

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

§ ▲

Codexy® Combo, 5 mg/2,5 mg, tablete sa produženim oslobađanjem

§ ▲

Codexy® Combo, 10 mg/5 mg, tablete sa produženim oslobađanjem

§ ▲

Codexy® Combo, 20 mg/10 mg, tablete sa produženim oslobađanjem

§ ▲

Codexy® Combo, 40 mg/20 mg, tablete sa produženim oslobađanjem

INN: oksikodon/nalokson

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Codexy Combo, 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 2,5 mg nalokson-hidrohlorida (u vidu 2,73 mg nalokson-hidrohlrid, dihidrata što odgovara 2,25 mg naloksona).

Codexy Combo, 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 mg nalokson-hidrohlorida (u vidu 5,45 mg nalokson-hidrohlrid, dihidrata što odgovara 4,5 mg naloksona).

Codexy Combo, 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 mg nalokson-hidrohlorida (u vidu 10,9 mg nalokson-hidrohlrid, dihidrata što odgovara 9 mg naloksona).

Codexy Combo, 40 mg/20 mg, tablete sa produženim oslobađanjem

Jedna tableta sa produženim oslobađanjem sadrži 40 mg oksikodon-hidrohlorida (što odgovara 36 mg oksikodona) i 20 mg nalokson-hidrohlorida (u vidu 21,8 mg nalokson-hidrohlrid, dihidrata što odgovara 18 mg naloksona).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta sa produženim oslobađanjem.

Codexy Combo, 5 mg/2,5 mg, tablete sa produženim oslobađanjem

Bele, okrugle, bikonveksne tablete.

Codexy Combo, 10 mg/5 mg, tablete sa produženim oslobađanjem

Ružičaste, ovalne, bikonveksne film tablete, sa podeonom linijom sa obe strane. Tableta se može podeliti na jednake doze.

Codexy Combo, 20 mg/10 mg, tablete sa produženim oslobađanjem

Bele, ovalne, bikonveksna film tableta, sa podeonom linijom sa obe strane. Tableta se može podeliti na jednake doze.

Codexy Combo, 40 mg/20 mg, tablete sa produženim oslobađanjem
Ružičaste, ovalne, bikonveksne film tablete, sa podeonom linijom sa obe strane.
Tableta se može podeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Težak bol koji se može odgovarajuće lečiti samo opioidnim analgeticima.

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

Lek Codexy Combo je indikovano za primenu kod odraslih.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Analgezija

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

Doziranje treba prilagoditi prema intenzitetu bola i osetljivosti svakog pacijenta pojedinačno. Ako nije drugačije propisano, lek Codexy Combo treba primenjivati na sledeći način:

Odrasli

Uobičajena početna doza za pacijente koji nisu ranije uzimali opioidne analgetike (engl. *opioid naïve*) je 10 mg/5 mg oksikodon-hidrohlorida/nalokson-hidrohlorida na svakih 12 sati.

Dostupne su i manje jačine leka radi lakšeg titriranja doze na početku opioidne terapije kao i za individualno prilagođavanje doze.

Pacijenti koji su već primali opioide, terapiju mogu započeti većim dozama leka Codexy Combo, u zavisnosti od njihovog prethodnog iskustva sa primenom opioida.

Maksimalna dnevna doza leka Codexy Combo je 160 mg oksikodon-hidrohlorida i 80 mg nalokson-hidrohlorida. Maksimalna dnevna doza namenjena je za pacijente koji su ranije dobijali stabilnu dnevnu dozu leka Codexy Combo i kod kojih je potrebno povećati dozu. Posebnu pažnju treba posvetiti pacijentima sa oštećenjem funkcije bubrega i pacijentima sa blago oštećenom funkcijom jetre ako se razmatra povećanje doze. Kod pacijenata kojima su potrebne veće doze leka Codexy Combo treba razmotriti primenu 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 Codexy Combo i sa kasnijim prelaskom na drugi opioid, može se očekivati pogoršanje funkcije creva.

Nekim pacijentima koji uzimaju lek Codexy Combo prema uobičajenom rasporedu doziranja, za terapiju probijajućeg bola potrebni su analgetici sa trenutnim oslobađanjem kao „lek za brže oslobađanje simptoma“. Lek Codexy Combo je farmaceutski oblik sa produženim oslobađanjem pa zato nije namenjen za terapiju probijajućeg bola. Jedna doza „leka za brže oslobađanje simptoma“, za terapiju probijajućeg bola, odgovara približno jednoj šestini dnevne doze oksikodon-hidrohlorida. Ako je pacijentu potrebno više od dve doze „leka za brže oslobađanje simptoma“ na dan, to obično ukazuje da dozu leka Codexy Combo treba povećati. Ovo prilagođavanje treba sprovoditi na svakih 1-2 dana postepeno za po 5 mg/2,5 mg dva puta na dan ili,

ako je potrebno, 10 mg/5 mg oksikodon-hidrohlorida/nalokson-hidrohlorida dok se ne postigne stabilna doza. Cilj je da se za svakog pacijenta ustanovi specifična doza koju će dobijati dva puta na dan, koja će omogućiti da se održi odgovarajuća analgezija uz što manju primenu „leka za brže oslobađanje simptoma“ sve dok je terapija bola neophodna.

Lek Codexy Combo se uzima u utvrđenim doziranju dva puta na dan, prema fiksnom vremenskom rasporedu. Mada simetrična primena (jednaka doza ujutro i uveče) po fiksnom vremenskom rasporedu (na svakih 12 sati) odgovara većini pacijenta, neki pacijenti, u zavisnosti od individualnog tipa bola, mogu imati korist od asimetričnog doziranja prilagođenog njihovom tipu bola. Generalno, treba odabrati najmanju dozu kojom se postiže efektivna analgezija.

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

Za doze koje se ne mogu postići primenom ove jačine, dostupne su i druge jačine ovog leka.

Stariji pacijenti

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

Oštećenje funkcije jetre

Kliničko ispitivanje je pokazalo da su kod pacijenta sa oštećenom funkcijom jetre povećane koncentracije i 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 kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre još nije poznat. Potreban je oprez kada se lek Codexy Combo primenjuje kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 4.4). Primena leka Codexy Combo kod pacijenata sa umerenim i teškim oštećenjem funkcije jetre je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).

Oštećenje funkcije bubrega

Kliničko ispitivanje je pokazalo da su kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega povećane koncentracije i 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 lek Codexy Combo primenjuje kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 4.4).

Pedijatrijska populacija

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

Način primene

Za oralnu upotrebu.

Lek Codexy Combo se primenjuje po utvrđenom doziranju dva puta na dan, prema fiksnom vremenskom rasporedu.

Tablete sa produženim oslobađanjem se mogu uzimati sa hranom ili bez hrane sa dovoljnom količinom tečnosti.

Codexy Combo 5 mg/2,5 mg, tablete sa produženim oslobađanjem:

Tablete sa produženim oslobađanjem se moraju progutati cele i ne smeju se deliti, lomiti, žvakati ili drobiti.

Codexy Combo, 10 mg/5 mg, tablete sa produženim oslobađanjem:

Codexy Combo, 20 mg/10 mg, tablete sa produženim oslobađanjem:

Codexy Combo, 40 mg/20 mg, tablete sa produženim oslobađanjem:

Tablete sa produženim oslobađanjem se mogu podeliti na jednake doze, ali se ne smeju lomiti, žvakati ili drobiti.

Trajanje lečenja

Lek Codexy Combo se ne sme primenjivati duže nego što je to zaista neophodno. Ako priroda i težina bolesti zahtevaju dugotrajno lečenje bola, pacijenta treba pažljivo i redovno pratiti kako bi se utvrdilo da li postoji potreba za nastavkom terapije i u kojoj meri.

Analgezija

Kada pacijentu više nije potrebna terapija opioidima, savetuje se postepeno smanjivanje doze leka (videti odeljak 4.4).

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivne supstance ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Teška respiratorna depresija sa hipoksijom i/ili hiperkapnijom.
- Teška hronična opstruktivna bolest pluća.
- Plućno srce.
- Teška bronhijalna astma.
- Paralitički ileus koji nije izazvan opioidima.
- Umereno do teško oštećenje funkcije jetre.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Respiratorna depresija

Najveći rizik od prekomerne količine opioda je pojava respiratorne depresije.

Potreban je oprez kod primene leka Codexy Combo kod starijih ili nemoćnih pacijenta, kod pacijenata sa paralitičkim ileusom koji je posledica lečenja opioidima, kod pacijenata sa teško oštećenom funkcijom pluća, apnejom u snu, miksedemom, hipotireoidizmom, Adisonovom bolešću (insuficijencija kore nadbubrežne žlezde), psihozom izazvanom intoksikacijom, holeritijazom, hipertrofijom prostate, alkoholizmom, delirijum tremensom, pankreatitisom, hipotenzijom, hipertenzijom, postojećim kardiovaskularnim bolestima, povredom glave (zbog rizika od povećanog intrakranijalnog pritiska), epileptičnim poremećajem ili predispozicijom za konvulzije.

Preporučuje se oprez kod pacijenata koji uzimaju MAO-inhibitore ili depresore CNS.

Rizik od istovremene upotrebe sedativa kao što su benzodiazepini ili sličnih lekovi

Istovremena primena opioda uključujući oksikodon-hidrohlorid i sedativnih lekova kao što su benzodiazepini ili slični lekovi, može da dovede do sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti. Zbog ovih rizika, istovremeno propisivanje ovih sedativa treba da bude rezervisano za pacijente kod kojih nisu moguće druge terapijske opcije. Ukoliko se donese odluka da se lek Codexy Combo propiše istovremeno sa sedativima, treba koristiti najmanju efektivnu dozu a trajanje terapije treba da je što kraće.

Stanje pacijenta treba pažljivo pratiti zbog pojave znakova i simptoma respiratorne depresije i sedacije. S tim u vezi, preporučuje se da se pacijenti i njihovi negovatelji obaveste o mogućim rizicima pojave ovih simptoma (videti odeljak 4.5).

Oštećenje funkcije jetre ili bubrega

Oprez je takođe potreban kod primene leka Codexy Combo 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 terapija

Kod pacijenata koji su na dugotrajnoj terapiji opioidima, prelazak na lek Codexy Combo može na početku primene izazvati simptome obustave. Kod tih pacijenata će možda biti potrebna posebna pažnja. Lek Codexy Combo nije pogodan za lečenje simptoma obustave.

Tokom dugotrajne primene pacijent može razviti toleranciju na lek što će iziskivati veće doze za održavanje zadovoljavajućeg dejstva. Hronična primena leka Codexy Combo može izazvati razvoj fizičke zavisnosti. Simptomi obustave mogu se javiti posle naglog prekida terapije. Ako terapija lekom Codexy Combo više nije potrebna, preporučuje se postepeno smanjivanje dnevne doze kako bi se izbegla pojava simptoma obustave (videti odeljak 4.2).

Psihička zavisnost

Postoji mogućnost razvoja psihičke zavisnosti od opioidnih analgetika, uključujući lek Codexy Combo. Lek Codexy Combo je potrebno primenjivati sa posebnom pažnjom kod pacijenata sa istorijom zloupotrebe alkohola ili zloupotrebe lekova. Profil zloupotrebe samog oksikodona sličan je profilu zloupotrebe drugih jakih agonista opioida

Codexy Combo, 5 mg/2,5 mg, tablete sa produženim oslobađanjem:

Da bi se sačuvalo svojstvo produženog oslobađanja ovih tableta, tablete sa produženim oslobađanjem se moraju progutati cele i ne smeju se deliti, lomiti, žvakati ili drobiti. Deljenje, lomljenje, žvakanje ili drobljenje tableta sa produženim oslobađanjem pre gutanja dovodi do bržeg oslobađanja aktivnih supstanci i reapsorpcije potencijalno smrtonosne doze oksikodona (videti odeljak 4.9).

Codexy Combo, 10 mg/5 mg, tablete sa produženim oslobađanjem:

Codexy Combo, 20 mg/10 mg, tablete sa produženim oslobađanjem:

Codexy Combo, 40 mg/20 mg, tablete sa produženim oslobađanjem:

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

Pacijenti kod kojih se javila somnolencija i/ili epizoda iznenadnog uspavlivanja ne smeju da upravljaju vozilima ili rukuju mašinama. Takođe, može se razmotriti smanjenje doze ili prekid terapije. Zbog mogućih potencirajućih uticaja, pacijentima koji u kombinaciji sa lekom Codexy Combo uzimaju i druge lekove sa sedativnim dejstvom treba savetovati da budu oprezni (videti odeljke 4.5 i 4.7).

Alkohol

Potrebno je izbegavati istovremenu upotrebu alkohola i leka Codexy Combo jer alkohol može povećati neželjena dejstva oksikodona/naloksone.

Pedijatrijska populacija

Nisu sprovedene studije o bezbednosti i efikasnosti primene leka Codexy Combo kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina. Zato se ne preporučuje primena kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Kancer

Nema kliničkog iskustva kod pacijenata sa kancerom povezanim sa peritonealnom karcinomatozom ili pacijenata sa subokluzivnim sindromom u uznapredovalim fazama kancera digestivnog trakta i karlice. Zato se primena leka Codexy Combo ne preporučuje kod ove populacije.

Hirurške intervencije

Primena leka Codexy Combo se ne preporučuje pre hirurške intervencije ili u prvih 12-24 sata posle hirurške intervencije. U zavisnosti od tipa i obima operativnog zahvata, izabranoj metodi anestezije, drugim primenjenim lekovima i individualnom stanju pacijenata, tačno vreme za započinjanje terapije lekom Codexy Combo nakon hirurške intervencije zavisi od pažljive procene odnosa rizika i koristi kod svakog pojedinačnog pacijenta.

Zloupotreba

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

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

Zloupotreba supstanci tableta sa produženim oslobađanjem (posebno talka) primenjenih parenteralnim putem može izazvati lokalnu nekrozu tkiva i plućne granulome ili može da dovede do drugih ozbiljnih, potencijalno smrtnih neželjenih dejstava.

Dejstvo na endokrini sistem

Opioidi, kao što je oksikodon, mogu uticati na hipotalamo-hipofizno-nadbubrežnu ili gonadalnu osovinu. Neke promene koje se mogu videti uključuju povećanje koncentracija prolaktina u serumu i smanjenje koncentracija kortizola i testosterona u plazmi. Te hormonske promene mogu dovesti do pojave kliničkih simptoma.

Doping

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

Natrijum

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

Sedativni lekovi kao što su benzodiazepini ili slični lekovi

Istovremena primena opioida 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 centralni nervni sistem. Dozu i trajanje istovremene primene treba ograničiti (videti odeljak 4.4). Lekovi koji izazivaju depresiju centralnog nervnog sistema uključuju druge opioide, anksiolitike, hipnotike i sedative (uključujući benzodiazepine), antidepresive, antipsihotike, antihistaminike i antiemetike.

Alkohol može pojačati farmakodinamska dejstva leka Codexy Combo, 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 (engl. *International Normalized Ratio*, INR) .

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

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. Smanjenje doze leka Codexy Combo i zatim ponovna titracija mogu biti potrebni.

Induktori CYP3A4, kao što su rifampicin, karbamazepin, fenitoin i kantarion, mogu indukovati metabolizam oksikodona i povećati klirens 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 smanjiti klirens oksikodona i tako dovesti do povećanja koncentracije oksikodona u plazmi. Istovremena primena sa inhibitorima CYP2D6 ima zanemarivo dejstvo na eliminaciju oksikodona i ne utiče na farmakodinamska dejstva oksikodona.

In vitro studije metabolizma pokazale su da se ne očekuje pojava klinički značajnih interakcija između oksikodona i naloksona. Verovatnoća pojave klinički značajnih interakcija između paracetamola, acetilsalicilatne kiseline ili naltreksona i kombinacije oksikodona sa naloksonom u terapijskim koncentracijama je minimalna.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primeni leka Codexy Combo 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 izloženosti tokom trudnoće. Međutim sistemska izloženost žena naloksonu nakon primene leka Codexy Combo relativno je mala (videti odeljak 5.2).

I oksikodon i nalokson prolaze kroz placentu. Nisu sprovedene studije na životinjama sa kombinacijom oksikodona i naloksona (videti odeljak 5.3). Studije na životinjama u kojima su primenjivani samo oksikodon ili samo nalokson nisu pokazale teratogena ni embriotoksična dejstva.

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 Codexy Combo ne treba primenjivati tokom trudnoće, osim ako je korist veća od potencijalnog rizika za fetus.

Dojenje

Oksikodon-hidrohlid se izlučuje u majčino mleko. Merenja su pokazala da je odnos koncentracije u majčinom mleku i plazmi 3,4 : 1. Zato postoji mogućnost da oksikodon deluje na odojče. Nije poznato da li se nalokson-hidrohlid izlučuje u majčino mleko. Međutim, nakon primene leka Codexy Combo sistemske koncentracije naloksona su veoma smanjene (videti odeljak 5.2).

Rizik za odojče se ne može isključiti, posebno ako žena koja doji uzima višestruke doze leka Codexy Combo.

Dojenje treba prekinuti tokom terapije lekom Codexy Combo.

Plodnost

Nema podataka koji se odnose na plodnost.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Codexy Combo umereno utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. To je posebno izraženo na početku terapije lekom Codexy Combo, nakon povećanja doze ili promene leka i ako se lek Codexy Combo primenjuje istovremeno sa drugim depresorima CNS-a.

Pacijentima kod kojih je stabilizovana terapijska doza ne treba nužno ograničavati upravljanje vozilima ili rukovanje mašinama. Zato pacijenti treba da se konsultuju sa svojim lekarom o tome da li im je dozvoljeno ili nije upravljanje vozilima i rukovanje mašinama.

Pacijenti koji primenjuju lek Codexy Combo, i kod kojih se javle somnolencija i/ili iznenadne epizode spavanja obavezno treba upozoriti da ne smeju da upravljaju vozilima niti da se bave aktivnostima kod kojih smanjena budnost može njih ili druge osobe da izloži riziku od ozbiljnih povreda ili smrti (npr. rukovanje mašinama) sve dok se takve rekurentne epizode i somnolencija ne povuku (videti takođe i odeljke 4.4 i 4.5).

4.8. Neželjena dejstva

Neželjena dejstva prikazana su u nastavku u dva odeljka: terapija bola i aktivna supstanca oksikodon-hidrohlorid.

Sledeće učestalosti su korišćene prilikom procene neželjenih dejstava:

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	(ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)

U okviru svake grupe učestalosti neželjena dejstva su navedena u opadajućem redosledu prema ozbiljnosti.

Neželjena dejstva zabeležena prilikom terapije bola

MedDRA klasa sistema organa	Često	Povremeno	Retko	Nepoznato
Poremećaji imunskog sistema		Preosetljivost		
Poremećaji metabolizma i ishrane	Smanjen apetit do potpunog gubitka apetita			
Psihijatrijski poremećaji	Insomnija	Poremećaj mišljenja Anksioznost Konfuzija Depresija Smanjen libido Nervoza Nemir	Zavisnost od leka	Euforično raspoloženje Halucinacije Noćne more Agresija
Poremećaji nervnog sistema	Vrtoglavica Glavobolja Somnolencija	Konvulzije ¹ Poremećaj pažnje Disgeuzija Poremećaj govora Sinkopa Tremor Letargija		Parestezija Sedacija
Poremećaji oka		Oštećenje vida		
Poremećaji uha i lavirinta	Vertigo			
Kardiološki poremećaji		Angina pektoris ² Palpitacije	Tahikardija	
Vaskularni poremećaji	Naleti vrućine	Snižen krvni pritisak Povišen krvni pritisak		

Respiratorni torakalni i medijastinalni poremećaji		Dispneja Rinoreja Kašalj	Zevanje	Respiratorna depresija
Gastrointestinalni poremećaji	Bol u abdomenu Konstipacija Dijareja Suva usta Dispepsija Povraćanje Mučnina Flatulencija	Abdominalna distenzija	Promene na zubima	Podrigivanje
Hepatobilijarni poremećaji		Povećane vrednosti enzima jetre Žučne kolike		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Pruritus Reakcije kože Hiperhidroza			
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		Mišićni spazmi Mišićni trzaji Mijalgija		
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema		Neodložna potreba za mokrenjem		Retencija urina
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki				Eretilna disfunkcija
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Astenija Umor	Bol u grudnom košu Jeza Sindrom obustave Malaksalost Bol Periferni edem Žeđ		
Ispitivanja		Smanjenje telesne mase	Povećanje telesne mase	
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije		Povrede usled nezgoda		

¹posebno kod pacijenata sa epileptičnim poremećajem ili predispozicijom za konvulzije

²posebno kod pacijenata koji u anamnezi imaju bolest koronarnih arterija

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 i inhibirati refleks kašlja.

MedDRA klasa sistema organa	Često	Povremeno	Retko	Nepoznato
Infekcije i infestacije			Herpes simpleks	

Poremećaji imunskog sistema				Anafilaktičke reakcije
Poremećaji metabolizma i ishrane		Dehidracija	Povećan apetit	
Psihijatrijski poremećaji	Promene raspoloženja i ličnosti Smanjena aktivnost Psihomotorna hiperaktivnost	Agitacija Poremećaji percepcije (npr. derealizacija)		
Poremećaji nervnog sistema		Poremećaj koncentracije Migrena Hipertonija Nevoljne mišićne kontrakcije Hipoestezija Poremećaj koordinacije		Hiperalgzija
Poremećaji uha i labyrintha		Oštećenje sluha		
Vaskularni poremećaji		Vazodilatacija		
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		Disfonija		
Gastrointestinalni poremećaji	Štucanje	Disfagija Ileus Ulceracije u ustima Stomatitis	Melena Krvarenje iz desni	Karijes zuba
Hepatobilijarni poremećaji				Holestaza
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Suva koža	Urtikarija	
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Dizurija			
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki		Hipogonadizam		Amenoreja
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		Edem Tolerancija na lek		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 Codexy Combo se može manifestovati simptomima koji su rezultat bilo delovanja oksikodona (agonist opioidnih receptora) ili 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.

Terapija pedoziranja

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

Klinički simptomi koji ukazuju na predoziranje oksikodonom mogu se lečiti primenom antagonista opioida (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). Brzinu infuzije treba se prilagoditi prethodno primenjenim bolusnim dozama i kliničkom odgovoru pacijenata na terapiju.

Može se razmotriti i gastrična lavaža.

Za lečenje cirkulacionog šoka koji prati predoziranje po potrebi se sprovode suportivne mere (veštačka ventilacija, kiseonik, vazopresori i nadoknada tečnosti infuzijom). Kod srčanog zastoja ili aritmija ponekad je potrebna masaža srca ili defibrilacija. Po potrebi se sprovodi veštačka ventilacija. Potrebno je održavanje metabolizma tečnosti i elektrolita.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Analgetici; opioidi; prirodni alkaloidi opijuma

ATC šifra: N02AA55

Mehanizam delovanja

Oksikodon i nalokson imaju afinitet za kapa, 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 čist antagonist koji deluje na sve tipove opioidnih receptora.

Farmakodinamska dejstva

Zbog izraženog metabolizma prvog prolaska, bioraspoloživost naloksona nakon oralne primene iznosi < 3% pa je zato klinički značajno sistemsko dejstvo naloksona malo verovatno. 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

Za uticaje opioida na endokrini sistem pogledati odeljak 4.4.

Prekliničke studije pokazuju različita dejstva prirodnih opioida na komponente imunskog sistema. Klinički značaj ovih nalaza nije poznat. Nije poznato da li oksikodon, polusintetski opioid, ima slična dejstva na imunski sistem kao i prirodni opioidi.

Analgezija

U jednoj dvostruko slepoj studiji na paralelnim grupama u trajanju od 12 nedelja sprovedenoj na 322 pacijenta sa konstipacijom izazvanom terapijom opioidima. Pacijenti koji su lečeni kombinacijom oksikodon-hidrohlorid/nalokson-hidrohlorid imali su u proseku jedno dodatno potpuno spontano pražnjenje creva (bez primene laksativa) u poslednjoj nedelji terapije u poređenju sa pacijentima koji su nastavili da uzimaju slične doze oksikodon-hidrohlorida u vidu tableta sa produženim oslobađanjem ($p < 0,0001$). Primena laksativa tokom prve četiri nedelje terapije bila je značajno manja u grupi pacijenta koji su uzimali kombinaciju oksikodon-nalokson u odnosu na grupu koja je dobijala monoterapiju oksikodonom (31% u odnosu na 55%, $p < 0,0001$). Slične rezultate pokazala je i studija na 265 pacijenta bez maligne bolesti u kojoj su poređene dnevne doze oksikodon-hidrohlorida/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. Prosečno 45% se vezuje za proteine plazme. Oksikodon prolazi kroz placentu i može se naći u majčinom mleku.

Biotransformacija

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

Eliminacija

Oksikodon i njegovi metaboliti se izlučuju u urinu i fecesu.

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 u majčino mleko.

Biotransformacija i eliminacija

Poluvreme eliminacije iz plazme nakon parenteralne primene iznosi približno jedan sat. Trajanje dejstva zavisi od doze i načina primene. Intramuskularna injekcija ima dugotrajnije dejstvo u odnosu na intravenske doze. Nalokson se metaboliše u jetri i izlučuje u urinu. Glavni metaboliti su nalokson glukuronid, 6 β (beta)-naloksol i njegov glukuronid.

Kombinacija oksikodon-hidrohlorid/nalokson-hidrohlorid

Odnos farmakokinetike/farmakodinamike leka

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 Codexy Combo su međusobno zamenljive.

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

Generalno, nakon uzimanja doručka sa puno masti, bioraspoloživost i maksimalne koncentracije oksikodona u plazmi (C_{max}) povećale su se u proseku za 16%, odnosno 30% u poređenju sa koncentracijama koje su izmerene 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 *in vitro* pokazala su da je pojava klinički značajnih interakcija koje bi uključivale oksikodon/nalokson malo verovatna.

Stariji pacijenti

Oksikodon

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

Nalokson

Kod starijih pacijenata je PIK_{τ} naloksona u proseku bila povećana na 182% (90% C.I.: 123, 270) u odnosu na vrednost izmerenu kod mlađih dobrovoljaca. C_{max} naloksona u proseku je povećana na 173% (90% C.I.: 107, 280). C_{min} naloksona u proseku je povećana na 317% (90% C.I.: 142, 708).

Nalokson-3-glukuronid

Kod starijih pacijenata je PIK_{τ} nalokson-3-glukuronida u proseku povećana na 128% (90% C.I.: 113, 147) u odnosu na vrednost izmerenu kod mlađih dobrovoljaca. C_{max} nalokson-3-glukuronida u proseku je povećana na 127% (90% C.I.: 112, 144). C_{min} nalokson-3-glukuronida u proseku je povećana na 125% (90% C.I.: 105, 148).

Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre

Oksikodon

U poređenju sa zdravim dobrovoljcima, kod ispitanika sa blago, umereno, odnosno teško oštećenom funkcijom 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 blago, umereno, odnosno teško oštećenom funkcijom jetre $t_{1/2Z}$ oksikodona u proseku je 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_{τ} naloksona je u proseku povećana 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 povećana 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 poređenje bioraspoloživosti za nalokson zasniva na vrednostima $PIK\tau$.

Nalokson-3-glukuronid

U poređenju sa zdravim dobrovoljcima, kod ispitanika sa blagim, umerenim, odnosno teškim oštećenjem funkcije jetre vrednost PIK_{INF} nalokson-3-glukuronid u proseku je bila povećana 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 povećana na 141% (90% C.I.: 100, 197), 118% (90% C.I.: 84, 166), odnosno smanjena 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 funkcije jetre $t_{1/2Z}$ nalokson-3-glukuronida u proseku je povećano na 117% (90% C.I.: 72, 161), smanjeno na 77% (90% C.I.: 32, 121), odnosno smanjeno 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 bilo povećano na 149%, 123%, odnosno 142%.

Nalokson

U poređenju sa zdravim dobrovoljcima, kod ispitanika sa blagim, umerenim, odnosno teškim oštećenjem funkcije bubrega vrednost $PIK\tau$ naloksona u proseku je 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. Zato su poređenja bioraspoloživosti zasnovana na vrednostima $PIK\tau$. Na ove odnose je možda uticalo to što nije bilo moguće u potpunosti okarakterisati profile naloksona u plazmi zdravih dobrovoljaca.

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 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 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 funkcije bubrega u odnosu na zdrave dobrovoljce. 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 Codexy Combo se ne smeju lomiti, drobiti ili žvakati jer to može izazvati ubrzano oslobađanje aktivnih supstanci. Dodatno, nalokson se sporije izlučuje iz organizma ako se primeni intranazalno. Zbog ta dva svojstva, zloupotreba leka Codexy Combo neće imati željeno dejstvo. Kod pacova zavisnih od oksikodona intravenska primena oksikodon-hidrohlorida/ nalokson-hidrohlorida u odnosu 2:1 izazvala je pojavu simptoma obustave.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Nema podataka iz studija reproduktivne toksičnosti kombinacije oksikodona i naloksona. Studije koje su sprovedene sa svakom aktivnom supstancom pojedinačno pokazale su da oksikodon u dozama do 8 mg/kg telesne mase ne utiče na fertilitet i rani embrionalni razvoj kod mužjaka i ženki pacova i ne izaziva malformacije kod pacova u dozama do 8 mg/kg ni kod kunića u dozama do 125 mg/kg telesne mase. Međutim, kada su pojedinačni fetusi kunića korišćeni u statističkoj proceni, uočen je povećan broj razvojnih varijacija koje su bile u vezi sa dozom (povećana incidenca 27. presakralnog pršljena i dodatnih parova rebara). Kada su ti parametri statistički procenjivani kod mladunaca, bila je povećana samo incidenca 27. presakralnog pršljena, i to samo u grupi koja je dobijala 125 mg/kg oksikodona, dozu koja izaziva teške farmakotoksične uticaje kod gravidnih ženki. U studiji prenatalnog i postnatalnog razvoja pacova generacije F1, telesna masa bila je manja pri dozi od 6 mg/kg/dan u odnosu na telesnu masu kontrolne grupe pri dozama koje izazivaju smanjenje telesne mase majke i smanjen unos hrane (NOAEL 2 mg/kg telesne mase). Nisu utvrđena dejstva na parametre fizičkog, refleksološkog i senzornog razvoja, niti na pokazatelje povezane sa ponašanjem i razmnožavanjem. Standardne studije reproduktivne toksičnosti oralno primenjenog naloksona pokazale su da velike oralne doze naloksona nisu imale teratogena i/ili embriotoksična, odnosno fetotoksična dejstva i da nisu uticale na perinatalni/postnatalni razvoj. Nalokson primenjen u veoma velikim dozama (800 mg/kg/dan) je uzrokovao povećanu smrtnost mladunčadi neposredno nakon postpartalnog perioda u dozama koje izazivaju i značajano toksično dejstvo kod ženki pacova (npr. gubitak telesne mase, konvulzije). Međutim, kod preživelih mladunaca nije zabeležen nikakav uticaj na razvoj i ponašanje.

Nisu sprovedena dugotrajne studije karcinogenosti kombinacije oksikodona i naloksona ili oksikodona primenjenog samostalno. Za nalokson u dozama do 100 mg/kg/dan sprovedena je studija karcinogenosti kod pacova u trajanju od 24 meseca. Rezultati su pokazali da nalokson nema karcinogeno dejstvo u tim uslovima.

Oksikodon i nalokson, kao pojedinačne aktivne supstance, pokazali su klastogeni potencijal u *in vitro* testovima. Slična dejstva nisu uočena u *in vivo* uslovima, čak ni pri primeni toksičnih doza. Rezultati pokazuju 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

Jezgro tablete:

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

Omotač tablete:

Codexy Combo, 5 mg/2,5 mg, tablete sa produženim oslobađanjem

Opadry® II White, *sastav:*

Polivinilalkohol;
Titan-dioksid (E171);
Makrogol 3350;
Talk.

Codexy Combo, 10 mg/5 mg, tablete sa produženim oslobađanjem

Opadry® II Red, *sastav:*

Polivinilalkohol ;
Titan-dioksid (E171);
Makrogol 3350;

Talk;
Gvožđe-(III)-oksid, crveni (E172).

Codexy Combo, 20 mg/10 mg, tablete sa produženim oslobađanjem

Opadry® II White, *sastav:*

Polivinilalkohol;
Titan-dioksid (E171) ;
Makrogol 3350;
Talk.

Codexy Combo, 40 mg/20 mg, tablete sa produženim oslobađanjem

Opadry® II Red, *sastav:*

Polivinilalkohol;
Titan-dioksid (E171) ;
Makrogol 3350;
Talk;
Gvožđe-(III)-oksid, crveni (E172).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo

6.3. Rok upotrebe

3 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25 °C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Codexy Combo, 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 foil ensuring child-resistance*).

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.

Codexy Combo, 10 mg/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 foil ensuring child-resistance*).

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.

Codexy Combo, 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 foil ensuring child-resistance*).

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

Codexy Combo, 40 mg/20 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 foil ensuring child-resistance*).

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.

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

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

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

Codexy Combo, 5 mg/2,5 mg, tablete sa produženim oslobađanjem: 515-01-04848-18-001

Codexy Combo, 10 mg/5 mg, tablete sa produženim oslobađanjem: 515-01-04849-18-001

Codexy Combo, 20 mg/10 mg, tablete sa produženim oslobađanjem: 515-01-04850-18-001

Codexy Combo, 40 mg/20 mg, tablete sa produženim oslobađanjem: 515-01-04851-18-001

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

Datum prve dozvole: 04.03.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Mart, 2021.