

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Codilek Combo 5 mg/2,5 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
Codilek Combo 10 mg/5 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
Codilek Combo 20 mg/10 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
Codilek Combo 30 mg/15 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
Codilek Combo 40 mg/20 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

5 mg/2,5 mg

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 5 mg oksikodonijevega klorida (kar ustreza 4,5 mg oksikodona) in 2,5 mg naloksonijevega klorida (v obliki 2,74 mg naloksonijevega klorida dihidrata, kar ustreza 2,25 mg naloksona).

10 mg/5 mg

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 10 mg oksikodonijevega klorida (kar ustreza 9 mg oksikodona) in 5 mg naloksonijevega klorida (v obliki 5,45 mg naloksonijevega klorida dihidrata, kar ustreza 4,5 mg naloksona).

20 mg/10 mg

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 20 mg oksikodonijevega klorida (kar ustreza 18 mg oksikodona) in 10 mg naloksonijevega klorida (v obliki 10,9 mg naloksonijevega klorida dihidrata, kar ustreza 9 mg naloksona).

30 mg/15 mg

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 30 mg oksikodonijevega klorida (kar ustreza 27 mg oksikodona) in 15 mg naloksonijevega klorida (v obliki 16,35 mg naloksonijevega klorida dihidrata, kar ustreza 13,5 mg naloksona).

40 mg/20 mg

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 40 mg oksikodonijevega klorida (kar ustreza 36 mg oksikodona) in 20 mg naloksonijevega klorida (v obliki 21,8 mg naloksonijevega klorida dihidrata, kar ustreza 18 mg naloksona).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta s podaljšanim sproščanjem

5 mg/2,5 mg

Bele, okrogle, bikonveksne tablete s podaljšanim sproščanjem premera 4,7 mm in višine 2,9–3,9 mm.

10 mg/5 mg

Rožnate, podolgovate, bikonveksne tablete s podaljšanim sproščanjem z razdelilno zarezo na obeh straneh, dolžine 10,2 mm, širine 4,7 mm in višine 3,0–4,0 mm. Tablete se lahko delijo na enake odmerke.

20 mg/10 mg

Bele, podolgovate, bikonveksne tablete s podaljšanim sproščanjem z razdelilno zarezo na obeh straneh, dolžine 11,2 mm, širine 5,2 mm in višine 3,3–4,3 mm. Tablete se lahko delijo na enake odmerke.

30 mg/15 mg

Rumene, podolgovate, bikonveksne tablete s podaljšanim sproščanjem z razdelilno zarezo na obeh straneh, dolžine 12,2 mm, širine 5,7 mm in višine 3,3–4,3 mm. Tablete se lahko delijo na enake odmerke.

40 mg/20 mg

Rožnate, podolgovate, bikonveksne tablete s podaljšanim sproščanjem z razdelilno zarezo na obeh straneh, dolžine 14,2 mm, širine 6,7 mm in višine 3,6–4,6 mm. Tablete se lahko delijo na enake odmerke.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Huda bolečina, ki jo je mogoče ustrezno nadzorovati samo z opioidnimi analgetiki.

Dodan opioidni antagonist nalokson preprečuje z opioidi povzročeno zaprtje, tako da blokira vezavo oksikodona na lokalne opioidne receptorje v črevesju.

Zdravilo Codilek Combo je indicirano pri odraslih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Analgetični učinek zdravila Codilek Combo ustreza učinku farmacevtskih oblik s podaljšanim sproščanjem, ki vsebujejo oksikodonijev klorid.

Odmerjanje moramo prilagoditi glede na intenzivnost bolečine in občutljivost posameznega bolnika. Če ni predpisano drugače, je odmerjanje zdravila Codilek Combo naslednje:

Odrasli

Običajni začetni odmerek za bolnike, ki opioidov še niso prejeli, je 10 mg/5 mg oksikodonijevega klorida/naloksonijevega klorida vsakih 12 ur.

Bolniki, ki opioide že jemljejo, lahko zdravljenje z zdravilom Codilek Combo glede na predhodne izkušnje z opioidi začnejo z večjimi odmerki.

Zdravilo Codilek Combo 5 mg/2,5 mg je namenjeno titriranju odmerka, ko uvajamo zdravljenje z opioidi in za prilagoditev odmerka posameznemu bolniku.

Največji dnevni odmerek zdravila Codilek Combo je 160 mg oksikodonijevega klorida in 80 mg naloksonijevega klorida. Največji dnevni odmerek je namenjen bolnikom, ki so prej vzdrževali stabilen dnevni odmerek in ki potrebujejo povečan odmerek. Če odmerek povečamo, je treba posebno pozornost

nameniti bolnikom z zmanjšanim delovanjem ledvic in bolnikom z blago okvaro jeter. Bolnikom, ki potrebujejo večje odmerke, lahko sočasno dodamo dodatni odmerek oksikodonijevega klorida s podaljšanim sproščanjem. Pri tem moramo upoštevati največji dnevni odmerek 400 mg oksikodonijevega klorida s podaljšanim sproščanjem. Pri dodatnem odmerjanju oksikodonijevega klorida se lahko zmanjša ugoden vpliv naloksonijevega klorida na delovanje črevesja.

Po dokončni prekinitvi zdravljenja z oksikodonom/naloksonom, ki ji sledi prehod na drug opioid, lahko pričakujemo poslabšanje delovanja črevesja.

Nekateri bolniki, ki zdravilo Codilek Combo jemljejo v skladu z običajnim režimom zdravljenja, potrebujejo za zdravljenje prebijajoče bolečine "rešilne" odmerke analgetikov s takojšnjim sproščanjem. Zdravilo Codilek Combo je formulacija s podaljšanim sproščanjem in zato ni namenjeno zdravljenju prebijajoče bolečine. Za zdravljenje prebijajoče bolečine mora enkratni "rešilni" odmerek ustrezati približno eni šestini dnevnega odmerka oksikodonijevega klorida. Če bolnik potrebuje več kot dva "rešilna" odmerka na dan, to običajno pomeni, da je treba odmerek zdravila Codilek Combo s podaljšanim sproščanjem povečati. Prilagoditev odmerka moramo izvajati postopoma, vsaka 1-2 dni v korakih po 5 mg/2,5 mg dvakrat na dan ali, kjer je potrebno, 10 mg/5 mg, dokler ne dosežemo stabilnega odmerka. Cilj prilagoditve je doseči bolniku ustrezno odmerjanje dvakrat na dan, ki bo vzdrževalo primeren protibolečinski učinek, ter v obdobju, ko bolnik potrebuje protibolečinsko zdravljenje, omogočilo čim manjšo uporabo "rešilnih" odmerkov.

Zdravilo Codilek Combo bolnik jemlje po določenem režimu odmerjanja dvakrat na dan v skladu z vnaprej določenim urnikom. Čeprav je simetrično odmerjanje (enak odmerek zjutraj in zvečer) po vnaprej določenem urniku (na 12 ur) primerno za večino bolnikov, pa je včasih glede na individualno bolečinsko stanje pri nekaterih bolnikih lahko koristno, da se zdravilo odmeri asimetrično v skladu z bolnikovim vzorcem bolečine. Na splošno velja, da moramo izbrati najmanjši odmerek, ki je še učinkovit.

Pri zdravljenju bolečine, ki ni posledica maligne bolezni, običajno zadostujejo dnevni odmerki do 40 mg/20 mg oksikodonijevega klorida/naloksonijevega klorida, včasih pa so potrebni tudi večji odmerki.

Za odmerke, ki niso mogoči/praktični pri tej jakosti, so na voljo druge jakosti tega zdravila.

Starejši bolniki

Kot pri mlajših odraslih je tudi pri tej skupini bolnikov odmerek treba prilagoditi glede na intenzivnost bolečine in občutljivost posameznega bolnika.

Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter

Klinično preskušanje je pokazalo, da se pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter povečata koncentraciji oksikodona in naloksona v plazmi. Povečanje je bilo večje pri naloksonu, kot pri oksikodonu (glejte poglavje 5.2). Klinični pomen razmeroma velike izpostavljenosti naloksonu pri bolnikih z okvaro jeter še ni znan. Pri dajanju zdravila Codilek Combo bolnikom z blago okvaro jeter je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih z zmerno in hudo okvaro jeter je uporaba zdravila Codilek Combo kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic

Klinično preskušanje je pokazalo, da se pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic koncentraciji oksikodona in naloksona v plazmi povečata (glejte poglavje 5.2). Povečanje je bilo večje pri naloksonu, kot pri oksikodonu. Klinični pomen razmeroma velike izpostavljenosti naloksonu pri bolnikih z okvaro

ledvic še ni znan. Pri dajanju oksikodona/naloksone bolnikom z okvaro ledvic je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Codilek Combo pri otrocih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Trajanje uporabe

Zdravila Codilek Combo se ne sme uporabljati dlje, kot je nujno potrebno. Če je glede na vrsto in resnost bolezni potrebno dolgotrajno zdravljenje, je potrebno skrbno in redno spremljanje, da se ugotovi, ali in v kakšni meri je potrebno nadaljnje zdravljenje.

Če bolnik opioidnega zdravljenja ne potrebuje več, je priporočeno odmerke zmanjševati postopoma (glejte poglavje 4.4).

Način uporabe

Peroralna uporaba.

Določen odmerek zdravila Codilek Combo se jemlje dvakrat na dan v skladu z vnaprej določenim urnikom.

Tablete s podaljšanim sproščanjem se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

5 mg/2,5 mg

Tablete s podaljšanim sproščanjem zdravila Codilek Combo mora bolnik pogoltniti cele z zadostno količino tekočine in jih ne sme deliti, lomiti, žvečiti ali drobiti (glejte poglavje 4.4).

10 mg/5 mg; 20 mg/10 mg; 30 mg/15 mg; 40 mg/20 mg

Tablete se lahko delijo na enake odmerke. Tablete zdravila Codilek Combo je treba pogoltniti z zadostno količino tekočine. Ne sme se jih lomiti, žvečiti ali drobiti (glejte poglavje 4.4).

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- huda depresija dihanja s hipoksijo in/ali hiperkapnijo
- huda kronična obstruktivna pljučna bolezen
- pljučno srce (“*cor pulmonale*”)
- huda bronhialna astma
- paralitični ileus, ki ni posledica zdravljenja z opioidi
- zmerne do hude okvare jeter

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Depresija dihanja

Največje tveganje pri presežku opioidov je depresija dihanja. Posebno previdni moramo biti pri dajanju oksikodona/naloksone starejšim ali slabotnim bolnikom, bolnikom s paralitičnim ileusom, ki je posledica zdravljenja z opioidi, bolnikom, ki imajo hudo okvaro delovanja pljuč, bolnikom z apnejo med spanjem, miksedem, hipotiroizem, Addisonovo bolezen (nezadostno delovanje nadledvičnih žlez), toksično psihozo, holelitiazio, hipertrofijo prostate, alkoholizem, delirium tremens, pankreatitis, hipotenzijo, hipertenzijo, že obstoječe srčno-žilne bolezni, poškodbo glave (zaradi tveganja povišanega

intrakranialnega tlaka), epileptične motnje ali nagnjenost h konvulzijam. Pri bolnikih, ki jemljejo zaviralce MAO ali zaviralce centralnega živčnega sistema (CŽS) je potrebna previdnost.

S spanjem povezane motnje dihanja

Opioidi lahko povzročijo s spanjem povezane motnje dihanja, vključno s centralno spalno apnejo (CSA – central sleep apnoea) in s spanjem povezano hipoksemijo. Uporaba opioidov poveča tveganje za CSA v odvisnosti od odmerka. Pri bolnikih, pri katerih se pojavi CSA, je treba razmisliti o zmanjšanju celokupnega odmerka opioidov.

Tveganje zaradi sočasne uporabe sedativov, kot so benzodiazepini ali sorodna zdravila

Sočasna uporaba oksikodona/naloksona in sedativov kot so benzodiazepini ali sorodna zdravila, lahko povzroči sedacijo, respiratorno depresijo, komo in smrt. Zaradi teh tveganj je sočasno predpisovanje sedativov mogoče le pri bolnikih, pri katerih druge možnosti zdravljenja niso sprejemljive. Pri odločitvi za sočasno predpisovanje sedativov in oksikodona/naloksona je treba uporabiti najnižji učinkoviti odmerek, trajanje zdravljenja pa mora biti čim krajše.

Bolnike je treba pozorno spremljati glede znakov in simptomov depresije dihanja in sedacije. Bolnikom in njihovim negovalcem je potrebno svetovati, da se zavedajo teh simptomov (glejte poglavje 4.5).

Jetrna ali ledvična okvara

Pri dajanju oksikodona/naloksona bolnikom z blago okvaro jeter ali ledvic moramo biti previdni. Skrbno zdravniško spremljanje je potrebno zlasti pri bolnikih s hudo okvaro ledvic.

Driska

Driska je lahko ena od možnih posledic zdravljenja z naloksonom.

Dolgotrajno zdravljenje

Pri bolnikih, ki se dolgotrajno zdravijo z opiodi, lahko prehod na oksikodon/nalokson na začetku sproži pojav odtegnitvenih simptomov. Taki bolniki bodo morda potrebovali posebno pozornost.

Zdravilo Codilek Combo ni primerno za zdravljenje odtegnitvenih simptomov.

Med dolgotrajnim jemanjem se lahko pri bolniku razvije toleranca na zdravilo, zato bo morda za vzdrževanje želenega učinka treba povečati odmerek. Kronično jemanje oksikodona/naloksona lahko povzroči telesno odvisnost. Nenadna prekinitev zdravljenja lahko povzroči odtegnitvene simptome. Če zdravljenje z oksikodonom/naloksonom ni več potrebno, je priporočeno dnevni odmerek zmanjševati postopno; na ta način preprečimo pojav odtegnitvenega sindroma (glejte poglavje 4.2).

Psihična odvisnost (zasvojenost)

Uporaba opioidnih analgetikov, kamor sodi tudi oksikodon/nalokson, lahko povzroči razvoj psihične odvisnosti (zasvojenosti). Oksikodon/nalokson moramo še posebej previdno uporabljati pri bolnikih, ki imajo v anamnezi zlorabo alkohola, zdravil in drog. Profil zlorabe je pri samem oksikodonu podoben drugim močnim opioidnim agonistom.

5 mg/2,5 mg

Da tabletam ohranimo lastnost podaljšanega sproščanja, jih je treba jemati cele in se jih ne sme lomiti, žvečiti ali drobiti. Lomljenje, žvečenje ali drobljenje tablet s podaljšanim sproščanjem pred zaužitjem povzroči hitrejše sproščanje učinkovin in absorpcijo potencialno smrtnega odmerka oksikodona (glejte poglavje 4.9).

10 mg/5 mg; 20 mg/10 mg; 30 mg/15 mg; 40 mg/20 mg

Tablete se lahko delijo na enake odmerke. Vendar pa se za ohranitev učinka podaljšanega sproščanja učinkovin iz tablet, tablet ne sme nadalje lomiti, žvečiti ali drobiti. Lomljenje, žvečenje ali drobljenje tablet s podaljšanim sproščanjem povzroči hitrejše sproščanje učinkovin in absorpcijo potencialno smrtnega odmerka oksikodona (glejte poglavje 4.9).

Prazen matriks tablete s podaljšanim sproščanjem lahko opazimo v blatu.

Bolniki, ki občutijo zaspanost in/ali epizodo nenadnega nastopa spanja, ne smejo voziti ali upravljati s stroji. Morda bo potrebno tudi zmanjšanje odmerka ali prenehanje zdravljenja. Zaradi morebitnih aditivnih učinkov se priporoča previdnost, kadar bolniki v kombinaciji z oksikodonom/naloksonom jemljejo druga sedativna zdravila (glejte poglavji 4.5 in 4.7).

Alkohol

Sočasna uporaba alkohola in zdravila Codilek Combo lahko okrepi neželene učinke zdravila Codilek Combo; sočasni uporabi se je treba izogibati.

Pediatrična populacija

Študije o varnosti in učinkovitosti oksikodona/naloksona pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, niso bile izvedene. Zato njegova uporaba pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ni priporočena.

Rak

Pri bolnikih z rakom, povezanim s karcinomo peritoneja, ali subokluzivnim sindromom pri napredovalih stadijih raka na prebavilih ali medenici ni kliničnih izkušenj. Zato uporaba oksikodona/naloksona pri tej populaciji ni priporočena.

Kirurški poseg

Uporaba oksikodona/naloksona se ne priporoča za predoperativno uporabo ali v prvih 12–24 urah po operativnem posegu. Glede na vrsto in obseg operativnega posega, izbrani postopek anestezije, drugo sočasno zdravljenje in telesno kondicijo posameznega bolnika, se čas za začetek po-operativnega zdravljenja z oksikodonom/naloksonom za vsakega bolnika posebej določi na osnovi natančne ocene razmerja med tveganjem in koristjo zdravljenja.

Zloraba

Osebam, zasvojenim z mamili, zlorabo zdravila Codilek Combo odločno odsvetujemo.

Če oksikodon/nalokson po parenteralni, intranazalni ali peroralni poti zlorablja osebe, odvisne od agonistov opioidov, npr. heroina, morfina ali metadona, predvidoma povzročajo močno izražene odtegnitvene simptome – zaradi značilnega antagonističnega delovanja naloksona na opioidne receptorje – ali okrepi že obstoječe (glejte poglavje 4.9).

Te tablete so namenjene le za peroralno uporabo. Zloraba tablet s podaljšanim sproščanjem za parenteralno injiciranje lahko zaradi določenih sestavin tablet (zlasti smukca) povzroči lokalno nekrozo tkiva in pljučni granulom ali privede do drugih hudih, potencialno smrtnih neželenih učinkov.

Endokrini sistem

Opioidi, kot je oksikodon, lahko vplivajo na hipotalamus-hipofizno-adrenalno ali -gonadalno os. Nekatere spremembe, ki jih lahko opazimo, vključujejo zvišanje ravni serumskega prolaktina in znižanje ravni plazemskega kortizola in testosterona. Te hormonske spremembe so lahko vzrok za klinične simptome.

Zdravilo Codilek Combo vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) v eni tableti s podaljšanim sproščanjem, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sedativna zdravila, kot so benzodiazepini ali sorodna zdravila:

Sočasna uporaba opioidov in sedativov, kot so benzodiazepini ali sorodna zdravila, povečuje tveganje za sedacijo, respiratorno depresijo, koma in smrt zaradi dodatnega depresivnega učinka na CZS. Odmerek in trajanje sočasne uporabe morata biti omejena (glejte poglavje 4.4).

Učinkovine, ki zavirajo CZS, vključujejo: druge opioide, gabapentinoide kot je pregabalin, anksiolitike, hipnotike, sedative (vključno z benzodiazepini), antidepresive, antipsihotike, antihistaminike in antiemetike in nekatere druge.

Alkohol lahko poveča farmakodinamične učinke zdravila Codilek Combo; sočasni uporabi se je treba izogibati.

Sočasna uporaba oksikodona z zdravili, ki vplivajo na serotoninški sistem, kot sta selektivni zaviralec privzema serotonina (SSRI) ali zaviralec privzema serotonina in noradrenalina (SNRI), lahko povzroči serotoninško toksičnost. Simptomi serotoninške toksičnosti lahko vključujejo spremembe duševnega stanja (npr. agitiranost, halucinacije, koma), avtonomno nestabilnost (npr. tahikardija, nestabilen krvni tlak, hipertermija), živčno-mišične nepravilnosti (npr. hiperrefleksija, nekoordiniranost, rigidnost) in/ali prebavne simptome (npr. navzea, bruhanje, driska). Pri bolnikih, ki uporabljajo ta zdravila, je oksikodon treba uporabljati previdno in morda zmanjšati njegov odmerek.

Ob sočasni uporabi oksikodona in kumarinskih antikoagulantov so pri posameznikih opažali klinično pomembne spremembe vrednosti INR (INR-*"International Normalized Ratio"*- mednarodno umerjeno razmerje) (INR ali Quickova vrednost) v obeh smereh.

Oksikodon se primarno presnavlja preko CYP3A4 in delno preko CYP2D6 (glejte poglavje 5.2). Aktivnost teh presnovnih poti je lahko zavirana ali sprožena z različnimi sočasno uporabljenimi zdravili ali prehranskimi snovmi. Odmerke zdravila Codilek Combo bo morda potrebno prilagoditi.

Inhibitorji CYP3A4, kot so makrolidni antibiotiki (npr. klaritromicin, eritromicin, telitromicin), azolni antimikotiki (npr. ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, posakonazol), inhibitorji proteaz (npr. ritonavir, indinavir, nelfinavir, sakvinavir), cimetidin in grenivkin sok, lahko povzročijo znižanje očistka oksikodona, kar lahko povzroči povečanje koncentracije oksikodona v plazmi. Morda bo potrebno zmanjšanje odmerka zdravila Codilek Combo in poznejša retitracija.

Induktorji CYP3A4, kot so rifampicin, karbamazepin, fenitoin in šentjanževka, lahko sprožijo presnovo oksikodona in povzročijo povečanje očistka zdravila, kar se kaže v zmanjšanju koncentracije oksikodona v plazmi. Potrebna je previdnost in morda nadaljna titracija za doseg zadostne stopnje kontrole simptomov.

Teoretično lahko zdravila, ki zavirajo aktivnost CYP2D6, kot so paroksetin, fluoksetin in kinidin, povzročijo znižanje očistka oksikodona, kar lahko vodi v povečanje koncentracije oksikodona v plazmi. Sočasna uporaba z inhibitorji CYP2D6 ima zanemarljiv vpliv na izločanje oksikodona in prav tako nima vpliva na farmakodinamične učinke oksikodona.

In vitro študije presnove kažejo, da med oksikonom in naloksonom ni pričakovati nobenih klinično pomembnih interakcij. Verjetnost pojava klinično pomembnih interakcij med paracetamolom,

acetilsalicilno kislino ali naltreksonom ter kombinacijo oksikodona in naloksona v terapevtskih koncentracijah je minimalna.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi oksikodona/naloksona pri nosečnicah in med porodom ni kliničnih podatkov. Omejeni klinični podatki o uporabi oksikodona med nosečnostjo pri človeku ne kažejo na povečano tveganje za nastanek prirojenih okvar. O izpostavljenosti naloksonu pri nosečnicah ni dovolj podatkov, vendar pa je sistemska izpostavljenost nosečnic naloksonu po uporabi zdravila Codilek Combo razmeroma majhna (glejte poglavje 5.2).

Tako oksikodon kot nalokson prehajata skozi placento. Kombinacije oksikodona in naloksona v študijah na živalih niso uporabili (glejte poglavje 5.3). Študije na živalih, v katerih so oksikodon ali nalokson uporabljali posamezno, niso pokazale teratogenih ali embriotoksičnih učinkov.

Dolgotrajna uporaba oksikodona med nosečnostjo lahko pri novorojenčku povzroči odtegnitvene simptome. Pri uporabi med porodom lahko oksikodon pri novorojenčku povzroči depresijo dihanja.

Zdravilo Codilek Combo lahko med nosečnostjo uporabimo le, če so koristi zdravljenja večje od možnega tveganja za nerojenega otroka ali novorojenčka.

Dojenje

Oksikodon prehaja v materino mleko. Meritve so pokazale, da je razmerje med koncentracijo v mleku in plazmi 3,4 : 1, zato obstaja možnost vpliva oksikodona na dojenčka. Ni znano, ali nalokson tudi prehaja v materino mleko. Vendar pa so po uporabi zdravila Codilek Combo sistemske vrednosti naloksona zelo majhne (glejte poglavje 5.2).

Zlasti v primeru, ko doječa mati zaužije večkratne odmerke zdravila Codilek Combo, tveganja za dojenčka ni mogoče izključiti.

Med zdravljenjem z zdravilom Codilek Combo je treba z dojenjem prenehati.

Plodnost

V zvezi s plodnostjo ni podatkov.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Kombinacija oksikodona in naloksona ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Vpliv je pogostejši zlasti na začetku zdravljenja z zdravilom Codilek Combo, po zvečanju odmerka ali zamenjavi zdravila ter pri sočasni uporabi zdravila Codilek Combo z drugimi učinkovinami, ki zavirajo CŽS. Pri stabilnih bolnikih, ki prejemajo ustaljeni odmerek, prepoved ni nujna. Zato se morajo bolniki posvetovati z zdravnikom, ki bo določil, če smejo voziti ali upravljati stroje.

Bolnikom, ki se zdravijo z zdravilom Codilek Combo in občutijo zaspanost in/ali nenadne epizode spanja, je treba povedati, da ne smejo voziti ali se ukvarjati z aktivnostmi, pri katerih bi zaradi zmanjšane zbranosti pri sebi ali drugih povzročali tveganje za hudo poškodbo ali smrt (npr. upravljanje strojev), dokler takšne ponavljajoče epizode in zaspanost ne izginejo (glejte tudi poglavji 4.4 in 4.5).

4.8 Neželeni učinki

Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena takole:

Zelo pogosti	≥ 1/10
Pogosti	≥ 1/100 do < 1/10

Občasni	≥ 1/1.000 do < 1/100
Redki	≥ 1/10.000 do < 1/1.000
Zelo redki	< 1/10.000
Neznana	ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Neželeni učinki pri zdravljenju bolečine

Organski sistem po MedDRA	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost		
Presnovne in prehranske motnje	zmanjšanje ali izguba apetita			
Psihiatrične motnje	nespečnost	nenormalno razmišljanje, anksioznost, zmedenost, depresija, zmanjšan libido, živčnost, nemirnost	odvisnost od zdravila	evforično razpoloženje, halucinacije, nočne more, agresija
Bolezni živčevja	omotica, glavobol, somnolenca	konvulzije ¹ , motnje pozornosti, disgevizija motnje govora, sinkopa, tremor letargija		parestezija, sedacija, sindrom centralne spalne apneje
Očesne bolezni		okvara vida		
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	vrtočlavica			
Srčne bolezni		angina pectoris ² palpitacije	tahikardija	
Žilne bolezni	vročinski obliv	znižan krvni tlak zvišan krvni tlak		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		dispneja, rinoreja, kašelj	zehanje	depresija dihanja

Organski sistem po MedDRA	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana
Bolezni prebavil	bolečina v trebuhu, zaprtost, driska, suha usta, dispepsija, bruhanje, navzea, flatulenca	napihnjenost trebuha	bolezni zob	spahovanje
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		zvišane vrednosti jetrnih encimov, žolčne kolike		
Bolezni kože in podkožja	pruritus, kožne reakcije, hiperhidroza			
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mišični krči, trzanje mišic, mialgija		
Bolezni sečil		urgentna mikcija		zastoj urina
Motnje reprodukcije in dojk				erektilna disfunkcija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija, utrujenost	odtegnitveni sindrom, bolečine v prsnem košu, mrzlica, splošno slabo počutje, bolečine, periferni edem, žeja		
Preiskave		zmanjšana telesna masa	povečana telesna masa	
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih		poškodbe zaradi nezgod		

¹ Zlasti pri osebah z epilepsijo ali nagnjenostjo h konvulzijam.

² Zlasti pri bolnikih z anamnezo koronarne arterijske bolezni.

Za učinkovino oksikodonijev klorid so dodatno poznani naslednji neželeni učinki

Oksikodonijev klorid lahko zaradi svojih farmakoloških lastnosti povzroči depresijo dihanja, miozo, bronhialni spazem in spazme gladkih mišic ter zavira refleks kašlja.

Organski sistem po MedDRA	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana
Infekcijske in parazitske bolezni			herpes simpleks	
Bolezni imunskega sistema				anafilaktične reakcije
Presnovne in prehranske motnje		dehidracija	povečan apetit	
Psihiatrične motnje	spremembe razpoloženja in osebnosti, zmanjšana aktivnost, psihomotorična hiperaktivnost	agitacija, motnje zaznavanja (npr. izguba občutka za realnost)		
Bolezni živčevja		motnje koncentracije, migrena, hipertonijska, nehotene mišične kontrakcije, hipestezija motnje koordinacije		hiperalgezija
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		okvara sluha		
Žilne bolezni		vazodilatacija		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		disfonija		
Bolezni prebavil	kolcanje	disfagija, ileus, razjede v ustih, stomatitis	melena krvavitev iz dlesni	zobni karies
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				holestaza
Bolezni kože in podkožja		suha koža	urtikarija	
Bolezni sečil	dizurija			

Organski sistem po MedDRA	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana
Motnje reprodukcije in dojk		hipogonadizem		amenoreja
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		edem, toleranca na zdravilo		odtegnitveni sindrom pri novorojenčkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na: Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi zastrupitve

Glede na anamnezo bolnika se lahko preveliko odmerjanje oksikodona/naloksona odraža s simptomi, ki jih sprožita bodisi oksikodon (agonist opioidnih receptorjev) bodisi nalokson (antagonist opioidnih receptorjev).

Med simptome prevelikega odmerjanja oksikodona sodijo mioza, depresija dihanja, somnolenca, ki se stopnjuje do stuporja, hipotonija, bradikardija in hipotenzija. V hujših primerih se lahko pojavijo koma, nekardiogeni pljučni edem in cirkulacijska odpoved, in se lahko končajo s smrtnim izidom.

Simptomi prevelikega odmerjanja pri samem naloksonu so malo verjetni.

Zdravljenje zastrupitve

Odtegnitvene simptome, ki so posledica prevelikega odmerjanja naloksona, moramo zdraviti simptomatsko v strogo nadzorovanem okolju.

Klinične simptome, ki kažejo na preveliko odmerjanje oksikodona, lahko zdravimo z antagonistami opioidov (npr. naloksonijev klorid 0,4–2 mg intravensko). Aplikacijo odmerka, če je treba, ponavljamo na 2 do 3 minute. Bolniku lahko dajemo tudi infuzijo 2 mg naloksonijevega klorida v 500 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) ali raztopine glukoze 50 mg/ml (5 %) (0,004 mg/ml naloksona). Hitrost infuzije določimo glede na prej uporabljene bolusne odmerke in odziv bolnika.

Pretehtati je treba možnost izpiranja želodca.

Za zdravljenje cirkulatornega kolapsa, ki spremlja preveliko odmerjanje, moramo po potrebi uvesti podporne ukrepe (umetna ventilacija, kisik, vazopresorji in infuzije tekočin). Pri srčnem zastoju ali aritmijah sta včasih potrebni masaža srca ali defibrilacija. Po potrebi izvajamo umetno ventilacijo. Ohranjati moramo tekočinsko in elektrolitsko ravnovesje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Analgetiki; Opioidi; Opiati
Oznaka ATC: N02AA55

Mehanizem delovanja

Oksikodon in nalokson imata afiniteto za opioidne receptorje κ , μ in delta v možganih, hrbtenjači in perifernih organih (npr. črevesju). Oksikodon deluje kot agonist opioidnih receptorjev in se veže na endogene opioidne receptorje v osrednjem živčevju. Za razliko od oksikodona pa je nalokson čisti antagonist, ki deluje na vse vrste opioidnih receptorjev.

Farmakodinamični učinki

Zaradi izrazitega presnavljanja pri prvem prehodu skozi jetra je biološka uporabnost naloksona po peroralnem jemanju < 3-odstotna, zato je verjetnost pojava klinično pomembnega sistemskega učinka majhna. Nalokson lokalno kompetitivno antagonistično vpliva na učinek oksikodona na opioidne receptorje v prebavilih in tako zmanjšuje z opioidi tipično povzročene motnje v delovanju črevesja.

Klinična učinkovitost in varnost

Opioidi lahko vplivajo na os hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza ali os hipotalamus-hipofiza-spolne žleze. Med opaženimi spremembami so povišanje ravni prolaktina v serumu ter znižanje ravni kortizola in testosterona v plazmi. Zaradi teh hormonskih sprememb se lahko pojavijo klinični simptomi.

Predklinične študije kažejo različne učinke naravnih opioidov na komponente imunskega sistema. Klinični pomen teh opažanj ni znan. Ni znano, ali ima oksikodon, polsintetični opioid, podobne učinke na imunski sistem kot naravni opioidi.

Analgezija

V 12 tednov trajajoči dvojno slepi študiji z vzporednima skupinama pri 322 bolnikih z zaprtjem, kot posledico delovanja opioida, so bolniki, ki so prejeli oksikodonijev klorid/naloksonijev klorid, v povprečju imeli eno dodatno popolnoma spontano (brez odvajal) odvajanje blata v zadnjem tednu zdravljenja, v primerjavi z bolniki, ki so še naprej uporabljali podobne odmerke oksikodonijeva klorida v tabletah s podaljšanim sproščanjem ($p < 0,0001$). Uporaba odvajal v prvih štirih tednih je bila pomembno manjša v skupini, ki je prejela oksikodon/nalokson v primerjavi s skupino, ki je prejela oksikodon kot samostojno zdravilo (31 % oziroma 55 %, $p < 0,0001$). Podobne rezultate so dobili v študiji, v kateri je sodelovalo 265 bolnikov brez rakave bolezni, kjer so primerjali dnevne odmerke oksikodonijevega klorida/naloksonijevega klorida v količinah od 60 mg/30 mg do 80 mg/40 mg z zdravljenjem z oksikodonijevim kloridom kot samostojnim zdravilom v enakem območju odmerjanja.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Oksikodonijev klorid

Absorpcija

Oksikodon ima po peroralnem jemanju veliko absolutno biološko uporabnost, ki znaša do 87 %.

Porazdelitev

Po absorpciji se oksikodon porazdeli po vsem telesu. Približno 45 % ga je vezanega na beljakovine v plazmi. Oksikodon prehaja skozi placento in ga je mogoče zaznati v materinem mleku.

Biotransformacija

Oksikodon se presnavlja v prebavilih in v jetrih v noroksikodon in oksimorfon ter v različne glukuronidne konjugate. Noroksikodon, oksimorfon in noroksimorfon se tvorijo prek sistema citokroma P450. Kinidin

zmanjšuje tvorbo oksimorfona pri človeku brez znatnega vpliva na farmakodinamiko oksikodona. Prispevek presnovkov k skupnemu farmakodinamskemu učinku je nepomemben.

Izločanje

Oksikodon in njegovi presnovki se izločajo z urinom in blatom.

Naloksonijev klorid

Absorpcija

Po peroralnem jemanju je sistemska razpoložljivost naloksona zelo majhna in znaša < 3 %.

Porazdelitev

Nalokson prehaja placento. Ni znano, ali nalokson prehaja tudi v materino mleko.

Biotransformacija in izločanje

Po parenteralnem dajanju znaša razpolovni čas izločanja iz plazme približno eno uro. Trajanje delovanja je odvisno od odmerka in poti dajanja; intramuskularno injiciranje ima daljši učinek kot pa intravensko dani odmerki. Nalokson se presnavlja v jetrih, izloča pa se z urinom. Najpomembnejši presnovki so naloksonijev glukuronid, 6β-naloksol in njegov glukuronid.

Kombinacija oksikodonijevega klorida/naloksonijevega klorida (zdravilo Codilek Combo)

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Farmakokinetične lastnosti oksikodona v zdravilu Codilek Combo so enakovredne lastnostim oksikodonijevega klorida v tabletah s podaljšanim sproščanjem, ki se jih jemlje skupaj s tabletami s podaljšanim sproščanjem, ki vsebujejo naloksonijev klorid.

Vse jakosti odmerkov zdravila Codilek Combo so zamenljive.

Po peroralnem dajanju oksikodonijevega klorida/naloksonijevega klorida v največjem odmerku zdravim ljudem so plazemske koncentracije naloksona tako majhne, da ustrezne farmakokinetične analize ni mogoče izvesti. Za izvedbo farmakokinetične analize se kot nadomestni označevalec uporablja nalokson-3-glukuronid, saj je njegova plazemska koncentracija dovolj velika, da jo je mogoče meriti.

Na splošno se je po zaužitju zajtrka z veliko vsebnostjo maščob biološka uporabnost oksikodona povečala za povprečno 16 %, največja plazemska koncentracija (C_{max}) pa za 30 %, v primerjavi z zaužitjem na tešče. To so ocenili kot klinično nepomembno, zato se lahko zdravilo Codilek Combo tablete s podaljšanim sproščanjem jemlje skupaj s hrano ali brez nje (glejte poglavje 4.2).

In vitro študije presnove zdravila so pokazale, da je pojav klinično pomembnih interakcij, ki bi vključevale oksikodonijev klorid/naloksonijev klorid, malo verjeten.

Starejši bolniki

Oksikodon

Pri starejših se je, v primerjavi z mlajšimi prostovoljci, AUC_T oksikodona v povprečju povečala na 118 % (90 % IZ: 103, 135). C_{max} oksikodona se je v povprečju povečala na 114 % (90 % IZ: 102, 127). C_{min} oksikodona se je v povprečju povečala na 128 % (90 % IZ: 107, 152).

Nalokson

Pri starejših se je, v primerjavi z mlajšimi prostovoljci, AUC_T naloksona v povprečju povečala na 182 % (90 % IZ: 123, 270). C_{max} naloksona se je v povprečju povečala na 173 % (90 % IZ: 107, 280). C_{min} naloksona se je v povprečju povečala na 317 % (90 % IZ: 142, 708).

Nalokson-3-glukuronid

Pri starejših se je, v primerjavi z mlajšimi prostovoljci, AUC_T nalokson-3-glukuronida v povprečju povečala na 128 % (90 % IZ: 113, 147). C_{max} nalokson-3-glukuronida se je v povprečju povečala na 127 % (90 % IZ: 112, 144). C_{min} nalokson-3-glukuronida se je v povprečju povečala na 125 % (90 % IZ: 105, 148).

Bolniki z okvaro jeter

Oksikodon

AUC_{INF} oksikodona se je pri bolnikih z blago okvaro jeter, v primerjavi z zdravimi prostovoljci, v povprečju povečala na 143 % (90 % IZ: 111, 184), pri bolnikih z zmerno okvaro jeter na 319 % (90 % IZ: 248, 411) in pri bolnikih s hudo okvaro jeter na 310 % (90 % IZ: 241, 398). C_{max} oksikodona se je pri bolnikih z blago okvaro jeter, v primerjavi z zdravimi prostovoljci, v povprečju povečala na 120 % (90 % IZ: 99, 144), pri bolnikih z zmerno okvaro jeter na 201 % (90 % IZ: 166, 242) in pri bolnikih s hudo okvaro jeter na 191 % (90 % IZ: 158, 231). $t_{1/2Z}$ oksikodona se je pri bolnikih z blago okvaro jeter, v primerjavi z zdravimi prostovoljci, v povprečju povečal na 108 % (90 % IZ: 70, 146), pri bolnikih z zmerno okvaro jeter na 176 % (90 % IZ: 138, 215) in pri bolnikih s hudo okvaro jeter na 183 % (90 % IZ: 145, 221).

Nalokson

AUC_T naloksona se je pri bolnikih z blago okvaro jeter, v primerjavi z zdravimi prostovoljci, v povprečju povečala na 411 % (90 % IZ: 152, 1112), pri bolnikih z zmerno okvaro jeter na 11518 % (90 % IZ: 4259, 31149) in pri bolnikih s hudo okvaro jeter na 10666 % (90 % IZ: 3944, 28847). C_{max} naloksona se je pri bolnikih z blago okvaro jeter, v primerjavi z zdravimi prostovoljci, v povprečju povečala na 193 % (90 % IZ: 115, 324), pri bolnikih z zmerno okvaro jeter na 5292 % (90 % IZ: 3148, 8896) in pri bolnikih s hudo okvaro jeter na 5252 % (90 % IZ: 3124, 8830). Zaradi pomanjkanja razpoložljivih podatkov $t_{1/2Z}$ in ustrezna AUC_{INF} za nalokson nista bila izračunana. Primerjavi biološke uporabnosti za nalokson sta zato opravljeni na osnovi vrednosti AUC .

Nalokson-3-glukuronid

AUC_{INF} nalokson-3-glukuronida se je pri bolnikih z blago okvaro jeter, v primerjavi z zdravimi prostovoljci, v povprečju povečala na 157 % (90 % IZ: 89, 279), pri bolnikih z zmerno okvaro jeter na 128 % (90 % IZ: 72, 227) in pri bolnikih s hudo okvaro jeter na 125 % (90 % IZ: 71, 222). C_{max} nalokson-3-glukuronida se je pri bolnikih z blago okvaro jeter, v primerjavi z zdravimi prostovoljci, v povprečju povečala na 141 % (90 % IZ: 100, 197), pri bolnikih z zmerno okvaro jeter na 118 % (90 % IZ: 84, 166), medtem ko se je pri bolnikih s hudo okvaro jeter zmanjšala na 98 % (90 % IZ: 70, 137). $t_{1/2Z}$ nalokson-3-glukuronida se je pri bolnikih z blago okvaro jeter, v primerjavi z zdravimi prostovoljci, v povprečju povečal na 117 % (90 % IZ: 72, 161), medtem ko se je pri bolnikih z zmerno okvaro jeter zmanjšal na 77 % (90 % IZ: 32, 121) in pri bolnikih s hudo okvaro jeter zmanjšal na 94 % (90 % IZ: 49, 139).

Bolniki z okvaro ledvic

Oksikodon

AUC_{INF} oksikodona se je pri bolnikih z blago okvaro ledvic, v primerjavi z zdravimi prostovoljci, v povprečju povečala na 153 % (90 % IZ: 130, 182), pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic na 166 % (90 % IZ: 140, 196) in pri bolnikih s hudo okvaro ledvic na 224 % (90 % IZ: 190, 266). C_{max} oksikodona se je pri bolnikih z blago okvaro ledvic, v primerjavi z zdravimi prostovoljci, v povprečju povečala na 110 % (90 % IZ: 94, 129), pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic na 135 % (90 % IZ: 115, 159) in pri bolnikih s hudo okvaro ledvic na 167 % (90 % IZ: 142, 196). $t_{1/2Z}$ oksikodona se je pri bolnikih z blago okvaro ledvic, v primerjavi z zdravimi prostovoljci, v povprečju povečal na 149 %, pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic na 123 % in pri bolnikih s hudo okvaro ledvic na 142 %.

Nalokson

AUC_t naloksona se je pri bolnikih z blago okvaro ledvic, v primerjavi z zdravimi prostovoljci, v povprečju povečala na 2850 % (90 % IZ: 369, 22042), pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic na 3910 % (90 % IZ: 506, 30243) in pri bolnikih s hudo okvaro ledvic na 7612 % (90 % IZ: 984, 58871). C_{max} naloksona se je pri bolnikih z blago okvaro ledvic, v primerjavi z zdravimi prostovoljci, v povprečju povečala na 1076 % (90 % IZ: 154, 7502), pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic na 858 % (90 % IZ: 123, 5981) in pri bolnikih s hudo okvaro ledvic na 1675 % (90 % IZ: 240, 11676). Zaradi pomanjkanja razpoložljivih podatkov t_{1/2Z} in ustrezna AUC_{INF} za nalokson nista bila izračunana. Primerjave biološke uporabnosti za nalokson so zato opravljene na osnovi vrednosti AUC_t. Na razmerja je lahko vplivalo to, da ni bilo mogoče natančno določiti koncentracij naloksona v plazmi zdravih posameznikov.

Nalokson-3-glukuronid

AUC_{INF} nalokson-3-glukuronida se je pri bolnikih z blago okvaro ledvic, v primerjavi z zdravimi prostovoljci, v povprečju povečala na 220 % (90 % IZ: 148, 327), pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic na 370 % (90 % IZ: 249, 550) in pri bolnikih s hudo okvaro ledvic na 525 % (90 % IZ: 354, 781). C_{max} nalokson-3-glukuronida se je pri bolnikih z blago okvaro ledvic, v primerjavi z zdravimi prostovoljci, v povprečju povečala na 148 % (90 % IZ: 110, 197), pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic na 202 % (90 % IZ: 151, 271) in pri bolnikih s hudo okvaro ledvic na 239 % (90 % IZ: 179, 320). Pri t_{1/2Z} nalokson-3-glukuronida med bolniki z okvaro ledvic in zdravimi posamezniki v povprečju ni bilo pomembne razlike.

Zloraba

Za zaščito lastnosti podaljšanega sproščanja tablet zdravila Codilek Combo ne smemo lomiti, žvečiti ali drobiti, saj to lahko povzroči naglo sproščanje učinkovin.

10 mg/5 mg; 20 mg/10 mg; 30 mg/15 mg; 40 mg/20 mg

Kljub temu se lahko tablete zgoraj navedenih jakosti deli na enake odmerke.

Pri intranazalni uporabi se nalokson izloča počasneje. Zaradi teh dveh lastnosti zloraba zdravila Codilek Combo ne bo imela nameravanega učinka. Pri podganah, ki so bile odvisne od oksikodona, je intravensko dajanje oksikodonijevega klorida/naloksonijevega klorida v razmerju 2 : 1 povzročilo odtegnitvene simptome.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Podatkov, ki bi izhajali iz študij o škodljivih vplivih kombinacije oksikodona in naloksona na sposobnost razmnoževanja, ni. Študije, opravljene z vsako učinkovino posebej, so pokazale, da oksikodon ni imel vpliva na plodnost in zgodnji razvoj zarodka pri podganjih samcih in samicah v odmerkih do 8 mg/kg telesne mase in ni povzročal malformacij pri podganah pri odmerkih do 8 mg/kg in pri kuncih pri odmerkih 125 mg/kg telesne mase. Vendar pa so pri kuncih, ko so pri statističnem ovrednotenju uporabljali posamezne zarodke, opažali od odmerka odvisno povečanje razlik v razvoju (povečana pogostnost pojavljanja 27. presakralnega vretenca, dodatnih parov reber). Če so te parametre statistično ovrednotili pri mladičih, je bila povečana samo pogostnost pojavljanja 27. presakralnega vretenca in samo pri skupini, ki je prejela odmerek 125 mg/kg, raven odmerkov, pri kateri so ugotovili hude farmakotoksične učinke pri brejih živalih. V študiji razvoja pred skotitvijo in po njej pri podganah F1 je bila telesna masa manjša za 6 mg/kg/dan, če so jo primerjali s telesno maso primerjalne skupine pri odmerkih, ki so povzročili zmanjšanje telesne mase matere in zmanjšano uživanje hrane (NOAEL 2 mg/kg telesne mase). Niso ugotovili niti učinkov na fizikalne, refleksološke in senzorično razvojne parametre, niti kazalcev, ki se nanašajo na obnašanje in razmnoževanje. Standardne študije škodljivih vplivov na sposobnost razmnoževanja po peroralnem dajanju naloksona kažejo, da nalokson v velikih peroralnih odmerkih ni deloval teratogeno in/ali embriotoksično/fetotoksično in da ne vpliva na razvoj pred skotitvijo in po njej. V zelo velikih odmerkih (800 mg/kg/dan) je nalokson povzročil povečanje števila smrti mladičev v obdobju neposredno po skotitvi v odmerkih, ki so povzročili pomembno

toksičnost pri kotečih podganjih samicah (npr. zmanjšanje telesne mase, konvulzije). Vendar pa pri mladičih, ki so preživeli, niso opazili nobenih vplivov na razvoj ali vedenje.

Dolgotrajne študije kancerogenosti s kombinacijo oksikodona/naloksona ali z oksikodonom kot samostojno učinkovino niso bile opravljene. Z naloksonom je bila pri podganah opravljena 24 mesecev trajajoča študija kancerogenosti po peroralnem dajanju, pri kateri so nalokson uporabljali v odmerkih do 100 mg/kg/dan. Rezultati nakazujejo, da v takem odmerjanju nalokson ne deluje kancerogeno.

Oksikodon in nalokson kot samostojni učinkovini izkazujeta klastogen potencial v *in vitro* preskušanjih. Vendar pa v *in vivo* razmerah niso ugotovili nobenih podobnih učinkov, niti pri toksičnih odmerkih. Rezultati kažejo, da je tveganje za pojav mutagenosti zaradi uporabe oksikodona/naloksona v terapevtskih koncentracijah pri ljudeh mogoče izključiti z zadovoljivo gotovostjo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

polivinil acetat,
povidon K30,
natrijev lavrilsulfat,
koloidni brezvodni silicijev dioksid,
mikrokristalna celuloza,
magnezijev stearat.

Obloga tablete:

5 mg/2,5 mg; 20 mg/10 mg
polivinil alkohol,
titanov dioksid (E171),
makrogol 3350,
smukec.

10 mg/5 mg; 40 mg/20 mg
polivinil alkohol,
titanov dioksid (E171),
makrogol 3350,
smukec,
rdeči železov oksid (E172).

30 mg/15 mg:
polivinil alkohol,
titanov dioksid (E171),
makrogol 3350,
smukec,
rumeni železov oksid (E172).

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Rok uporabnosti po prvem odprtju plastenke:

3 mesece

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Pretisni omot:

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Plastenke:

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot

Za otroke varen perforiran deljiv pretisni omot s posameznimi odmerki (iz katerega se tableta potisne), iz aluminija/PVC/PE/PVDC.

Za otroke varen perforiran deljiv pretisni omot s posameznimi odmerki (ki se odlepi za odpiranje), iz aluminija/PVC/PE/PVDC.

Za otroke varen pretisni omot iz aluminija/PVC/PE/PVDC .

Plastenka

HDPE plastenka z za otroke varno navojno PP zaporko z zaščito pred nedovoljenim odpiranjem.

Velikosti pakiranj

Deljiv pretisni omot s posameznimi odmerki: 10x1 (bolnišnično pakiranje), 14x1, 20x1, 28x1, 30x1, 50x1, 56x1, 60x1, 98x1, 100x1 tableta s podaljšanim sproščanjem.

Pretisni omot: 28, 56 in 84 tablet s podaljšanim sproščanjem.

Plastenka: 50 in 100 tablet s podaljšanim sproščanjem.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lek farmacevtska družba d.d.

Verovškova 57

1526 Ljubljana

Slovenija

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/16/02243/001-125

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 2. 11. 2016

Datum zadnjega podaljšanja: 15. 3. 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

21. 9. 2022