenog oksikodona. Prosečno, PIK je bila 3,6 puta veća (u opsegu od 2,7 - 5,6).
- Telitromicin, inhibitor CYP3A4, primenjivan peroralno u dozi od 800 mg tokom 4 dana, povećao je vrednost PIK peroralno primenjenog oksikodona. Prosečno, PIK je bila približno 1,8 puta veća (u opsegu od 1,3 - 2,3).
- Sok od grejpfruta, inhibitor CYP3A4, uzet u količini od 200 mL tri puta dnevno tokom 5 dana, povećavao je PIK peroralno primenjenog oksikodona. Prosečno, PIK je bila približno 1,7 puta veća (u opsegu od 1,1 - 2,1).

Induktori CYP3A4 izoforme, kao što su rifampicin, karbamazepin, fenitoin, kantarion, mogu indukovati metabolizam oksikodona i povećati vrednost njegovog klirensa, što može dovesti do sniženja njegove koncentracije u plazmi. Može biti potrebna korekcija doze oksikodona.

U nastavku su navedeni neki specifični primeri:

- Kantarion, induktor CYP3A4, primenjen u dozi od 300 mg tri puta dnevno tokom 15 dana, smanjuje vrednost PIK peroralno primenjenog oksikodona. Prosečno, vrednost PIK je bila približno 50 % niža (u opsegu od 37% - 57%).
- Rifampicin, induktor CYP3A4, primenjen u dozi od 600 mg jednom dnevno tokom 7 dana, snižava vrednost PIK peroralno primenjenog oksikodona. Prosečno, vrednost PIK je bila približno 86% niža.

Lekovi koji inhibiraju aktivnost CYP2D6 izoforme, kao što su paroksetin i hinidin, mogu smanjiti klirens oksikodona, što može dovesti do povećanja koncentracije oksikodona u plazmi.

Istovremena primena hinidina dovela je do povećanja  $C_{max}$  oksikodona za 11%, vrednosti PIK za 13%, i vrednosti poluvremena eliminacije za 14%. Takođe je zabeležen i porast koncentracije noroksikodona ( $C_{max}$  za 50%, vrednost PIK za 85% i vrednost poluvremena eliminacije za 42%).

Farmakodinamsko dejstvo oksikodona se nije menjalo.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### *Trudnoća*

Primena oksikodona se ne preporučuje tokom trudnoće, ni tokom porođaja.

Postoje ograničeni podaci o primeni oksikodona kod trudnica. Novorođenčad majki koje su primale opioide 3 do 4 nedelje pre porođaja bi trebalo pažljivo pratiti zbog moguće pojave respiratorne depresije. Simptomi obustave se mogu javiti kod novorođenčadi majki koje su na terapiji oksikodonom.

## *Dojenje*

Oksikodon se izlučuje u majčino mleko i može da izazove respiratornu depresiju kod odojčeta. Zbog toga dojenje ne treba da primenjuju oksikodon.

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

Lek Codexy PR ima snažan uticaj na psihofizičke sposobnosti. Za vreme terapije nije dozvoljeno upravljanje motornim vozilima, ni rad sa mašinama.

### **4.8. Neželjena dejstva**

Neželjene reakcije su karakteristične za pune opioidne agoniste. Mogu da se razviju tolerancija i zavisnost (videti odeljak 4.4). Opstipacija može da se izbegne primenom odgovarajućeg laksativa. Ako se jave problemi sa mučninom i povraćanjem, oksikodon može da se kombinuje sa antiemetikom.

Neželjene reakcije koje su dole navedene klasifikovane su prema klasama sistema organa. Njihova učestalost je definisana na sledeći način:

*Veoma često* ( $\geq 1/10$ );

*Često* ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ );

*Povremeno* ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ );

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

*Veoma retko* ( $< 1/10000$ );

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

#### **Poremećaji imunskog sistema:**

*Povremeno*: preosetljivost

*Nepoznato*: anafilaktička reakcija, anafilaktoidna reakcija

#### **Poremećaji metabolizma i ishrane:**

*Često*: smanjenje apetita

*Povremeno*: dehidratacija

#### **Psihijatrijski poremećaji:**

*Često*: anksioznost, stanje konfuzije, depresija, nesanica (insomnija), nervoza, poremećaj mišljenja, abnormalni snovi

*Povremeno*: agitacija, poremećaj afekta, euforija, halucinacije, smanjen libido, zavisnost (pogledati odeljak 4.4), dezorijentacija, promene raspoloženja, nemir, disforija

*Nepoznato*: agresija

#### **Poremećaji nervnog sistema:**

*Veoma često*: somnolencija, vrtoglavica, glavobolja

*Često*: tremor, letargija, sedacija

*Povremeno*: amnezija, konvulzije, hipertoniya, hipoestezija, nevoljne mišićne kontrakcije, poremećaj govora, sinkopa, parestezije, poremećaj čula ukusa, hipotonija

*Nepoznato*: hiperalgezija

#### **Poremećaji oka:**

*Povremeno*: poremećaj vida, mioza

#### **Poremećaj uha i labitinta:**

*Povremeno*: vertigo

**Kardiološki poremećaji:**

*Povremeno:* palpitacije (u kontekstu sindroma obustave), supraventrikularna tahikardija

**Vaskularni poremećaji:**

*Povremeno:* vazodilatacija, crvenilo lica

*Retko:* hipotenzija, ortostatska hipotenzija

**Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji:**

*Često:* bronhospazam, dispneja, supresija kašlja

*Povremeno:* respiratorna depresija, štucanje

**Gastrointestinalni poremećaji:**

*Veoma često:* konstipacija, mučnina, povraćanje

*Često:* abdominalni bol, dijareja, suva usta, dispepsija

*Povremeno:* disfagija, flatulencija, eruktacija, ileus, gastritis

*Nepoznato:* dentalni karijes

**Hepatobilijarni poremećaji:**

*Povremeno:* bilijarne kolike, porast vrednosti enzima jetre

*Nepoznato:* holestaza

**Poremećaji kože i potkožnog tkiva:**

*Veoma često:* pruritus

*Često:* hiperhidroza, osip

*Povremeno:* suva koža, ekfolijativni dermatitis

*Retko:* urtikarija

**Poremećaji bubrega i urinarnog sistema:**

*Povremeno:* retencija urina, spazam uretre

**Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki:**

*Povremeno:* erektilna disfunkcija, hipogonadizam

*Nepoznato:* amenoreja

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

*Često:* astenija, umor

*Povremeno:* sindrom obustave, malaksalost, edem, periferni edem, tolerancija na lek, žeđ, pireksija, jeza

*Nepoznato:* sindrom obustave kod novorođenčadi

**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](http://www.alims.gov.rs)

e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

## 4.9. Predoziranje

Akutna predoziranja oksikodonom se mogu manifestovati kao: mioza, respiratorna depresija, hipotenzija i halucinacije. U teškim slučajevima mogu da se jave cirkulatorni kolaps i somnolencija koja može da progredira u stupor ili komu, snižen tonus skeletnih mišića, bradikardiju, plućni edem i smrt.

Efekti predoziranja mogu da budu pojačani istovremenim unosom alkohola ili drugih psihoaktivnih supstanci.

**Terapija predoziranja oksikodonom:** glavnu pažnju usmeriti na obezbeđivanje prohodnosti disajnih puteva pacijenta i uvođenje pomoćne ili kontrolisane ventilacije (ACV/CMV). Čisti opioidni antagonisti poput naloksona su specifični antidoti kod simptoma predoziranja opioidima. U slučaju teškog predoziranja, treba primeniti intravenski nalokson (0,4 do 2 mg kod odraslih ili 0,01 mg/kg telesne mase kod dece) ako je pacijent u komi ili u slučaju respiratorne depresije. Ako nema odgovora, dozu treba ponoviti u intervalima od 2 minuta. Ako je potrebno ponavljanje doze onda treba započeti sa infuzijom koja iznosi 60 % početne doze, po satu. Rastvor od 10 mg rastvoren u 50 mL dekstroze daje 200 mikrograma/mL infuzije koristeći *i.v.* pumpu (dozu prilagoditi kliničkom odogovoru). Infuzije nisu zamena za redovno praćenje kliničkog stanja pacijenta. Intramuskularna primena naloksona je alternativa u slučaju kada ga nije moguće primeniti intravenski. Kako je nalokson relativno kratkog dejstva, pacijenti se moraju pažljivo pratiti sve dok se spontano disanje zasigurno ponovo ne uspostavi. Nalokson je kompetitivni antagonist i visoke doze (4 mg) mogu da budu neophodne kod teškog predoziranja.

Kod manje ozbiljnih predoziranja, treba primeniti 0,2 mg naloksona intravenski, a zatim, po potrebi, povećavati za 0,1 mg na svaka 2 minuta.

Nakon primene poslednje doze naloksona, pacijenta bi trebalo pratiti bar tokom narednih 6 sati.

Nalokson ne treba primeniti ako nema klinički značajne respiratorne ili cirkulatorne depresije kao posledice predoziranja opioidima. Kod osoba kod kojih je poznata fizička zavisnost od oksikodona ili se na nju sumnja, nalokson treba primeniti sa oprezom. U takvim slučajevima naglo ili potpuno povlačenje opioidnih efekata može da prouzrokuje povratak bolova i akutni sindrom obustave leka.

Dodatne/ostale mere:

- Treba razmotriti primenu aktivnog uglja (50 g za odrasle, 10-15 g za decu) ako je značajna količina ingestirana u prethodnih sat vremena i ukoliko je obezbeđena prohodnost disajnih puteva. Kod oblika sa produženim oslobađanjem, razumno je pretpostaviti da će primena aktivnog uglja i nakon više od 1 sata od ingestije biti od koristi, ali konkretni dokazi za ovo ne postoje.
- Tablete će nastaviti da oslobađaju oksikodon tokom 12 sati od ingestije, pa je potrebno prilagoditi terapiju predoziranja u skladu sa tom činjenicom. Lavaža želuca može da bude posebno korisna u otklanjanju neresorbovanog leka kod formulacija sa produženim oslobađanjem.

## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** Prirodni alkaloidi opijuma

**ATC kod:** N02AA05

Oksikodon je pun opioidni agonist bez antagonističkih dejstava. Ispoljava afinitet za *kapa*, *mi* i *delta* opioidne receptore u mozgu i kičmenoj moždini. Po mehanizmu dejstva je sličan morfinu. Terapijski efekat je uglavnom analgetički, anksiolitički, antitusički i sedativan.

#### Gastrointestinalni sistem

Opioidi mogu indukovati spazam sfinktera *Oddi*.



### Endokrini sistem

Opioidi mogu da utiču na osovine *hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlezda* ili *-gonade*. Neke promene koje mogu da se primete uključuju porast vrednosti serumskog prolaktina i smanjenje nivoa kortizola i testosterona u plazmi. Ove hormonalne promene mogu da dovedu do ispoljavanja kliničkih simptoma.

### Ostali farmakološki efekti

*In vitro* i ispitivanja na životinjama ukazuju na različite efekte prirodnih opioida, poput morfina, na komponente imunskog sistema. Klinički značaj ovih nalaza je nepoznat. Nije poznato da li oksikodon, kao polusintetski opioid, ima imunološke efekte slične morfinu.

### Kliničke studije

Efikasnost oksikodon tableta sa produženim oslobađanjem pokazana je kod kancerskog bola, postoperativnog bola, i jakih nekancerskih bolova koji su prisutni npr. kod dijabetesne neuropatije, postherpetične neuralgije, osteoartritisa i bolova u krstima. Kod osteoartritisa, terapija je produžena do 18 meseci i pokazala se efektivnom kod mnogih pacijenata kod kojih primena nesteroidnih antiinflamatornih lekova u monoterapiji nije dovođila do adekvatnog smanjenja bolova. Efikasnost oksikodon tableta sa produženim oslobađanjem kod neuropatskog bola potvrđena je u tri placebo-kontrolisana klinička ispitivanja.

Kod pacijenata sa hroničnim nekancerskim bolom, održavanje analgezije stabilnim doziranjem je pokazano u periodu do tri godine.

## **5.2. Farmakokinetički podaci**

U poređenju sa morfinom, čija je apsolutna bioraspoloživost oko 30%, oksikodon ima veliku apsolutnu bioraspoloživost od 87% nakon peroralne primene. Poluvreme eliminacije iznosi oko 3 sata, a glavni metaboliti su noroksikodon i oksimorfon. Oksimorfon ima slabo analgetičko dejstvo, ali se u plazmi nalazi u malim količinama, pa se smatra da ne doprinosi farmakološkom dejstvu oksikodona.

Oslobađanje oksikodona iz Codexy PR tableta je dvofazno: prvo se, relativno brzo, oslobađa količina dovoljna da omogući brzu analgeziju, a zatim se ostatak oslobađa postepeno, kako bi se obezbedilo produženo dejstvo od 12 sati. Srednje prividno poluvreme eliminacije je 4,5 sata, što znači da se stanje ravnoteže postiže za oko jedan dan.

Oslobađanje aktivne supstance ne zavisi od pH vrednosti.

Tablete sa produženim oslobađanjem imaju bioraspoloživost sličnu konvencionalnim formulacijama za oralnu upotrebu, s tim što se maksimalna koncentracija leka u plazmi postiže nakon otprilike 3 sata, dok se kod konvencionalnih formulacija za oralnu upotrebu postiže za otprilike 1-1,5 sat. Maksimalne koncentracije oksikodona i koncentracije oksikodona u krvi pred narednu dozu, iz Codexy PR tableta jačine 10 mg primenjivanih na 12 sati su bile ekvivalentne koncentracijama iz tableta sa trenutnim oslobađanjem od 5 mg oksikodona primenjivanih na 6 sati.

Sve jačine Codexy PR tableta su bioekvivalentne u pogledu brzine i stepena resorpcije. Konzumiranje uobičajenog obroka bogatog mastima nema uticaj na maksimalnu koncentraciju, kao ni na stepen resorpcije oksikodona.

### Stariji pacijenti

PIK kod starijih pacijenata je bila za 15% veća nego kod mlađih ispitanika.

### Pol

Žene su u proseku imale do 25% veće koncentracije oksikodona u plazmi po jedinici telesne mase od muškaraca. Uzrok ove razlike nije poznat.

### Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Preliminarni rezultati iz studije kod pacijenata sa blagom do umerenom disfunkcijom bubrega pokazuju da su maksimalne koncentracije u plazmi oksikodona i noroksikodona bile približno 50%, odnosno 20% više,

dok su vrednosti PIK oksikodona, noroksikodona i oksimorfona bile 60%, 60%, odnosno 40% veće u poređenju sa zdravim ispitanicima. Poluvreme eliminacije oksikodona je bilo produženo za samo 1 sat.

#### Pacijenti sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre

Pacijenti sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre su imali približno 50% i 20% veću koncentraciju oksikodona, odnosno noroksikodona u plazmi, u poređenju sa zdravim ispitanicima. Vrednosti PIK su bile više za približno 95%, odnosno 75%. Vrednosti maksimalne koncentracije u plazmi i PIK oksimorfona su bile niže za 15%-50%. Poluvreme eliminacije je bilo produženo za 2,3 sata.

### **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

#### Teratogenost

Oksikodon nije imao uticaj na plodnost ili rani embrionalni razvoj mužjaka i ženki pacova pri dozama do 8 mg/kg dnevno. Takođe, nije izazvao nikakve deformitete kod pacova pri dozama do 8 mg/kg dnevno, ni kod kunića pri dozama do 125 mg/kg dnevno. Dozno-zavisna povećanja incidence razvojnih anomalija (viška (27) presakralnih pršljenova i viška rebra) su zabeležena kod kunića kod kojih su analizirani podaci o individualnim slučajevima. Međutim, analizirajući iste podatke za leglo, umesto za pojedinačne fetuse, nije zabeleženo dozno-zavisno povećanje incidence razvojnih poremećaja, uprkos činjenici da je incidenca razvoja viška presakralnih pršljenova bila značajno viša u grupi koja je primala 125 mg/kg oksikodona dnevno, u poređenju sa kontrolnom grupom. S obzirom na to da je ova doza bila povezana sa teškom toksičnošću gravidnih ženki, anomalije kod okota mogu da budu i posledica teške toksičnosti kod majke.

U studiji peri- i postnatalnog razvoja kod pacova, telesna masa i unos hrane kod majki su bili smanjeni kod primene doza  $\geq 2$  mg/kg dnevno, u poređenju sa kontrolnom grupom. U F1 generaciji, mladunci majki koje su primale 6 mg/kg dnevno, imali su manju telesnu masu. Nije zabeležen efekat na njihove fizičke, refleksne ili na parametre senzornog razvoja, kao ni na bihevioralne i reproduktivne parametre (NOEL za F1 mladunce je bio 2 mg/kg dnevno, zasnovan na uticaju na telesnu masu zabeleženim pri 6 mg/kg dnevno). Ni pri jednoj dozi u studiji nije bilo efekta na F2 generaciju.

#### Karcinogenost

Studije karcinogenosti oksikodona na životinjama nisu sprovedene zbog dužine kliničkog iskustva sa ovom supstancom.

#### Mutagenost

Rezultati *in-vitro* i *in-vivo* studija ukazuju da je rizik za pojavu genotoksičnosti oksikodona kod ljudi minimalan ili nepostojeći pri sistemskim koncentracijama koje se sreću u terapiji.

Oksikodon nije pokazao genotoksičnost u *in-vitro* studijama mutagenosti na bakterijama, kao ni u *in-vivo* mikronuklearnom testiranju na miševima. Pri koncentracijama većim od 25 mikrograma/mL, zabeležen je pozitivan odgovor u *in-vitro* testu na mišijem limfomu, u prisustvu S9 frakcije jetre pacova kao metaboličkog aktivatora. Sprovedena su i dva *in-vitro* ispitivanja hromozomskih aberacija na humanim limfocitima. U prvom je oksikodon dao negativan odgovor bez metaboličke aktivacije, ali pozitivan nakon metaboličke aktivacije S9 frakcijom, nakon 24 sata, ali ne i nakon drugih vremena merenja, niti nakon 48 sati od izloženosti. U drugom testu nije zabeležen nikakav klastogeni potencijal oksikodona, ni bez, ni nakon metaboličke aktivacije, ni pri jednoj koncentraciji ili vremenu merenja.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

*Codexy PR, 5 mg; Codexy PR, 10 mg; Codexy PR, 20 mg; Codexy PR, 40 mg; Codexy PR, 80 mg:*

- Laktoza, monohidrat
- Hipromeloza K4M premium
- Hipromeloza K100M premium
- Povidon

- Stearinska kiselina
- Magnezijum-stearat
- Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni

Film obloga:

*Codexy PR, 5 mg:*

*Opadry II 85F205028 Blue:*

Polivinil alkohol, delimično hidrolizovan  
Titan-dioksid (E171)  
Makrogol/PEG 3350  
Talk  
FD&Blue #2/indigo karmin aluminijum lak (E132)  
Gvožđe(III)-oksid, žuti (E172).

*Codexy PR, 10 mg:*

*Opadry White YS-1-7003:*

Titan-dioksid (E171)  
HMPC 2910/hipromeloza 3cP  
HMPC 2910/hipromeloza 6cP  
Makrogol/PEG 400  
Polisorbat

*Codexy PR, 20 mg:*

*Opadry II 85F94282 Pink:*

Polivinil alkohol, delimično hidrolizovan  
Titan-dioksid (E171)  
Makrogol/PEG 3350  
Talk  
Gvožđe(III)-oksid, crveni (E172)

*Codexy PR, 40 mg:*

*Opadry II 85F92234 Yellow:*

Polivinil alkohol, delimično hidrolizovan  
Titan-dioksid (E171)  
Makrogol/PEG 3350  
Talk  
Gvožđe(III)-oksid, žuti (E172)

*Codexy PR, 80 mg:*

*Opadry II 85F11913 Green:*

Polivinil alkohol, delimično hidrolizovan  
Titan-dioksid (E171)  
Makrogol/PEG 3350  
Talk  
Gvožđe(III)-oksid, žuti (E172)  
FD&Blue #2/indigo karmin aluminijum lak (E132)

## **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenljivo.

### **6.3. Rok upotrebe**

2 godine.

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

Čuvati na temperaturi do 25 °C.

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

Unutrašnje pakovanje je PVC/Al blister koji sadrži 10 tableta sa produženim oslobađanjem. Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 3 blistera (ukupno 30 tableta sa produženim oslobađanjem) i Uputstvo za lek.

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

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

ACTAVIS D.O.O. BEOGRAD, Đorđa Stanojevića 12, Beograd

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

*Codexy PR, tableta sa produženim oslobađanjem 30 x (5 mg): 515-01-02970-15-001*

*Codexy PR, tableta sa produženim oslobađanjem 30 x (10 mg): 515-01-02971-15-001*

*Codexy PR, tableta sa produženim oslobađanjem 30 x (20 mg): 515-01-02972-15-001*

*Codexy PR, tableta sa produženim oslobađanjem 30 x (40 mg): 515-01-02973-15-001*

*Codexy PR, tableta sa produženim oslobađanjem 30 x (80 mg): 515-01-03786-15-001*

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

*Codexy PR, tableta sa produženim oslobađanjem 30 x (5 mg): 25.01.2017.*

*Codexy PR, tableta sa produženim oslobađanjem 30 x (10 mg): 25.01.2017.*

*Codexy PR, tableta sa produženim oslobađanjem 30 x (20 mg): 25.01.2017.*

*Codexy PR, tableta sa produženim oslobađanjem 30 x (40 mg): 25.01.2017.*

*Codexy PR, tableta sa produženim oslobađanjem 30 x (80 mg): 25.01.2017.*

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Januar 2017.