

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Codilek 5 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
Codilek 10 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
Codilek 20 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Codilek 5 mg tablete s podaljšanim sproščanjem:

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 5 mg oksikodonijevega klorida, kar ustreza 4,5 mg oksikodona.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 34,0 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Codilek 10 mg tablete s podaljšanim sproščanjem:

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 10 mg oksikodonijevega klorida, kar ustreza 9,0 mg oksikodona.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 67,9 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Codilek 20 mg tablete s podaljšanim sproščanjem:

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 20 mg oksikodonijevega klorida, kar ustreza 17,9 mg oksikodona.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 60,3 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta s podaljšanim sproščanjem

Codilek 5 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

Modre, okrogle, bikonveksne, filmsko obložene tablete s podaljšanim sproščanjem, premer: 5,3 – 5,9 mm.

Codilek 10 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

Bele, okrogle, bikonveksne, filmsko obložene tablete s podaljšanim sproščanjem, premer: 6,8 – 7,4 mm.

Codilek 20 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

Rožnate, okrogle, bikonveksne, filmsko obložene tablete s podaljšanim sproščanjem, premer: 6,8 – 7,4 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

Zdravilo Codilek je indicirano pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let in več.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerek je treba prilagoditi izraženosti bolečine in dovzetnosti posameznega bolnika za zdravljenje. Za odmerke, ki se jih ne da doseči s tem zdravilom, so na voljo druge jakosti. Pravilno odmerjanje za posameznega bolnika je najnižji odmerek, ki zadostno nadzoruje bolečino brez neželenih učinkov ali so ti v sprejemljivem obsegu.

Odrasli

Zdravilo Codilek tablete s podaljšanim sproščanjem je treba vzeti dvakrat na dan, skladno z vnaprej določeno shemo za določen odmerek.

Začetni odmerek

Običajni začetni odmerek pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni z opioidnimi analgetiki ali bolnikih s hudimi bolečinami, ki jih s šibkejšimi opioidi ne nadzorujemo, je 10 mg oksikodonijevega klorida na odmerek, daje pa se ga v 12-urnih časovnih presledkih.

Bolniki, ki so se že zdravili z opioidi, lahko zdravljenje začnejo z večjimi odmerki zdravila Codilek, pri čemer je treba upoštevati njihove izkušnje s prejšnjim zdravljenjem z opioidi.

Prehod na zdravljenje z morfinom

Zaradi variabilnosti med bolniki je pri vsakem bolniku potrebna skrbna titriracija do ustreznega odmerka. Na začetku bo morda priporočeni odmerek manjši od ekvivalentnega odmerka. Bolniki, ki so prej prejeli peroralni morfin pred zdravljenjem z oksikodonom, morajo imeti pri zdravljenju z oksikodonom dnevni odmerek določen na podlagi naslednjega razmerja: 10 mg peroralnega oksikodona ustreza 20 mg peroralnega morfina.

Prilagajanje odmerka

Pri nekaterih bolnikih, ki jemljejo zdravilo Codilek tablete s podaljšanim sproščanjem po vnaprej določeni shemi odmerjanja, je treba za nadzorovanje prebijajoče bolečine kot rešilno zdravilo uporabiti analgetik s hitrim sproščanjem. Zdravilo Codilek ni namenjeno zdravljenju prebijajoče bolečine. Posamezen odmerek rešilnega zdravila mora znašati do 1/6 dnevnega odmerka zdravila Codilek tablete s podaljšanim sproščanjem z enakovrednim analgetičnim učinkom. Uporaba rešilnega odmerka več kot dvakrat na dan nakazuje, da je treba odmerek zdravila Codilek povečati. Odmerka se ne sme prilagajati pogosteje kot enkrat na vsaka 1 - 2 dneva, dokler ni doseženo ustaljeno dajanje na 12 ur.

Po povečanju odmerka z 10 na 20 mg oksikodonijevega klorida, ki ga bolniki jemljejo vsakih 12 ur, je treba prilagajanje odmerka izvajati po korakih, ki znašajo približno eno tretjino dnevnega odmerka, dokler ne dosežete želenega učinka. Določiti je namreč treba bolniku prilagojen odmerek, pri katerem je ob dajanju zdravila dvakrat na dan mogoče doseči zadovoljiv nadzor bolečine, ob neželenih učinkih, ki so še sprejemljivi, in ob najmanjših možnih odmerkih rešilnih zdravil, toliko časa, kolikor je potrebno zdravljenje bolečine.

Enakomerna razdelitev (enak odmerek zjutraj in zvečer) po vnaprej določeni shemi odmerjanja (vsakih 12 ur) je primerna za večino bolnikov. Pri nekaterih bolnikih je lahko ustreznejše odmerka razdeliti neenakomerno. Na splošno je treba izbrati najmanjši še učinkovit odmerek.

Za zdravljenje netumorske bolečine običajno zadostuje 40 mg dnevni odmerek oksikodonijevega klorida, lahko pa so potrebni večji odmerki.

Pri bolnikih z bolečinami, povezanimi s tumorji, so lahko potrebni odmerki od 80 do 120 mg oksikodonijevega klorida, v posameznih primerih pa jih je mogoče povečati do 400 mg.

Trajanje zdravljenja

Oksikodona se ne sme jemati dlje časa, kot je potrebno.

Posebne populacije

Starejši

Pri starejših bolnikih brez očitne klinične okvare delovanja jeter ali ledvic prilagoditev odmerka običajno ni potrebna.

Okvara ledvic ali jeter

Na začetku uporabe zdravila je pri teh bolnikih potreben konzervativen pristop. Priporočeni začetni odmerek zdravila je treba zmanjšati za 50 % (na primer, pri bolnikih, ki pred tem še nikoli niso prejeli opioidov, naj skupni dnevni peroralni odmerek znaša 10 mg oksikodonijevega klorida), pri vsakem posameznem bolniku pa je treba odmerek prilagoditi tako, da je v skladu z njegovim kliničnim stanjem zagotovljen ustrezen nadzor bolečine. V takih primerih se lahko uporabijo 5 mg tablete oksikodonijevega klorida s podaljšanim sproščanjem.

Drugi bolniki s tveganji

Bolniki z majhno telesno maso ali počasni metabolizatorji, ki še niso bili zdravljeni z opioidi, morajo na začetku prejeti polovico priporočenega odmerka za odrasle. Zato odmerek 10 mg oksikodonijevega klorida v 12 urnih intervalih morda ne bo primeren začetni odmerek. V takih primerih se lahko uporabijo 5 mg tablete oksikodonijevega klorida s podaljšanim sproščanjem.

Pediatrična populacija

Opioide je dovoljeno uporabljati samo za ustrezne indikacije. Predpisati jih mora specialist z izkušnjami z obvladovanjem hude bolečine pri otrocih ob skrbni oceni koristi in tveganj.

Mladostniki (od 12 let in starejši)

Če je za začetno zdravljenje bolnikov, ki še niso bili zdravljeni z opioidi, potrebna oblika s podaljšanim sproščanjem, je običajni začetni odmerek 10 mg oksikodonijevega klorida na odmerek v 12-urnih intervalih. Glede na smernice za druge posebne populacije lahko nekaterim pediatričnim bolnikom koristi začetni odmerek 5 mg, da se zmanjša pojavnost neželenih učinkov.

Pri bolnikih, ki že prejemajo opioide, se lahko začne zdravljenje z višjimi odmerki zdravila Codilek, odvisno od njihovih prejšnjih izkušenj z opioidi.

Otroci, mlajši od 12 let

Varnost in učinkovitost oksikodona pri otrocih, mlajših od 12 let, še nista bili dokazani.

Način uporabe

Peroralna uporaba.

Zdravilo Codilek tablete s podaljšanim sproščanjem se jemlje v določenem odmerku dvakrat na dan po ustaljenem časovnem razporedu.

Tablete s podaljšanim sproščanjem lahko bolnik jemlje skupaj s hrano ali brez nje, z zadostno količino tekočine.

Zdravila Codilek tablete s podaljšanim sproščanjem se ne sme deliti, lomiti, drobiti ali žvečiti.

Cilji zdravljenja in prekinitvev

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Codilek se je treba z bolnikom dogovoriti o strategiji zdravljenja, vključno s trajanjem zdravljenja in cilji zdravljenja ter načrtom za zaključek zdravljenja, v skladu s smernicami za obvladovanje bolečine. Med zdravljenjem morata biti zdravnik in bolnik pogosto v stiku, da ocenita potrebo po nadaljevanju zdravljenja, razmislita o prekinitvi zdravljenja in po potrebi prilagodita odmerke. Ko bolnik ne potrebuje več zdravljenja z oksikodonom, je priporočljivo postopno zmanjševanje odmerka, da se preprečijo odtegnitveni simptomi. V odsotnosti ustreznega nadzora bolečine je treba razmisliti o možnosti hiperalgezije, tolerance in napredovanja osnovne bolezni (glejte poglavje 4.4).

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- huda depresija dihanja s hipoksijo;
- povišane ravni ogljikovega dioksida v krvi (hiperkapnija);
- huda kronična obstruktivna pljučna bolezen;
- pljučno srce (cor pulmonale);
- huda bronhialna astma;
- paralitični ileus.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Previdnost je potrebna pri

- močno oslabljeni dihalni funkciji,
- starejših ali oslabeledih bolnikih,
- apneji v spanju,
- bolnikih, ki jemljejo sedative, kot so benzodiazepini ali druge učinkovine z depresornim delovanjem na centralni živčni sistem, vključno z alkoholom (glejte tudi poglavje 4.5),
- toleranci, fizični odvisnosti in odtegnitvi (glejte spodaj),
- bolnikih, ki jemljejo zaviralce MAO ali znotraj 2-tedenskega prenehanja njihove uporabe (glejte tudi poglavje 4.5),
- psihološki odvisnosti [zasvojenosti], zlorabi in zgodovini zlorabe drog in/ali alkohola (glejte spodaj),
- okvarjenemu delovanju jeter ali ledvic,
- bolnikih z miksedemom,
- hipotiroidizmu,
- Addisonovi bolezni,
- hipertrofiji prostate,
- toksični psihozi,
- alkoholizmu, delirium tremens,
- bolezni žolčnih izvodil,
- zaprtju,
- pankreatitisu,
- obstruktivnih in vnetnih črevesnih boleznih,
- poškodbah glave (zaradi tveganja povečanega znotrajlobanjskega tlaka),
- hipotenziji,
- hipovolemiji,
- epilepsiji ali nagnjenosti h konvulzijam.

Pri pojavu paralitičnega ileusa ali sumu nanj je treba uporabo zdravila Codilek takoj prekiniti.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Oksikodon lahko povzroči disfunkcijo in spazem Oddijevega sfinktra, s čimer poveča tveganje za simptome v povezavi z biliarnim traktom in pankreatitis. Zato je treba oksikodon bolnikom s pankreatitisom in boleznimi biliarnega trakta dajati previdno.

Depresija dihanja

Glavno tveganje pri presežku opioidov je depresija dihanja.

Motnje dihanja, povezane s spanjem

Opioidi lahko povzročijo s spanjem povezane motnje dihanja, vključno s centralno spalno apnejo (CSA) in s spanjem povezano hipoksemijo. Uporaba opioidov poveča tveganje za CSA v odvisnosti od odmerka. Pri bolnikih s CSA je potrebno razmisliti o zmanjšanju celotnega odmerka opioida.

Tveganje zaradi sočasne uporabe sedativnih zdravil, kot so benzodiazepini ali sorodna zdravila:

Sočasna uporaba oksikodona in sedativov, kot so benzodiazepini ali sorodna zdravila, lahko povzroči sedacijo, depresijo dihanja, komo in smrt. Zaradi teh tveganj je treba sočasno predpisovanje teh sedativov nameniti bolnikom, pri katerih alternativne možnosti zdravljenja niso možne. Če se odločite za sočasno zdravljenje z oksikodonom in sedativi, je treba uporabiti najnižji učinkoviti odmerek, trajanje zdravljenja pa mora biti čim krajše.

Pri bolnikih je treba pozorno spremljati znake in simptome depresije dihanja in sedacije. Zelo priporočljivo je obvestiti bolnike in njihove negovalce, da se zavedajo teh simptomov (glejte poglavje 4.5).

Da bi se izognili spremembi lastnosti tablet s podaljšanim sproščanjem glede nadzorovanega sproščanja, je treba Codilek tablete s podaljšanim sproščanjem pogoltniti cele in se jih ne sme deliti, lomiti, drobiti ali žvečiti. Zaužitje zlomljenih, zdrobljenih ali prežvečenih tablet vodi do hitrega sproščanja in absorpcije potencialno smrtnega odmerka oksikodona (glejte poglavje 4.9).

Zaviralci MAO

Oksikodon je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki jemljejo zaviralce MAO ali ki so zaviralce MAO prejeli v zadnjih dveh tednih.

Motnja uporabe opioidov (zloraba in odvisnost)

Pri ponavljajoči se uporabi opioidov, kot je oksikodon, se lahko razvijeta toleranca ter fizična in/ali psihična odvisnost.

Ponavljajoča se uporaba zdravila Codilek lahko privede do motnje uporabe opioidov (OUD – Opioid Use Disorder). Večji odmerek in dlje časa trajajoče zdravljenje lahko poveča tveganje za pojav OUD. Zloraba ali namerna nepravilna uporaba zdravila Codilek lahko povzroči preveliko odmerjanje in/ali smrt. Tveganje za pojav OUD je večje pri bolnikih z motnjami zaradi uporabe psihotropnih snovi (vključno z motnjo zaradi uživanja alkohola) v osebni ali družinski anamnezi (starši ali sorojenci), pri trenutnih uporabnikih tobaka in pri bolnikih z drugimi duševnimi motnjami (npr. velika depresija, anksioznost in osebne motnje) v osebni anamnezi.

Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Codilek in med zdravljenjem se je treba z bolnikom dogovoriti o ciljih zdravljenja in načrtu prekinitve zdravljenja (glejte poglavje 4.2). Pred zdravljenjem in med njim je treba bolnika seznaniti tudi s tveganji in znaki OUD. Če se ti znaki pojavijo, je treba bolnikom svetovati, naj se obrnejo na svojega zdravnika.

Bolnike bo treba spremljati glede znakov vedenju, ki kažejo na zlorabo zdravila (npr. prezgodnje zahteve za ponovno izdajo zdravila). To vključuje pregled sočasno uporabljenih opioidov in psihotropnih zdravil (kot so benzodiazepini). Pri bolnikih z znaki in simptomi OUD je treba razmisliti o posvetovanju s specialistom za zasvojenost.

Toleranca in odvisnost

Pri bolniku se lahko s kronično uporabo razvije toleranca na učinkovino in zato potrebuje postopoma višje odmerke za vzdrževanje nadzora nad bolečino. Dolgotrajna uporaba tega zdravila lahko povzroči fizično odvisnost in po nenadni prekinitvi zdravljenja se lahko pojavi odtegnitveni sindrom. Ko bolnik ne potrebuje več zdravljenja z oksikodonom, je priporočeno postopno zmanjševanje odmerka, da se preprečijo odtegnitveni simptomi. Odtegnitveni simptomi lahko vključujejo zehanje, midriazo, solzenje, rinorejo, tremor, hiperhidrozo, anksioznost, vznemirjenost, konvulzije, nespečnost ali mialgijo.

Nemaligne bolečine

Opioidi niso prva linija zdravljenja kronične nemaligne bolečine, niti se ne priporočajo kot edini način zdravljenja. Opioidne je treba uporabljati kot del celovitega programa zdravljenja, ki vključuje druga zdravila in načine zdravljenja. Bolnike s kronično nemaligno bolečino je potrebno spremljati glede znakov odvisnosti ali zlorabe.

Alkohol

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

Hiperalgizija

Zlasti pri velikih odmerkih se lahko pojavi hiperalgizija, ki se ne odzove na nadaljnje povečanje odmerka oksikodona. Morda bo potrebno zmanjšanje odmerka oksikodona ali zamenjava z drugim opioidom.

Pediatrična populacija

Uporaba zdravila Codilek pri otrocih, mlajših od 12 let, ni priporočljiva zaradi premalo podatkov o varnosti in učinkovitosti zdravila.

Endokrini sistem

Opioidi, kot je oksikodonijev klorid, lahko vplivajo na hipotalamus-hipofizo-nadledvične žleze ali - gonadne osi. Nekatere spremembe, ki se lahko opazijo, vključujejo povečanje serumskega prolaktina in zmanjšanje ravni plazemskega kortizola in testosterona. Te hormonske spremembe lahko povzročijo pojav kliničnih simptomov.

Kirurški posegi

Zdravilo Codilek tablete s podaljšanim sproščanjem ni priporočeno za predoperativno uporabo ali za uporabo v prvih 12–24 urah po operativnem posegu. Glede na tip in obseg kirurškega posega, izbrani postopek anestezije, druga sočasna zdravila in individualno stanje bolnika je določitev točnega časa začetka pooperativnega zdravljenja z zdravilom Codilek odvisna od temeljite ocene koristi in tveganj za vsakega posameznega bolnika.

Tako kot velja za vse opioidne pripravke, je treba zdravila, ki vsebujejo oksikodon, uporabljati previdno po kirurških posegih v trebušni votlini, saj je za opioide znano, da neugodno vplivajo na motiliteto črevesja, zato se jih ne sme uporabiti, dokler se zdravnik ne prepriča, da je delovanje črevesja normalno.

Pri zlorabi peroralnih farmacevtskih oblik s parenteralnim injiciranjem so pričakovani hudi neželeni učinki, ki so lahko smrtni.

Prazen matriks (tableto) se lahko opazi v blatu.

Zdravilo Codilek vsebuje laktozo

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sedativi kot so benzodiazepini ali sorodna zdravila:

Sočasna uporaba opioidov s sedativnimi zdravili, kot so benzodiazepini ali sorodna zdravila, poveča tveganje za sedacijo, depresijo dihanja, komo in smrt zaradi aditivnega učinka depresije na centralni živčni sistem. Odmerek in trajanje sočasne uporabe je treba omejiti (glejte poglavje 4.4).

Učinkovine, ki zavirajo centralni živčni sistem, so na primer sedativi (vključno z benzodiazepini), gabapentinoidi, kot je pregabalin, anksiolitiki, hipnotiki, fenotiazini, nevroleptiki, antipsihotiki, antidepresivi ali drugi opioidi.

Alkohol lahko poveča farmakodinamični učinek zdravila Codilek; 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.

Zdravila z antiholinergičnimi učinki (npr. triciklični antidepresivi, antihistaminiki, antiemetiki, psihotropna zdravila, mišični relaksanti, zdravila proti Parkinsonovi bolezni) lahko povečajo antiholinergične neželene reakcije oksikodona, kot so zaprtost, suha usta ali motnje izločanja urina.

Pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce MAO ali so prejeli zaviralce MAO v zadnjih dveh tednih, je treba oksikodon uporabljati previdno.

V posameznih primerih sočasne uporabe oksikodona in kumarinskih antikoagulantov so opazili klinično pomembne spremembe razmerja INR (International Normalised Ratio – mednarodno umerjeno razmerje).

Oksikodon se presnavlja predvsem s CYP3A4, ob sodelovanju CYP2D6. Aktivnosti teh presnovnih poti lahko zavrejo ali inducirajo različna sočasno uporabljena zdravila ali prehrana. Te interakcije so podrobneje razložene v naslednjih odstavkih.

Zaviralci CYP3A4, kot so na primer makrolidni antibiotiki (npr. klaritromicin, eritromicin in telitromicin), azolna protiglivična zdravila (npr. ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol in posakonazol), zaviralci proteaze (npr. boceprevir, ritonavir, indinavir, nelfinavir in sakvinavir), cimetidin in grenivkin sok lahko privedejo do zmanjšanja očistka oksikodona, kar bi lahko povzročilo povečanje koncentracije oksikodona v plazmi. Zato bo morda treba odmerek oksikodona ustrezno prilagoditi.

Nekateri posebni primeri zaviralcev CYP3A4 so navedeni v nadaljevanju:

- Itrakonazol, močan zaviralec CYP3A4, ki so ga v 200 mg peroralnih odmerkih bolnikom dajali pet dni, je povečal vrednost AUC peroralno uporabljenega oksikodona. V povprečju je bila vrednost AUC približno 2,4-krat večja (območje 1,5 – 3,4).
- Vorikonazol, zaviralec CYP3A4, ki so ga v 200 mg odmerkih dvakrat na dan bolnikom dajali štiri dni (kot prva dva odmerka so bolniki prejeli 400 mg zdravila), je povečal vrednost AUC peroralno uporabljenega oksikodona. V povprečju je bila vrednost AUC približno 3,6-krat večja (območje 2,7 – 5,6).
- Telitromicin, zaviralec CYP3A4, ki so ga v 800 mg peroralnih odmerkih bolnikom dajali štiri dni, je povečal vrednost AUC peroralno uporabljenega oksikodona. V povprečju je bila vrednost AUC približno 1,8-krat večja (območje 1,3 – 2,3).
- Grenivkin sok, zaviralec CYP3A4, ki so ga v 200 ml odmerkih bolniki prejemali pet dni trikrat na dan, je povečal vrednost AUC peroralno uporabljenega oksikodona. V povprečju je bila vrednost AUC približno 1,7-krat večja (območje 1,1 – 2,1).

Induktorji CYP3A4, kot so na primer rifampicin, karbamazepin, fenitoin in šentjanževka, lahko inducirajo presnavljanje oksikodona in povzročijo povečanje očistka oksikodona, kar bi lahko imelo za posledico zmanjšanje koncentracije oksikodona v plazmi. Odmerek oksikodona bo morda treba ustrezno prilagoditi.

Nekateri posebni primeri induktorjev CYP3A4 so predstavljeni v nadaljevanju:

- Šentjanževka, induktor CYP3A4, ki so jo v odmerku 300 mg trikrat na dan dajali v obdobju petnajstih dni, je zmanjšala vrednost AUC peroralno uporabljenega oksikodona. V povprečju je bila vrednost AUC približno za 50 % manjša (območje 37-57 %).
- Rifampicin, induktor CYP3A4, ki so ga v odmerku 600 mg enkrat na dan bolnikom dajali sedem dni, je zmanjšal vrednost AUC peroralno uporabljenega oksikodona. V povprečju je bila vrednost AUC približno za 86 % manjša.

Zdravila, ki zavirajo aktivnost CYP2D6, kot sta na primer paroksetin in kinidin, lahko povzročijo zmanjšanje očistka oksikodona, kar bi lahko privedlo do povečanja koncentracije oksikodona v plazmi.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so bile izvedene samo pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Pri bolnicah, ki so noseče ali dojijo, se je treba, kolikor je le mogoče, izogibati uporabi tega zdravila.

Nosečnost

Podatki o uporabi oksikodona pri nosečnicah so omejeni. Oksikodon prehaja preko placente. Pri otrocih, rojenih materam, ki so opioide prejemale v obdobju zadnjih 3 do 4 tednov pred porodom, je treba biti pozoren na pojav depresije dihanja. Pri novorojenčkih, rojenih materam, ki so se zdravile z oksikodonom, se lahko pojavijo odtegnitveni simptomi.

Dojenje

Oksikodon se lahko izloča v materino mleko in lahko pri dojenčku povzroči sedacijo in depresijo dihanja. Zato se oksikodona pri doječih materah ne sme uporabljati.

Plodnost

Podatki pri ljudeh niso na voljo. S študijami na podganah niso dokazali nobenih učinkov na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost za vožnjo in upravljanja strojev

Oksikodon lahko neugodno vpliva na sposobnost za vožnjo in upravljanja strojev. Ta vpliv je še posebej verjeten na začetku zdravljenja z oksikodonom, po povečanju odmerka ali zamenjavi zdravila in kadar se oksikodon uporablja skupaj z alkoholom ali drugimi zaviralci osrednjega živčevja.

Bolniki, ki so stabilizirani na določenem odmerku, ne bodo imeli nujno omejenih sposobnosti. Zaradi tega mora zdravnik odločiti, ali bolnik lahko vozi in upravlja stroje.

4.8 Neželeni učinki

Oksikodon lahko zaradi svojih farmakoloških lastnosti povzroči depresijo dihanja, miozo, spazem bronhijev ter spazme gladkih mišic in lahko prepreči refleks kašlja.

Najpogostejša poročana neželena učinka sta navzea (še posebej na začetku zdravljenja) in zaprtost.

Depresija dihanja je glavno tveganje prevelikega odmerjanja opioidov, najpogosteje pa se pojavi pri starejših ali oslabljenih bolnikih.

Opioidi lahko pri občutljivih posameznikih povzročijo hudo hipotenzijo.

Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena takole:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$)

Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)

Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)

Zelo redki ($< 1/10.000$)

Neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Infekcijske in parazitske bolezni

Redki: herpes simpleks

Bolezni imunskega sistema

Občasni: preobčutljivost

Neznana: anafilaktične reakcije, anafilaktoidne reakcije

Presnovne in prehranske motnje

Pogosti: zmanjšan apetit do izgube apetita

Občasni: dehidracija

Redki: povečan apetit

Psihiatrične motnje

Pogosti: tesnoba, stanje zmedenosti, depresija, zmanjšana aktivnost, nemirnost, psihomotorična hiperaktivnost, živčnost, nespečnost, neobičajne misli

Občasni: vznemirjenost, čustvena nestanovitnost, evforično razpoloženje, motnje zaznavanja, kot so prividi, derealizacija; zmanjšan libido, odvisnost od zdravila (glejte poglavje 4.4)

Neznana: napadalnost

Bolezni živčevja

Zelo pogosti: zaspanost, sedacija, omotica, glavobol

Pogosti: tresenje, letargija

Občasni: amnezija, konvulzije (še posebej pri osebah z epileptično motnjo ali nagnjenostjo h konvulzijam), motnje koncentracije, migrena, hipertenzija, nehotno krčenje mišic, hipestezija, motnje koordinacije, motnje govora, sinkopa, parestezija, disgevizija

Neznana: hiperalgezija

Očesne bolezni

Občasni: motnje vida, mioza

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Občasni: poslabšanje sluha, vrtoglavica

Srčne bolezni

Občasni: tahikardija, palpitacije (v okviru odtegnitvenega sindroma)

Žilne bolezni

Občasni: vazodilatacija

Redki: hipotenzija, ortostatska hipotenzija

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Pogosti: dispneja, bronhospazem

Občasni: depresija dihanja, disfonija, kašelj

Neznana: sindrom centralne spalne apneje

Bolezni prebavil

Zelo pogosti: zaprtost, bruhanje, navzea

Pogosti: bolečine v trebuhu, diareja, suha usta, kolcanje, dispepsija

Občasni: razjede v ustih, stomatitis, disfagija, flatulenca, spahovanje, ileus

Redki: melena, zobne bolezni, krvavitve iz dlesni

Neznana: zobna gniloba

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Občasni: zvišanje ravni jetrnih encimov

Neznana: holestaza, krči v žolčniku, disfunkcija Oddijevega sfinktra

Bolezni kože in podkožja

Zelo pogosti: pruritus

Pogosti: kožne reakcije/izpuščaji, čezmerno znojenje

Občasni: suha koža

Redki: koprivnica

Bolezni sečil

Pogosti: dizurija, nujna potreba po uriniranju
Občasni: zadrževanje urina

Motnje reprodukcije in dojk

Občasni: erektilna disfunkcija, hipogonadizem
Neznana: amenoreja

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti: astenična stanja, utrujenost
Občasni: mrzlica, odtegnitveni sindrom, bolečine (npr. bolečine v prsnem košu), slabo počutje, edemi, periferni edem, toleranca na zdravilo, žeja
Redki: povečanje telesne mase, zmanjšanje telesne mase
Neznana: odtegnitveni sindrom pri novorojenčkih

Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih

Občasni: poškodbe zaradi nesreč

Odvisnost od drog

Ponavljajoča se uporaba zdravila {ime zdravila} lahko povzroči odvisnost od zdravila, tudi pri terapevtskih odmerkih. Tveganje za odvisnost od zdravila se lahko razlikuje glede na bolnikove individualne dejavnike tveganja, odmerek in trajanje opioidnega zdravljenja (glejte poglavje 4.4)

Pediatrična populacija

Pogostnost, vrsta in resnost neželenih učinkov pri mladostnikih (starih od 12 do 18 let) so podobni kot pri odraslih (glejte poglavje 5.1).

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 ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi zastrupitve

Akuten prevelik odmerek oksikodona se lahko kaže kot depresija dihanja, zaspanost, ki napreduje do stuporja ali kome, hipotonija, mioza, bradikardija, hipotenzija, pljučni edem in smrt.

Pri prevelikem odmerjanju oksikodona so opazili toksično levkoencefalopatijo.

Zdravljenje zastrupitev

Vzdrževati je treba prehodnost dihalnih poti. Specifični antidoti za simptome prevelikega odmerjanja opioidov so čisti opioidni antagonisti, kot je nalokson. Če je potrebno, je treba uporabiti druge podperne ukrepe.

Opioidni antagonisti: nalokson (npr. 0,4 – 2 mg intravensko). Dajanje, če je potrebno, ponavljate v 2–3 minutnih intervalih ali z infundiranjem 2 mg v 500 ml 0,9 % natrijevega klorida ali 5 % glukoze (0,004 mg/ml naloksona). Infuzijo je treba dajati s hitrostjo, ki je povezana s predhodno danimi bolusnimi odmerki in mora biti usklajena z odzivom bolnika.

Drugi podporni ukrepi: vključno z umetnim predihavanjem, kisikom, vazopresorji in infuzijami tekočine pri obvladovanju cirkulatornega šoka po prevelikem odmerku. Srčni zastoj ali aritmija lahko zahtevata masažo srca ali defibrilacijo. Ohraniti je treba metabolizem tekočin in elektrolitov.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: analgetiki, opioidi, opiat
Oznaka ATC: N02AA05

Oksikodon izkazuje afiniteto za opioidne receptorje kappa, mi in delta v možganih, hrbtenjači in perifernih organih. Na teh receptorjih deluje kot opioidni agonist, brez antagonističnega učinka. Terapevtski učinek je pretežno analgetičen in pomirjevalen. V primerjavi z oksikodonom s hitrim sproščanjem, ki se daje samostojno ali v kombinaciji z drugimi snovmi, tablete oksikodona s podaljšanim sproščanjem zagotovijo lajšanje bolečine za znatno daljši čas, brez povečane pogostosti pojavljanja neželenih učinkov.

Endokrini sistem

Glejte poglavje 4.4.

Prebavila

Opioidi lahko sprožijo krč Oddijevega sfinktra.

Pediatrična populacija

Podatki o varnosti, pridobljeni z oksikodonom v kliničnih, farmakodinamičnih in farmakokinetičnih študijah kažejo, da pediatrični bolniki oksikodon na splošno dobro prenašajo, pojavljajo se neželeni učinki, ki vplivajo predvsem na prebavila in živčni sistem. Neželeni učinki, o katerih so poročali, so bili skladni z znanim varnostnim profilom oksikodona in drugih primerljivih močnih opioidov (glejte poglavje 4.8 Neželeni učinki).

Podatkov iz kliničnih preskušanj o dolgotrajnejši uporabi pri otrocih, starih od 12 do 18 let, ni.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Absorpcijo oksikodona iz zdravila Codilek tablete s podaljšanim sproščanjem je mogoče izračunati dvofazno z začetnim sorazmerno hitrim razpolovnim časom 0,6 ure, ki upošteva manjšino učinkovine, in daljšim razpolovnim časom 6,9 ur, ki upošteva večino učinkovine.

Da bi se izognili izgubi lastnosti nadzorovanega sproščanja Codilek tablet s podaljšanim sproščanjem, jih je treba pogoltniti cele in se jih ne sme deliti, lomiti, drobiti ali žvečiti. Zaužitje prelomljenih, zdrobljenih ali prežvečenih tablet povzroči hitro sproščanje in absorpcijo potencialno smrtnega odmerka oksikodona (glejte poglavje 4.9).

Relativna biološka uporabnost oksikodona s podaljšanim sproščanjem je primerljiva z biološko uporabnostjo oksikodona s hitrim sproščanjem, pri čemer so največje koncentracije v plazmi po zaužitju tablet s podaljšanim sproščanjem dosežene po približno 3 urah v primerjavi z 1 uro do 1,5 ure po zaužitju tablet s hitrim sproščanjem. Največje plazemske koncentracije in nihanja koncentracij oksikodona so v pripravkih s podaljšanim sproščanjem podobne tistim pri oblikah s hitrim sproščanjem, če se dajejo v enakih dnevni odmerkih v časovnih presledkih 12 oziroma 6 ur.

Masten obrok pred jemanjem tablete ne spremeni maksimalne koncentracije ali obsega absorpcije oksikodona.

Absolutna biološka uporabnost oksikodona znaša približno dve tretjini v primerjavi s parenteralnim dajanjem.

Porazdelitev

V stanju dinamičnega ravnovesja volumen porazdelitve oksikodona znaša 2,6 l/kg; vezava na beljakovine v plazmi znaša 38 do 45 %; razpolovni čas izločanja znaša 4 do 6 ur, očistek iz plazme pa 0,8 l/min. Razpolovni čas izločanja oksikodona iz tablet s podaljšanim sproščanjem znaša 4 do 5 ur, vrednosti stanja dinamičnega ravnovesja pa se dosežejo povprečno po enem dnevu.

Biotransformacija

Oksikodon se preko citokromskega sistema P450 presnavlja v črevesju in jetrih v noroksikodon in oksimorfon kot tudi v več glukuronidnih konjugatov. Raziskave *in vitro* nakazujejo, da terapevtski odmerki cimetidina verjetno nimajo nobenega pomembnega vpliva na tvorbo noroksikodona. Pri ljudeh kinidin zmanjšuje nastajanje oksimorfona, medtem ko farmakodinamične lastnosti oksikodona v glavnem ostajajo nespremenjene. Prispevek presnovkov k skupnemu farmakodinamičnemu učinku je nepomemben.

Izločanje

Oksikodon in njegovi presnovki se izločajo s sečem in blatom. Oksikodon prehaja preko placent in je prisoten tudi v materinem mleku.

Pri ženskah je koncentracija oksikodona v plazmi v povprečju do 25 % višja kot pri moških glede na telesno maso.

Linearnost/nelinearnost

5, 10 in 20 mg tablete s podaljšanim sproščanjem so sorazmerno z odmerkom bioekvivalentne glede na količino absorbirane učinkovine, primerljive pa so tudi glede na hitrost absorpcije.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Reproduktivna in razvojna toksičnost

Oksikodon v odmerkih do 8 mg/kg telesne mase ni imel vpliva na plodnost in zgodnji embrionalni razvoj pri podganjih samcih in samicah in ni povzročil malformacij pri podganah pri odmerkih do 8 mg/kg, pri kuncih pa pri odmerkih 125 mg/kg telesne mase. Pri kuncih so kljub temu v primerih, ko so za statistično oceno uporabili posamezne fetuse, opazili z odmerkom povezan porast razlik v razvoju (povečana incidenca 27. presakralnega vretenca, dodatni pari reber). Ko so bili ti parametri statistično ovrednoteni z uporabo vseh mladičev v leglu, je bila povečana samo incidenca 27. presakralnega vretenca in samo v skupini, ki je prejela 125 mg/kg telesne mase, to je odmerek, ki je povzročil hude farmakotoksične učinke pri brejih živalih. V študiji pred- in poporodnega razvoja pri podganah F1 je bila telesna masa živali nižja pri odmerkih 6 mg/kg/d v primerjavi s telesno maso živali iz kontrolne skupine pri odmerkih, ki so zmanjšali maternalno telesno maso in vnos hrane (NOAEL 2 mg/kg telesne mase). Opazili niso niti učinkov na fizične, refleksološke in senzorne razvojne parametre niti na vedenjske in reproduktivne. Učinkov na generacijo F2 ni bilo.

Genotoksičnost

Rezultati *in vitro* in *in vivo* študij so pokazali, da je pri človeku tveganje za genotoksične učinke oksikodona pri terapevtskih koncentracijah minimalno ali pa ga sploh ni. Pri bakterijskih testih mutagenosti ali *in vivo* mikronukleosnem testu pri miših oksikodon ni deloval genotoksično.

Oksikodon je povzročil pozitiven odziv pri *in vitro* mišjem limfomskem testu ob prisotnosti S9 presnovni aktivaciji podganjih jeter pri odmerkih večjih kot 25 µg/mL.

In vitro sta bila izvedena tudi dva testa kromosomske aberacije s humanimi limfociti.

Pri prvem testu je bil oksikodon negativen brez presnovne aktivacije, vendar je bil pozitiven s S9 presnovno aktivacijo pri 24-urni, ne pa tudi pri 48-urni izpostavljenosti.

Pri drugem testu oksikodon ni pokazal klastogenih učinkov ne glede na odmerek ali presnovno aktivacijo.

Karcinogenost

Karcinogenost so ovrednotili v 2-letni študiji s peroralno sondo, izvedeno na podganah Sprague-Dawley. Oksikodon ni povečal incidence tumorjev pri podganjih samcih in samicah pri odmerkih do 6 mg/kg/dan. Odmerki so bili omejeni s farmakološkimi učinki oksikodona, povezanimi z opioidi.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

hidrogenirano ricinusovo olje
kopovidon
behenoil polioksigliceridi
laktoza monohidrat
magnezijev stearat
koruzni škrob
koloidni brezvodni silicijev dioksid
srednjeveržni trigliceridi

Obloga tablete

mikrokristalna celuloza
hipromeloza
stearinska kislina
titanov dioksid (E171)

Codilek 5 mg tablete s podaljšanim sproščanjem:

indigo karmin (E132)
hidriran aluminijev oksid

Codilek 20 mg tablete s podaljšanim sproščanjem:

rdeči železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

Vsebnik: Rok uporabnosti po prvem odprtju:

6 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Codilek 5 mg tablete s podaljšanim sproščanjem:

Pretisni omoti: Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

HDPE platenke: Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Codilek 10 mg, 20 mg tablete s podaljšanim sproščanjem:

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Za otroke varni aluminijasti pretisni omoti (PVC/PE/PVDC), sestavljene iz bele prozorne PVC/PE/PVCD laminirane folije in aluminijaste folije, ali HDPE vsebniki z za otroke varno navojno zaporko (HDPE ali PP) z ali brez sušilne kapsule iz polietilena (PE), ki vsebuje silicijev dioksid kot sušilno sredstvo.

Pakiranja:

Pretisni omot: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 98, 100, 100x1 in 112 tablet s podaljšanim sproščanjem
Vsebnik: 100 in 250 tablet s podaljšanim sproščanjem

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za ravnanje z zdravilom in za odstranjevanje zdravila

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

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/09/00405/001-066

9. DATUM PRVE PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve pridobitve: 17. 07. 2009
Datum zadnjega podaljšanja: 18. 12. 2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

26. 2. 2025