

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

§ ▲

Codexy[®], 5 mg, kapsule, tvrde

§ ▲

Codexy[®], 10 mg, kapsule, tvrde

§ ▲

Codexy[®], 20 mg, kapsule, tvrde

INN: oksikodon

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Codexy, 5 mg, kapsule, tvrde:

Jedna kapsula, tvrda sadrži 5 mg oksikodon-hidrohlorida što odgovara 4,5 mg oksikodona.

Codexy, 10 mg, kapsule, tvrde:

Jedna kapsula, tvrda sadrži 10 mg oksikodon-hidrohlorida što odgovara 9 mg oksikodona.

Codexy, 20 mg, kapsule, tvrde:

Jedna kapsula, tvrda sadrži 20 mg oksikodon-hidrohlorida što odgovara 18 mg oksikodona.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsule, tvrde.

Codexy, 5 mg, kapsule, tvrde:

Kapsule, tvrde veličine 4; telo tamnoružičaste boje i kapa smeđe boje. Oznake (crne boje): "OXY" na kapi i "5" na telu.

Codexy, 10 mg, kapsule, tvrde:

Kapsule, tvrde veličine 4; telo bele boje i kapa smeđe boje. Oznake (crne boje): "OXY" na kapi i "10" na telu.

Codexy, 20 mg, kapsule, tvrde:

Kapsule, tvrde veličine 4; telo svetloružičaste boje i kapa smeđe boje. Oznake (crne boje): "OXY" na kapi i "20" na telu.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Za terapiju umerenog do jakog bola kod pacijenata koji boluju od kancera i kod postoperativnog bola. Za terapiju jakog bola koji zahteva primenu jakih opioidnih analgetika.

4.2. Doziranje i način primene

Odrasli starosti iznad 18 godina

Codexy kapsule treba uzimati na svakih 4 do 6 sati. Doziranje leka zavisi od intenziteta bola i prethodnih analgetskih potreba pacijenta u anamnezi.

Generalno, treba primeniti najmanju efektivnu dozu za analgeziju.

Ako se intezitet bola povećava, potrebno je primeniti veću dozu leka Codexy. Odgovarajuća doza za svakog pojedinačnog pacijenta je doza kojom se kontroliše bol i koju pacijent dobro podnosi tokom perioda doziranja. Pacijentu treba titrirati dozu do ublažavanja bolova, osim ako ne dođe do pojave nepodnošljive neželjene reakcije koja se ne može kontrolisati.

Uobičajena početna doza kod pacijenata koji ranije nisu primali opioidne analgetike ili kod pacijenata sa jakim bolom koji nije uspešno kontrolisan slabijim opioidnim analgeticima iznosi 5mg na svakih 4 do 6 sati. Dozu zatim treba pažljivo titrirati, ako je neophodno i jednom dnevno, da bi se postiglo ublažavanje bola. Kod većine pacijenata neće biti potrebna dnevna doza veća od 400 mg, međutim kod malog broja pacijenata može biti potrebna i veća doza od ove.

Pre započinjanja terapije opioidima, sa pacijentima treba razmotriti strategiju okončavanja terapije oksikodonom u cilju minimizacije rizika od razvoja zavisnosti i sindroma obustave leka (videti odeljak 4.4).

Konverzija sa oralnog morfina:

Kod pacijenata koji su pre primene oksikodona oralno uzimali morfin, dnevnu dozu treba odrediti na osnovu sledećeg odnosa: 10 mg oralnog oksikodona je ekvivalentno 20 mg oralnog morfina.

Mora se naglasiti da je ovo vodič za potrebnu dozu Codexy kapsula. Individualne razlike među pacijentima zahtevaju da se kod svakog pacijenta vrši pažljiva titracija do odgovarajuće doze.

Prebacivanje pacijenata sa oralnog na parenteralni oksikodon i obrnuto

Doziranje treba bazirati na sledećem odnosu: 2 mg oralnog oksikodona je ekvivalentno 1 mg parenteralnog oksikodona. Mora se naglasiti da je ovo vodič za potrebnu dozu. Individualne razlike među pacijentima zahtevaju da se kod svakog pacijenta vrši pažljiva titracija do odgovarajuće doze.

Stariji pacijenti

Prilagođavanje doze obično nije potrebno kod starijih pacijenata.

Kontrolisane farmakokinetičke studije kod starijih pacijenata (stariji od 65 godina) pokazale su da je kod ove populacije, u odnosu na mlađe odrasle osobe, klirens oksikodona samo blago smanjen. Nisu primećene dodatne neželjene reakcije povezane sa starošću pacijenta, tako da su doze i intervali doziranja za odrasle odgovarajući za ovu populaciju.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega ili oštećenjem funkcije jetre

Koncentracija leka u plazmi kod ovih pacijenata može biti povećana zbog čega početak primene leka treba sprovesti prema konzervativnom pristupu. Preporučena početna doza za odrasle treba da se smanji za 50% (na primer ukupna dnevna doza od 10 mg oralno kod pacijenata koji ranije nisu koristili opioide) i kod svakog pacijenta treba da se vrši pažljiva titracija da bi se postigla odgovarajuća kontrola bola u skladu sa kliničkim stanjem pacijenta.

Pedijatrijska populacija

Codexy kapsule ne treba primenjivati kod pacijenata mlađih od 18 godina.

Upotreba kod nemalignog bola:

Opioidi nisu prva linija terapije za hronični nemaligni bol, niti se preporučuju kao jedina terapija.

Vrste hroničnih bolova za koje se pokazalo da ih ublažavaju jaki opioidni analgetici uključuju bolove usled hroničnog osteoartritisa i bolesti intervertebralnog diska. Kod nemalignog bola, potrebu za kontinuiranom terapijom treba procenjivati u redovnim intervalima.

Način primene

Codexy kapsule su namenjene za oralnu upotrebu.

Trajanje terapije

Oksikodon ne treba koristiti duže nego što je to neophodno. Kao i kod drugih jakih opioidnih analgetika, potrebu za kontinuiranom terapijom treba procenjivati u redovnim intervalima.

Prekid primene leka

Kada se utvrdi da kod pacijenta nema dalje potrebe za terapijom oksikonom, savetuje se postepeno smanjivanje doze da bi se sprečila pojava simptoma obustave.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Oksikodon se ne sme koristiti ni u jednoj situaciji gde je upotreba opioida kontraindikovana: teška respiratorna depresija sa hipoksijom, paralitički ileus, akutni abdomen, usporeno pražnjenje želudca, teška hronična opstruktivna bolest pluća, plućno srce (*cor pulmonale*), teška bronhijalna astma, povećane koncentracije ugljen-dioksida u krvi, umereno do teško oštećenje funkcije jetre, hronična opstipacija.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Oksikodon se sa posebnim oprezom mora primenjivati kod starijih i iznemoglih pacijenata, kod pacijenata sa poznatom zavisnošću od opioida; pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije pluća, pacijenata sa poremećajem funkcije jetre ili bubrega, pacijenta sa miksedemom, hipotireoidizmom, Adisonovom bolešću, toksičnom psihozom, hipertrofijom prostate, adrenokortikalnom insuficijencijom, alkoholizmom, delirijum tremensom, oboljenjem bilijarnog trakta, pankreatitisom, inflamatornom bolešću creva, hipotenzijom, hipovolemijom i kod pacijenata sa povišenim intrakranijalnim pritiskom, intrakranijalnim lezijama ili povredom glave (zbog rizika od povećanog intrakranijalnog pritiska), smanjenim nivoom svesti neutvrđenog porekla, apneom u snu ili kod pacijenata koji uzimaju benzodiazepine, druge depresore CNS (uključujući alkohol) ili inhibitore monoaminooksidaze (MAO inhibitore) (videti odeljak 4.5).

Primarni rizik od prekomerne primene opioida je pojava respiratorne depresije.

Opioidi mogu izazvati poremećaje disanja povezane sa spavanjem uključujući centralnu apneju u snu (engl. *central sleep apnoea*, CSA) i hipoksiju povezanu sa snom. Primena opioida može kod nekih pacijenata povećati rizik od CSA na dozno zavisan način. Opioidi mogu, takođe, izazvati pogoršanje prethodno postojeće apnee u snu (videti odeljak 4.8). Kod pacijenata kod kojih se javlja CSA treba razmotriti smanjenje ukupne doze opioida.

Istovremena primena oksikodona i sedativa kao što su benzodiazepini ili slični lekovi može rezultirati sedacijom, respiratornom depresijom, komom i smrtnim ishodom. Zbog ovih rizika, istovremeno propisivanje opioida i sedativnih lekova treba primenjivati samo kod pacijenata kod kojih alternativne terapijske opcije nisu moguće.

Ukoliko se donese odluka o istovremenoj primeni oksikodona i sedativa, treba primenjivati najnižu efektivnu dozu, a trajanje terapije treba da bude najkraće moguće (videti opšte preporuke za doziranje u odeljku 4.2).

Kod pacijenata treba pažljivo pratiti pojavu znakova i simptoma respiratorne depresije i sedacije. U vezi sa ovim, zbog toga se preporučuje da pacijent ili negovatelj budu informisani o ovim simptomima (videti odeljak 4.5).

Lek Codexy se mora pažljivo primenjivati kod pacijenata koji uzimaju MAO inhibitore ili su ih uzimali tokom prethodne dve nedelje.

Lek Codexy se ne sme primenjivati ukoliko postoji mogućnost pojave paralitičkog ileusa. Ukoliko se posumnja na paralitički ileus ili se on javi tokom primene, mora se odmah obustaviti primena leka Codexy.

Lek Codexy treba koristiti sa oprezom pre operacije, kao i tokom prvih 12-24 sata postoperativno.

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

Pacijenti koji će biti podvrgnuti dodatnoj proceduri za suzbijanje bola (npr. operacija, blokada pleksusa), ne treba da uzimaju lek Codexy šest sati pre intervencije. Ako je dalja terapija oksikodonom indikovana, doza se mora prilagoditi novim, postoperativnim uslovima.

Kod određenih pacijenata koji pate od hroničnog nemalignog bola, opioide treba primenjivati kao deo sveobuhvatnog progama lečenja koji uključuje i druge lekove i modalitete lečenja. Kod pacijenata sa hroničnim nemaligim bolom ključno je proceniti postojanje poznate zavisnosti ili prethodne zloupotrebe lekova.

Ako se utvrdi da je terapija opioidima prikladna za pacijenta, glavni cilj lečenja je, ne da se primeni minimalna doza opioida, već da se obezbedi doza koja će omogućiti adekvatno ublažavanje bola uz minimalna neželjena dejstva. Da bi se omogućilo podešavanje doze, mora postojati stalna komunikacija između pacijenta i lekara. Strogo se preporučuje da lekar definiše ishode lečenja u skladu sa smernicama za lečenje bola. Pacijent i lekar se mogu složiti oko prekida terapije ukoliko ovi uslovi nisu ispunjeni.

Zavisnost od leka, tolerancija i potencijal za zloupotrebu

Kod svih pacijenata se tokom hronične primene može razviti tolerancija na lek (zavisnost), čak i pri primeni terapijskih doza. Rizici su veći kod pacijenata sa postojećim ili ranijim poremećajem zloupotrebe supstanci (uključujući zloupotrebu alkohola) ili mentalnim poremećajem (npr. velika depresija).

Potrebni su dodatna podrška i praćenje kod propisivanja pacijentima sa rizikom od zloupotrebe opioida.

Potrebno je uzeti detaljnu anamnezu da bi se dokumentovala istovremena primena drugih lekova, uključujući lekove koji se izdaju bez recepta, kao i prethodna i aktuelna medicinska i psihijatrijska stanja.

Pri hroničnoj upotrebi, pacijenti mogu zapaziti da je terapija manje efikasna i iskazati potrebu za povećanjem doze da bi se postigao isti nivo kontrole bola kakav je inicijalno postignut. Pacijenti mogu, takođe, dopuniti terapiju dodatnim lekovima protiv bola. Ovo mogu biti znaci da pacijent razvija toleranciju. Pacijentu treba objasniti da postoji rizik od razvoja tolerancije.

Prekomerna upotreba ili zloupotreba mogu rezultirati predoziranje i/ili smrtnim ishodom. Važno je da pacijenti koriste samo lekove koji su im propisani i to u propisanim dozama i da ne daju ovaj lek drugim osobama.

Kod pacijenata treba pažljivo pratiti znake neadekvatne upotrebe, zloupotrebe ili zavisnosti.

Kliničku potrebu za analgetičkom terapijom treba redovno procenjivati.

Sindrom obustave

Pre započinjanja terapije bilo kojim opioidom, sa pacijentom treba dogovoriti strategiju obustave oksikodona radi prekida terapije.

Sindrom obustave leka se može javiti nakon naglog prekida terapije ili redukcije doze. Ako pacijent više ne treba da prima terapiju, preporučuje se postepeno smanjivanje doze u cilju prevencije pojave simptoma obustave. Kod velikih doza, za postepenu obustavu terapije mogu biti potrebne nedelje ili meseci.

Sindrom obustave usled naglog prekida terapije opioidima karakteriše se pojavom pojedinih ili svih navedenih simptomima u nastavku: nemir, lakrimacija, rinoreja, zevanje, pojačano znojenje, jeza, mijalgija, midrijaza i palpitacije. Takođe se mogu javiti i sledeći simptomi: iritabilnost, agitiranost, anksioznost,

hiperkinezija, tremor, slabost, insomnija, anoreksija, abdominalni grčevi, mučnina, povraćanje, dijareja ili povećanje krvnog pritiska, ubrzano disanje ili ubrzan srčani ritam.

Ukoliko žene uzimaju ovaj lek u trudnoći, postoji rizik da se kod novorođenčeta javi sindrom obustave.

Hiperalgezija

Hiperalgezija se može dijagnostikovati ukoliko se kod pacijenta na dugotrajnoj opioidnoj terapiji javi pojačan bol. Ovo se može kvalitativno i anatomski diferencirati od bola povezanog sa progresijom bolesti ili probojnog bola koji potiče od razvoja opioidne tolerancije. Bol povezan sa hiperalgezijom je više difuzan od ranije postojećeg bola i kvalitativno je manje definisan. Simptomi hiperalgezije se mogu povući nakon smanjenja doze opioida.

Kapsule treba progutati cele, ne smeju se žvakati ili drobiti.

Ukoliko dođe do zloupotrebe farmaceutskih oblika za peroralnu primenu parenteralnom primenom, mogu se očekivati ozbiljna neželjena dejstva kao što su lokalna nekroza tkiva, infekcija, plućni granulom, povećan rizik od nastanka endokarditisa i valvularno oštećenje srca koje može imati i smrtni ishod.

Istovremeno uzimanje alkohola i leka Codexy može povećati rizik od pojave neželjenih dejstava leka. Zbog toga, istovremenu primenu treba izbegavati.

Opoidi, kao što je oksikodon, mogu da utiču na hipotalamus-hipofiza-adrenalnu ili gonadalnu osovinu. Zabeležene promene obuhvataju povećanje koncentracije serumskog prolaktina, kao i smanjenje koncentracije kortizola i testosterona u plazmi. Zbog navedenih hormonskih promena mogu se javiti klinički simptomi.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Istovremena primena opioida sa sedativima kao što benzodiazepini ili slični lekovi, povećava rizik od sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti zbog aditivnog dejstva na depresiju CNS. Doza i dužina trajanja istovremene primene treba da je ograničena (videti odeljak 4.4).

Lekovi koji deluju na CNS uključuju, između ostalih: druge opioide, gabapentinoide kao što je pregabalin, anksiolitike, hipnotike i sedative (uključujući benzodiazepine), antipsihotike, antidepresive, fenotiazine, anestetike, miorelaksanse, antihipertenzive i alkohol.

Istovremena primena oksikodona sa serotoninskim agensima, kao što je selektivni inhibitor preuzimanja serotonina (SSRI) ili inhibitori preuzimanja serotonina i noradrenalina (SNRI) može izazvati serotoninsku toksičnost. Simptomi serotinske toksičnosti mogu uključivati promene mentalnog statusa (npr: agitacija, halucinacije, koma), nestabilnost autonomnog nervnog sistema (na primer: tahikardiju, promenljiv krvni pritisak, hipertermija), neuromuskularne abnormalnosti (npr. hiperrefleksija, gubitak koordinacije, rigidnost) i/ili gastrointestinalne simptome (npr. mučnina, povraćanje, dijareja). Oksikodon treba koristiti oprezno i možda će biti potrebno smanjiti dozu kod pacijenata koji koriste ove lekove.

Istovremena upotreba oksikodona i antiholinergika ili lekova sa antiholinergičkim dejstvom (triciklični antidepresivi, antihistaminici, antipsihotici, miorelaksansi, antiparkinsonici) može dovesti do intenziviranja antiholinergičkih neželjenih dejstava. Oksikodon treba koristiti oprezno i možda će biti potrebno smanjiti dozu kod pacijenata koji koriste ove lekove.

Poznato je da inhibitori MAO stupaju u interakciju sa opioidnim analgeticima. Inhibitori MAO izazivaju ekscitaciju ili depresiju CNS-a udruženu sa hipertenzivnom ili hipotenzivnom krizom (videti odeljak 4.4). Istovremenu primenu sa MAO inhibitorima ili primenu unutar dve nedelje od prekida njihove primene treba izbegavati.

Alkohol može potencirati farmakodinamsko dejstvo oksikodona; neophodno je izbegavanje konzumiranja alkohola tokom terapije lekom Codexy.

Oksikodon se primarno metaboliše posredstvom CYP3A4, uz učešće CYP2D6. Aktivnost ovih metaboličkih puteva može biti inhibirana ili indukovana istovremenom primenom različitih lekova ili hrane. Može biti potrebno prilagođavanje doze oksikodona.

Inhibitori CYP3A4 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 povećanje 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, dovodio je do povećanja PIK (površina ispod krive) peroralno primenjenog oksikodona. Prosečno, 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 u prve dve doze), povećao je PIK peroralno primenjenog oksikodona. Prosečno, PIK je bila 3,6 puta veća (u opsegu od 2,7 - 5,6).
- Telitromicin, inhibitor CYP3A4, primenjen peroralno u dozi od 800 mg tokom 4 dana, povećao je 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, povećao je PIK peroralno primenjenog oksikodona. Prosečno, PIK je bila približno 1,7 puta veća (u opsegu od 1,1 - 2,1).

Induktori CYP3A4, kao što su rifampicin, karbamazepin, fenitoin i kantarion, mogu indukovati metabolizam oksikodona i ubrzati njegov klirens, što može dovesti do sniženja koncentracije oksikodona 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, smanjivao je vrednost PIK peroralno primenjenog oksikodona. Prosečno, vrednost PIK je bila približno 50 % manja (u opsegu od 37% - 57%).
- Rifampicin, induktor CYP3A4, primenjen u dozi od 600 mg jednom dnevno tokom 7 dana, smanjivao je vrednost PIK peroralno primenjenog oksikodona. Prosečno, vrednost PIK je bila približno 86% manja.

Lekovi koji inhibiraju aktivnost CYP2D6, 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%, PIK za 13%, i poluvremena eliminacije za 14%. Takođe je primećeno i povećanje koncentracije noroksikodona (C_{max} za 50%, PIK za 85% i poluvremena eliminacije za 42%).

Farmakodinamsko dejstvo oksikodona se nije menjalo.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Lek Codexy ne treba primenjivati u periodu trudnoće i tokom porođaja.

Podaci o primeni oksikodona kod trudnica su ograničeni. Simptomi obustave mogu se primetiti kod novorođenčadi majki koje su redovno uzimale oksikodon što je moglo razviti zavisnost kod ploda.

Ukoliko je kod trudnice potrebna produžena primena opioida, pacijentkinju je potrebno posavetovati o postojanju rizika od pojave neonatalnog sindroma obustave i osigurati da odgovarajući tretman bude na raspolaganju.

Primena oksikodona tokom porođaja može uzrokovati depresiju disanja kod novorođenčeta; antidot za novorođenče treba da je na raspolaganju.

Dojenje

Oksikodon se može izlučiti u majčino mleko i može izazvati respiratornu depresiju novorođenčeta. Zbog toga oksikodon ne treba primenjivati kod dojlja.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Oksikodon može imati snažan uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Oksikodon može modifikovati reakciju pacijenta u različitom stepenu, zavisno od doze i individualne osetljivosti. Zbog toga pacijenti ne treba da voze ili rukuju mašinama ukoliko se kod njih javi reakcija.

Ovaj lek može da utiče na kognitivne funkcije i na sposobnost pacijenta da bezbedno upravlja vozilom. Pri propisivanju ovog leka, pacijentu treba saopštiti sledeće:

- Lek može da utiče na sposobnost upravljanja vozilom.
- Nemojte upravljati vozilom pre nego što saznate kako lek utiče na vas.
- Ukoliko u organizmu imate količinu leka veću od propisane ne treba da vozite, osim ukoliko:
 - o Vam je lek propisan za određeni medicinski ili dentalni problem
 - o Ste uzeli lek prema uputstvu lekara i informaciji priloženoj uz ovaj lek.

- Molimo, imajte na umu da je nebezbedno da vozite ukoliko se ne osećate sposobno zbog ovog leka (t.j. vaša sposobnost za vožnju je umanjena).

4.8. Neželjena dejstva

Neželjene reakcije koje se javljaju su karakteristične za pune opioidne agoniste. Mogu se razviti tolerancija i zavisnost (videti odeljak 4.4). Prevencija opstipacije se može postići pogodnim laksativom. Ako se javi mučnina i povraćanje, terapija oksikonom se može kombinovati sa antiemetikom.

Sve neželjene reakcije navedene su prema klasi (organskom sistemu) i učestalosti na sledeći način: veoma česte ($\geq 1/10$), česte ($\geq 1/100$, $<1/10$), povremene ($\geq 1/1000$, $<1/100$), retke ($\geq 1/10000$, $<1/1000$), veoma retke ($< 1/10000$), nepoznata učestalost (ne može se proceniti iz raspoloživih podataka).

MedDRA klasifikacija sistema organa	Veoma često	Često	Povremeno	Retko	Nepoznata učestalost
Poremećaji imunskog sistema			Preosetljivost,		Anafilaktička reakcija, Anafilaktoidna reakcija
Poremećaji metabolizma i ishrane		Smanjen apetit	Dehidratacija		
Psihijatrijski poremećaji		Anksioznost, stanje konfuzije, depresija, nesanica, nervoza, poremećaj mišljenja, neuobičajeni snovi	Agitiranost, poremećaj afekta, euforično raspoloženje, halucinacije, smanjen libido, dezorijentacija, promene raspoloženja, nemir, disforija		Agresivnost, Zavisnost od leka (videti odeljak 4.4)

Poremećaji nervnog sistema	Somnolencija, vrtoglavica, glavobolja	Tremor, letargija, sedacija	Amnezija, konvulzije, hipertoniya, hipoestezija, nevoljne mišićne kontrakcije, poremećaj govora, sinkopa, parestezije, disgeuzija, hipotoniya		Hiperalgizija, Sindrom apnee u snu
Poremećaji oka			Poremećaj vida, mioza		
Poremećaji uha i labirinta			Vertigo		
Kardiološki poremećaji			Palpitacije (u kontekstu sindroma obustave), supraventrikularna tahikardija		
Vaskularni poremećaji			Vazodilatacija, crvenilo lica	Hipotenzija, ortostatska hipotenzija	
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		Dispneja, bronhospazam, smanjen refleks kašlja	Respiratorna depresija, štucanje		
Gastrointestinalni poremećaji	Konstipacija, mučnina, povraćanje	Abdominalni bol, dijareja, suvoća usta, dispepsija	Disfagija, nadutost, podrigivanje, ileus, gastritis		Zubni karijes
Hepatobilijarni poremećaji			Povećane vrednosti enzima jetre, bilijarna kolika		Holestaza
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Pruritus	Osip, hiperhidroza	Suva koža, ekfolijativni dermatitis	Urtikarija	
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema			Retencija urina, uretralni spazam		
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki			Eretilna disfunkcija, hipogonadizam		<i>Amenoreja</i>

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		Astenija, malaksalost	Sindrom obustave, osećaj slabosti, edem, periferni edem, tolerancija na lek, žeđ, pireksija, jeza		Sindrom obustave 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 akutnog predoziranja oksikodonom su mioza, respiratorna depresija, hipotenzija i halucinacije. U teškim slučajevima mogu se javiti cirkulatorni kolaps i somnolencija koja se može produbiti u stupor ili komu, hipotonija, bradikardija, edem pluća.

Pacijente treba informisati o znacima i simptomima predoziranja i treba osigurati da porodica i prijatelji budu svesni ovih znaka i, ukoliko se pojave, potraže hitnu medicinsku pomoć.

Terapija predoziranja oksikodonom: primarno pažnju usmeriti na obezbeđivanje prohodnosti disajnih puteva pacijenta i uspostavljanju asistiranje ili kontrolisane ventilacije. Čisti opioidni antagonisti, poput naloksona, su specifični antidoti za simptome izazvane predoziranjem opioidima. Ako je neophodno, treba preduzeti i druge suportivne mere.

U slučaju teškog predoziranja, treba primeniti intravenski nalokson (0,4 do 2 mg kod odraslih i 0,01 mg/kg telesne mase kod dece) ako je pacijent u komi ili u slučaju respiratorne depresije. Ako nema odgovora, dozu treba ponavljati u intervalima od 2 minuta. Ako je potrebno ponavljanje doze onda treba započeti sa infuzijom od 60 % početne doze po satu. 10 mg rastvoreno u 50 mL rastvora dekstroze daće rastvor za infuziju koncentracije 200 mikrograma/mL koristeći i.v. pumpu (dozu prilagoditi kliničkom odgovoru). Infuzije nisu zamena za često 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 u potpunosti ne uspostavi spontano disanje. Nalokson je kompetitivni antagonist i velike doze (4 mg) mogu biti neophodne u slučajevima teškog trovanja pacijenta.

U slučajevima manje ozbiljnih predoziranja, treba primeniti 0,2 mg naloksona intravenski, a zatim 0,1 mg (u inkrementima) na svakih 2 minuta, ukoliko je neophodno.

Nalokson ne treba primenjivati ukoliko nema klinički značajne respiratorne ili cirkulatorne depresije kao posledice predoziranja oksikodonom. Kod osoba za koje je poznata fizička zavisnost od oksikodona ili se sumnja na nju, nalokson treba primeniti sa posebnim oprezom. U takvim slučajevima naglo ili potpuno povlačenje opioidnih efekata može prouzrokovati bol ili akutni sindrom obustave.

Dodatne/ostale mere:

- Treba razmotriti primenu aktivnog uglja (50 g za odrasle, 10-15 g za decu) ako je značajna količina uzeta u periodu od 1 sata, uz obezbeđivanje prohodnosti disajnih puteva.

- Treba razmotriti i lavažu želuca, jer to može biti korisna mera u uklanjanju neresorbovanog leka.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Analgetici; prirodni alkaloidi opijuma

ATC šifra: N02AA05

Oksikodon je pun opioidni agonist bez antagonističkih efekata. Ispoljava afinitet za *kapa*, *mi* i *delta* opioidne receptore u mozgu i kičmenoj moždini. Terapijski efekat je uglavnom analgetski, anksiolitički i sedativan.

Gastrointestinalni sistem

Opioidi mogu indukovati spazam *Oddi*-evog sfinktera.

Endokrini sistem

Videti odeljak 4.4.

Ostali farmakološki efekti

In vitro studije i studije 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 imunske efekte slično morfinu.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Iz formulacije sa trenutnim oslobađanjem, maksimalne koncentracije u plazmi se generalno postižu za oko 1 sat.

Distribucija

Nakon resorpcije, oksikodon se distribuira po čitavom organizmu. Približno 45% je vezano za proteine plazme.

Biotransformacija

Oksikodon se metaboliše u jetri posredstvom CYP3A4 i CYP2D6 do noroksikodona, oksimorfona i noroksimorfona koji potom podležu glukuronidaciji. Noroksikodon i noroksimorfon su glavni metaboliti u cirkulaciji. Noroksikodon je slab *mi* opioidni agonist. Noroksimorfon je snažan *mi* opioidni agonist, međutim, ne prolazi u značajnoj meri hemato-encefalnu barijeru. Oksimorfon je snažan *mi* opioidni agonist, ali je prisutan u veoma malim koncentracijama nakon primene oksikodona. Smatra se da ni jedan od ovih metabolita značajno ne doprinose analgetskom dejstvu oksikodona.

Eliminacija

Poluvreme eliminacije u plazmi iznosi približno 3,5 sati. Aktivan lek i njegovi metaboliti se izlučuju urinom.

Kada se vrši poređenje sa normalnim ispitanicima, pacijenti sa blagom do teškom hepatičkom disfunkcijom mogu imati veće koncentracije oksikodona i noroksikodona u plazmi i manje koncentracije oksimorfona. Može se javiti povećanje poluvremena eliminacije oksikodona, što može biti praćeno pojačanim efektima leka.

Kada se vrši poređenje sa normalnim ispitanicima, pacijenti sa blagom do teškom bubrežnom disfunkcijom mogu imati veće koncentracije oksikodona i njegovih metabolita u plazmi. Može se javiti povećanje poluvremena eliminacije oksikodona, što može biti praćeno pojačanim efektima leka.

5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka

Reproduktivna i razvojna toksičnost

Oksikodon nije imao uticaj na plodnost ili rani embrionalni razvoj kod mužjaka i ženki pacova pri dozama i do 8 mg/kg/dan. Takođe, oksikodon nije izazvao nikakve deformitete kod pacova u dozama i do 8 mg/kg/dan ili kod kunića u dozama i do 125 mg/kg/dan. Dozno-zavisna povećanja u razvojnim varijacijama (povećana učestalost javljanja dodatnog (27) presakralnog pršljana i dodatnog para rebara) uočene su kod kunića pri analizi podataka za individualne plodove. Međutim, kada su isti podaci analizirani za legla, umesto za individualne plodove, nije bilo dozno-zavisnih povećanja u razvojnim varijacijama, iako je učestalost javljanja dodatnog presakralnog pršljana ostala značajno veća u grupi 125 mg/kg/dan u poređenju sa kontrolnom grupom. Kako je doza bila povezana sa teškim farmakotoksičnim efektima kod skotnih životinja, fetalni nalazi mogu biti sekundarna posledica teške toksičnosti za majku.

U studijama prenatalnog i postnatalnog razvoja kod pacova, telesna masa i parametri unosa hrane kod majki bili su smanjeni kod primene doza ≥ 2 mg/kg/dan u poređenju sa kontrolnom grupom. Telesna masa je bila manja u F1 generaciji od majki pacova koje su primale 6 mg/kg/dan. Kod F1 mladunaca nije bilo efekata na fizičke, refleksološke ili senzorne razvojne parametre ili na bihejvioralne i reproduktivne indekse (NOEL (engl. *No Observed Adverse Effect Level*) za F1 mladunce je bio 2 mg/kg/dan bazirano na efektima na telesnu masu zapaženim pri 6 mg/kg/dan). Ni pri jednoj dozi u studiji nije bilo efekta na F2 generaciju.

Genotoksičnost

Rezultati *in vitro* i *in vivo* studija ukazuju da je rizik od genotoksičnosti oksikodona za ljude minimalan ili ne postoji pri sistemskim koncentracijama oksikodona koje se postižu pri terapijskoj primeni.

Oksikodon nije bio genotoksičan u testu mutagenosti na bakterijama ili u *in vivo* mikronukleusnom testu kod miševa. Pri koncentracijama većim od 25 mikrograma/mL, oksikodon je proizveo pozitivan odgovor u *in vitro* testu na mišjem limfomu u prisustvu S9 frakcije jetre pacova kao metaboličkog aktivatora. Sprovedena su dva *in vitro* testa hromozomskih aberacija sa humanim limfocitima. U prvom testu, oksikodon je bio negativan bez metaboličke aktivacije, ali je bio pozitivan sa S9 metaboličkom aktivacijom u 24. satu, ali ne i u drugim vremenskim tačkama ili u 48. satu nakon izlaganja. U drugom testu, oksikodon nije pokazao bilo kakvu klastogenost sa ili bez metaboličke aktivacije pri bilo kojoj koncentraciji ili u bilo kojoj vremenskoj tački.

Karcinogenost

Karcinogenost je procenjivana u dvogodišnjoj studiji oralne gavaže na *Sprague-Dawley* pacovima. Oksikodon nije povećao učestalost pojave tumora kod mužjaka i ženki pacova u dozama do 6 mg/kg/dan. Doze su bile ograničene opioidnim farmakološkim efektima oksikodona.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Sadržaj kapsule (Codexy; 5 mg, 10 mg, 20 mg; kapsule, tvrde):

- Celuloza, mikrokristalna;
- Magnezijum-stearat.

Telo i kapa kapsule:***Codexy, 5 mg, kapsule, tvrde:***

Kapa kapsule:

- Želatin;
- Voda, prečišćena;
- Natrijum-laurilsulfat;
- Gvožđe(III)-oksid, žuti (E172);
- Gvožđe(III)-oksid, crveni (E172);
- Titan-dioksid (E171);
- Indigotin (E132);

Telo kapsule:

- Želatin;
- Voda, prečišćena;
- Natrijum-laurilsulfat;
- Gvožđe(III)-oksid, žuti (E172);
- Gvožđe(III)-oksid, crveni (E172);
- Titan-dioksid (E171).

Codexy, 10 mg, kapsule, tvrde:

Kapa kapsule:

- Želatin;
- Voda, prečišćena;
- Natrijum-laurilsulfat;
- Gvožđe(III)-oksid, žuti (E172);
- Gvožđe(III)-oksid, crveni (E172);
- Titan-dioksid (E171);
- Indigotin (E132).

Telo kapsule:

- Želatin;
- Voda, prečišćena;
- Natrijum-laurilsulfat;
- Titan-dioksid (E171).

Codexy, 20 mg, kapsule, tvrde:

Kapa kapsule:

- Želatin;
- Voda, prečišćena;
- Natrijum-laurilsulfat;
- Gvožđe(III)-oksid, žuti (E172);
- Gvožđe(III)-oksid, crveni (E172);
- Titan-dioksid (E171);
- Indigotin (E132).

Telo kapsule:

- Želatin;
- Voda, prečišćena;
- Natrijum-laurilsulfat;
- Gvožđe(III)-oksid, crveni (E172);
- Titan-dioksid (E171).

Mastilo za štampanje (Codexy; 5 mg, 10 mg, 20 mg; kapsule, tvrde):

- Šelak;
- Alkohol, bezvodni;
- Izopropil-alkohol;
- Butil-alkohol;
- Propilenglikol;
- Amonijak, rastvor;
- Gvožđe(III)-oksid, crni (E172);
- Kalijum-hidroksid (za podešavanje pH vrednosti);
- Voda, prečišćena.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenjivo.

6.3. Rok upotrebe

2 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30 °C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je PVC/PVdC-AL blister u kome se nalazi 10 kapsula, tvrdih.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 3 blistera (ukupno 30 kapsula, tvrdih) 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; kapsule, tvrde; 5 mg (3x10 kapsula, tvrdih): 515-01-03225-20-003

Codexy; kapsule, tvrde; 10 mg (3x10 kapsula, tvrdih): 515-01-03226-20-001

Codexy; kapsule, tvrde; 20 mg (3x10 kapsula, tvrdih): 515-01-03228-20-001

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

Datum prve dozvole: 18.02.2016.

Datum obnove dozvole: 14.05.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Maj, 2021.