

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Oksikodon/nalokson Pliva 10 mg/5 mg tablete s produljenim oslobađanjem

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 10 mg oksikodonklorida (što odgovara 9 mg oksikodona) i 5 mg naloksonklorida (u obliku 5,45 mg naloksonklorid dihidrata što odgovara 4,5 mg naloksona)

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s produljenim oslobađanjem.

Ružičasta, duguljasta, bikonveksna tablete s produljenim oslobađanjem, s razdjelnom crtom na obje strane, dužine 10,2 mm, širine 4,7 mm i visine 3,0 - 4,0 mm.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Za liječenje jake boli koja se može primjereno suzbiti samo opioidnim analgeticima.

Dodan je antagonist opioida nalokson, koji sprječava pojavu konstipacije uzrokovane djelovanjem opioida blokirajući djelovanje oksikodona na lokalne opioidne receptore u crijevu.

Oksikodon/nalokson Pliva je indiciran u odraslih.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Analgetska djelotvornost lijeka Oksikodon/nalokson Pliva odgovara učinku oksikodonklorida u obliku tableta s produljenim oslobađanjem.

Dozu je potrebno prilagoditi intenzitetu boli i osjetljivosti pojedinačnih bolesnika. Ako nije drugačije propisano, Oksikodon/nalokson Pliva potrebno je primijeniti na sljedeći način:

##### Odrasli

Uobičajena početna doza za bolesnike koji nisu prije uzimali opioidne analgetike jest 10 mg/5 mg oksikodonklorida/naloksonklorida svakih 12 sati.

Dostupne su i niže jačine lijeka radi lakšeg titriranja doze na početku opioidne terapije i prilikom prilagođavanja doza u pojedinačnih bolesnika.

Bolesnici koji su već primjenjivali opioide liječenje mogu započeti većom dozom lijeka Oksikodon/nalokson Pliva, ovisno o njihovu prethodnu iskustvu s primjenom opioida.

Najveća dnevna doza lijeka Oksikodon/nalokson Pliva jest 160 mg oksikodonklorida i 80 mg naloksonklorida. Najviša dnevna doza rezervirana je za bolesnike koji su prije uzimali stabilnu dnevnu dozu lijeka Oksikodon/nalokson Pliva i kod kojih je potrebno povećati dozu. Posebnu je pažnju potrebno posvetiti bolesnicima s oštećenom bubrežnom funkcijom te bolesnicima s blaže oštećenom funkcijom jetre ako se razmatra povećanje doze. Za bolesnike koji trebaju veće doze lijeka Oksikodon/nalokson Pliva potrebno je razmotriti primjenu dodatne doze oksikodonklorida s produljenim oslobađanjem u istim vremenskim razmacima. Pritom treba paziti da se ne prekorači najveća dnevna doza od 400 mg oksikodonklorida s produljenim oslobađanjem. U slučaju primjene dodatne doze oksikodonklorida, povoljno djelovanje naloksonklorida na funkciju crijeva može biti umanjeno.

Nakon potpunog prekida primjene lijeka Oksikodon/nalokson Pliva, nakon kojeg slijedi primjena nekog drugog opioida, može se očekivati pogoršanje funkcije crijeva.

Nekim bolesnicima koji uzimaju Oksikodon/nalokson Pliva u skladu s uobičajenim načinom doziranja, za suzbijanje probijajuće boli potrebni su analgetici s trenutačnim oslobađanjem kao „spasonosni“ lijek. Oksikodon/nalokson Pliva je farmaceutski oblik tablete s produljenim oslobađanjem te stoga nije namijenjen za liječenje probijajuće boli. Jedna doza „spasonosnog lijeka“, za liječenje probijajuće boli, odgovara približno 1/6 dnevne doze oksikodonklorida. Ako bolesnik treba više od dvije „spasonosne“ doze na dan, onda obično treba povećati dozu lijeka Oksikodon/nalokson Pliva. To povećanje doze treba provoditi postupno, obično svakih 1–2 dana po 5 mg/2,5 mg dva puta na dan ili, ako je neophodno, 10 mg/5 mg oksikodonklorida/naloksonklorida dok se ne postigne stabilna doza. Cilj je titracije za svakog bolesnika ponaosob postići odgovarajuće doziranje dva puta na dan, kojim će se, dokle god je potrebno liječenje boli, održavati zadovoljavajuća analgezija uz primjenu spasonosnog lijeka što je manje moguće.

Oksikodon/nalokson Pliva primjenjuje se u utvrđenoj terapijskoj dozi, prema unaprijed zadanom rasporedu, dva puta na dan. Takvo simetrično doziranje (jednaka doza ujutro i navečer) u zadanim vremenskim razmacima (svakih 12 sati) odgovara većini bolesnika. Međutim, nekim bolesnicima, ovisno o individualnim značajkama boli, može biti korisnije asimetrično doziranje prilagođeno njihovu obrascu boli. Općenito, treba odabrati najmanju dozu kojom se postiže učinkovita analgezija.

Pri liječenju boli koja nije posljedica maligne bolesti uobičajene dnevne doze do 40 mg/20 mg oksikodonklorida/naloksonklorida su obično dovoljne, ali ponekad su potrebne i veće doze.

Za doze koje se ne mogu postići primjenom ove jačine, dostupne su i druge jačine ovoga lijeka.

#### Stariji bolesnici

Kao i kod mladih odraslih osoba, dozu je potrebno prilagoditi jačini boli i osjetljivosti pojedinačnih bolesnika.

#### Oštećenje funkcije bubrega

Kliničko je ispitivanje pokazalo da su u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega povećane koncentracije i oksikodona i naloksona u plazmi (vidjeti dio 5.2). Povećanje koncentracija naloksona bilo je veće nego ono oksikodona. Klinički značaj izloženosti relativno visokim koncentracijama naloksona u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega još nije utvrđen. Potreban je oprez kad se Oksikodon/nalokson Pliva primjenjuje u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4).

#### Oštećenje funkcije jetre

Kliničko je ispitivanje pokazalo da su u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre povećane koncentracije i oksikodona i naloksona u plazmi. Povišenje koncentracije naloksona bilo je veće nego ono oksikodona (vidjeti dio 5.2). Klinički značaj izloženosti relativno visokim koncentracijama naloksona u bolesnika s

oštećenjem funkcije jetre još nije utvrđen. Potreban je oprez kad se Oksikodon/nalokson Pliva primjenjuje u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.4). Primjena lijeka Oksikodon/nalokson Pliva u bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem funkcije jetre je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

#### Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Oksikodon/nalokson Pliva u djece mlađe od 18 godina nisu ustanovljene. Nema podataka o primjeni u djece.

#### **Način primjene**

Peroralna primjena.

Utvrđena terapijska doza lijeka Oksikodon/nalokson Pliva primjenjuje se dva puta na dan prema unaprijed utvrđenom vremenskom rasporedu.

Tablete s produljenim oslobađanjem treba uzeti s dovoljno tekućine, sa ili bez hrane.

Tableta s produljenim oslobađanjem može se razdijeliti na jednake doze, ali se ne smije žvakati ni drobiti (vidjeti dio 4.4).

#### **Ciljevi liječenja i prestanak primjene (analgezija)**

Prije početka liječenja lijekom Oksikodon/nalokson Pliva potrebno je u suradnji s bolesnikom dogovoriti strategiju liječenja, uključujući trajanje liječenja i ciljeve liječenja, kao i plan prestanka liječenja, u skladu sa smjernicama za liječenje boli. Tijekom liječenja potreban je čest kontakt liječnika s bolesnikom kako bi se procijenila potreba za nastavkom liječenja, razmotrio prestanak liječenja i, ako je potrebno, prilagodila doza. Kada bolesniku više nije potrebna terapija oksikodonom, preporučuje se postupno smanjivati dozu radi sprječavanja simptoma ustezanja. Ako kontrola bola nije odgovarajuća, potrebno je razmotriti mogućnost razvoja hiperalgezije, tolerancije i progresije osnovne bolesti (vidjeti dio 4.4).

#### **Trajanje liječenja**

Trajanje liječenja lijekom Oksikodon/nalokson Pliva ne smije biti duže nego što je to nužno potrebno.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Teška respiratorna depresija s hipoksijom i/ili hiperkapnijom.
- Teška kronična opstruktivna plućna bolest.
- Plućno srce.
- Teška bronhalna astma.
- Paralitički ileus koji nije posljedica liječenja opioidima.
- Umjereno do teško oštećenje funkcije jetre.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Potreban je oprez pri primjeni lijeka Oksikodon/nalokson Pliva u bolesnika sa:

- teškim oštećenjem respiratorne funkcije
- apnejom u spavanju
- istodobnom primjenom depresora SŽS-a (vidjeti dolje i dio 4.5)
- inhibitorima monoamino oksidaze (MAOI, vidjeti dolje i dio 4.5)
- znakovima poremećaja uzimanje opioida (vidjeti niže)
- starijih ili nemoćnih osoba
- ozljedom glave, intrakranijalnom lezijom ili povećanim intrakranijalnim tlakom, smanjenom razinom svijesti nepoznatog porijekla

- epileptičkim poremećajem ili predispozicijom za konvulzije
- hipotenzijom
- hipertenzijom
- pankreatitisom
- blagim oštećenjem funkcije jetre
- oštećenom bubrežnom funkcijom
- paralitičkim ileusom uzrokovanim opioidima
- miksedemom
- hipotireodizmom
- Addisonovom bolešću (adrenalna kortikalna insuficijencija)
- hipertrofijom prostate
- toksičnom psihozom
- alkoholizmom
- deliriumom tremens
- kolelitijazom
- postojećim kardiovaskularnim bolestima

#### Respiratorna depresija

Primarni rizik od prekomjerne količine opioida je pojava respiratorne depresije.

#### *Poremećaji disanja povezani sa spavanjem*

Opioidi mogu izazvati poremećaje disanja povezane sa spavanjem, uključujući centralnu apneju u spavanju (engl. central sleep apnea, CSA) i hipoksemiju povezanu sa spavanjem. Primjena opioida može povećati rizik od CSA-a ovisno o dozi. U bolesnika u kojih se javi CSA, razmotrite smanjenje ukupne doze opioida.

#### Rizik od istovremene primjene sedativa poput benzodiazepina ili drugih sličnih lijekova:

Istovremena primjena opioida, uključujući oksikodonklorid, i sedativa, poput benzodiazepina ili drugih sličnih lijekova, može rezultirati sedacijom, respiratornom depresijom, komom i smrtnim ishodom. Zbog takvog rizika, istovremena primjena sa sedativima treba biti namijenjena isključivo za bolesnike za koje ne postoji mogućnost alternativnog liječenja. Ukoliko se odluči propisati Oksikodon/nalokson Pliva istovremeno sa sedativima, treba primijeniti najnižu učinkovitu dozu, a trajanje liječenja treba biti najkraće moguće.

Bolesnike treba pažljivo pratiti radi znakova i simptoma respiratorne depresije i sedacije. Upravo radi toga, preporuča se informirati bolesnike i njihove skrbnike kako bi bili svjesni navedenih simptoma (vidjeti dio 4.5).

#### Inhibitori monoaminooksidaze

Oksikodon/naloksonom Pliva se mora primjenjivati s oprezom kod bolesnika koji uzimaju inhibitore MAO ili koji su primili inhibitore MAO u prethodna dva tjedna.

#### Oštećenje funkcije jetre ili bubrega

Oprez je također nužan kod primjene lijeka Oksikodon/nalokson Pliva u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre ili bubrega. Bolesnicima s teškim oštećenjem bubrega naročito je potreban strog liječnički nadzor.

#### Dijareja

Pojava proljeva može biti posljedica djelovanja naloksona.

#### Poremećaj uzimanja opioida (zloraba i ovisnost)

Ponavljana primjena opioida kao što je oksikodon može dovesti do razvoja tolerancije i fizičke i/ili psihičke ovisnosti. Ponavljana primjena lijeka Oksikodon/nalokson Pliva može dovesti do poremećaja uzimanja opioida (engl. *Opioid Use Disorder*, OUD). Viša doza i dulje trajanje liječenja opioidom mogu povećati rizik od razvoja OUD-a. Zloupotreba ili namjerna pogrešna uporaba lijeka Oksikodon/nalokson Pliva može za posljedicu imati predoziranje i/ili smrt. Rizik od razvoja poremećaja uzimanja opioida povećan je u bolesnika s osobnom ili obiteljskom anamnezom (roditelji ili braća i sestre) poremećaja povezanih s uzimanjem psihoaktivnih tvari (uključujući poremećaj povezan s uzimanjem alkohola), u trenutnih pušača duhana ili u bolesnika s osobnom anamnezom drugih poremećaja mentalnog zdravlja (npr. velika depresija, anksioznost i poremećaji osobnosti).

Prije početka liječenja lijekom Oksikodon/nalokson Pliva i tijekom liječenja, potrebno je s bolesnikom dogovoriti ciljeve liječenja i plan prestanka liječenja (vidjeti dio 4.2). Također, prije i tijekom liječenja bolesnika treba upoznati s rizicima i znakovima poremećaja uzimanja opioida. Ako se ti znakovi pojave, bolesnicima treba savjetovati da se obrate svom liječniku.

Bolesnike je potrebno pratiti radi mogućih znakova ponašanja povezanog s traženjem lijeka (npr. preuranjeni zahtjevi za novim izdavanjem lijeka). To uključuje provjeru istodobno uzimanih opioida i psihoaktivnih lijekova (kao što su benzodiazepini). Za bolesnike sa znakovima i simptomima OUD-a, potrebno je razmotriti savjetovanje sa specijalistom za ovisnosti.

#### Ukidanje lijeka iz terapije i sindrom ustezanja

Ponovljena primjena lijeka Oksikodon/nalokson Pliva može izazvati razvoj fizičke ovisnosti, te se mogu javiti simptomi ustezanja nakon naglog prekida liječenja. Ako liječenje lijekom Oksikodon/nalokson Pliva više nije potrebno, preporučuje se postupno smanjivanje dnevne doze kako bi se spriječila pojava simptoma ustezanja (vidjeti dio 4.2).

Oksikodon/nalokson Pliva nije prikladan za liječenje simptoma ustezanja.

#### Potencijalno smrtonosna doza oksikodona

Da bi se kod tableta sačuvalo svojstvo produljenog oslobađanja, tablete s produljenim oslobađanjem ne smiju se žvakati ni drobiti. Žvakanje ili drobljenje tableta s produljenim oslobađanjem prije gutanja uzrokuje ubrzano oslobađanje djelatnih tvari i apsorpciju potencijalno smrtonosne doze oksikodona (vidjeti dio 4.9).

#### Somnolencija i/ili epizoda iznenadnog usnivanja

Bolesnici u kojih je nastupila somnolencija i/ili epizoda iznenadnog usnivanja ne smiju upravljati vozilima niti raditi sa strojevima. Nadalje, može se razmotriti smanjenje doze ili završetak liječenja. Zbog mogućih aditivnih učinaka, bolesnicima koji u kombinaciji s lijekom Oksikodon/nalokson Pliva uzimaju i druge lijekove sa sedativnim učinkom treba savjetovati da budu oprezni (vidjeti dijelove 4.5 i 4.7).

#### Alkohol

Istodobna primjena alkohola i lijeka Oksikodon/nalokson Pliva može povećati rizik od nuspojava lijeka Oksikodon/nalokson Pliva te ju je stoga potrebno izbjeći.

#### Bolesnici s rakom

Nema kliničkog iskustva s bolesnicima oboljelima od zloćudnih novotvorina povezanih s karcinomatozom peritoneja ili subokluzivnim sindromom u uznapredovalom stadiju raka probavnog sustava i zdjelice. Stoga se ne preporučuje primjena lijeka Oksikodon/nalokson Pliva u toj populaciji bolesnika.

#### Kirurški zahvati

Primjena lijeka Oksikodon/nalokson Pliva ne preporučuje se prije operacije ni u prvih 12–24 sata nakon operacije. Ovisno o vrsti i opsegu operativnog zahvata, izabranoj metodi anestezije, drugim primijenjenim lijekovima i individualnom stanju bolesnika, točno vrijeme početka primjene lijeka Oksikodon/nalokson Pliva nakon operacije ovisi o pažljivoj procjeni odnosa rizika i koristi za svakog bolesnika posebno.

#### Zlouporaba

Osobe koje su ovisne o drogama treba odlučno odvratiti od svakog pokušaja zlouporabe lijeka Oksikodon/nalokson Pliva.

Ako osoba koja je ovisna o agonistima opioida, kao što su heroin, morfin ili metadon, zlorabi Oksikodon/nalokson Pliva parenteralnim, intranazalnim ili oralnim putem, očekuje se pojava izraženih simptoma ustezanja zbog antagonističkog djelovanja naloksona na opioidne receptore ili pojačavanje već postojećih simptoma ustezanja (vidjeti dio 4.9).

Zlouporaba sastojaka tableta s produljenim oslobađanjem (posebno talka) primijenjenih parenteralnim injekcijama može uzrokovati lokalnu nekrozu tkiva i plućne granulome ili može izazvati druge ozbiljne, potencijalno smrtonosne nuspojave.

#### Ostaci u stolici

Prazan matriks tablete s produljenim oslobađanjem može se vidjeti u stolici.

#### Učinci na endokrini sustav

Opioidi, kao što je oksikodon, mogu utjecati na os hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda ili os hipotalamus-hipofiza-gonade. Neke vidljive promjene uključuju porast serumskih razina prolaktina te pad plazmatskih razina kortizola i testosterona. Te hormonske promjene mogu dovesti do pojave kliničkih simptoma.

#### Dugotrajno liječenje

U bolesnika koji su na dugotrajnoj terapiji opioidima, prelazak na Oksikodon/nalokson Pliva može na početku primjene uzrokovati simptome ustezanja ili dijareju.

#### Hiperalgizija

Može se javiti hiperalgizija koja neće odgovoriti na daljnje povećanje doze oksikodona, osobito kod visokih doza. Možda će trebati smanjiti dozu oksikodona ili prijeći na drugi opioid.

#### Poremećaji žučnog trakta

Oksikodon može uzrokovati povećanje intrabilijarnog tlaka i spazam kao rezultat njegovih učinaka na Oddijev sfinkter; stoga, bolesnike s bolestima žučnog trakta treba pratiti zbog pogoršanja simptoma tijekom primjene oksikodona.

#### Doping

Sportaši moraju biti upoznati s činjenicom da ovaj lijek može uzrokovati pozitivan rezultat doping testa. Primjena lijeka Oksikodon/nalokson Pliva za poboljšanje psihofizičke izdržljivosti (kao doping) može biti opasna po zdravlje.

#### Pedijatrijska populacija

Nisu provedena ispitivanja o sigurnosti i djelotvornosti primjene lijeka Oksikodon/nalokson Pliva u djece i adolescenata mlađih od 18 godina. Stoga se ne preporučuje njegova primjena u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

#### Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

#### 4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istovremena primjena opioida sa sedativima poput benzodiazepina ili drugih sličnih lijekova, povećava rizik od sedacije, respiratorne depresije, kome i smrtnog ishoda zbog aditivnog učinka na depresiju SŽS – a. Treba ograničiti dozu i trajanje istovremene primjene (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi koji imaju depresijski učinak na SŽS uključuju, ali nisu ograničeni na: druge opioide, gabapentinoide poput pregabalina, anksiolitike, hipnotike i sedative (uključujući benzodiazepine), antidepresive, antipsihotike, antihistaminike i antiemetike.

Oksikodon/nalokson Pliva se mora primjenjivati uz oprez u bolesnika koji primaju inhibitore MAO ili su primali inhibitore MAO tijekom prethodna dva tjedna.

Istodobna primjena oksikodona sa serotoninskim lijekovima, kao što su selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI) ili selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI), može prouzročiti serotoninsku toksičnost. Simptomi serotoninske toksičnosti mogu uključivati promjene u mentalnom statusu (npr. agitacija, halucinacije, koma), autonomnu nestabilnost (npr. tahikardija, labilni krvni tlak, hipertermija), neuromuskularne abnormalnosti (npr. pojačani refleksi, nedostatak koordinacije, rigidnost) i/ili gastrointestinalne simptome (npr. mučnina, povraćanje, dijareja). Oksikodon se treba pažljivo upotrebljavati, a doza se možda treba smanjiti kod bolesnika koji uzimaju ove lijekove.

Alkohol može pojačati farmakodinamičke učinke lijeka Oksikodon/nalokson Pliva te je stoga potrebno izbjegavati istodobnu primjenu.

Pri istodobnoj primjeni oksikodona i kumarinskih antikoagulanasa, u pojedinaca su zapažene klinički značajne promjene vrijednosti INR-a (engl. *International Normalized Ratio*).

Oksikodon se primarno metabolizira putem CYP3A4 i djelomično putem CYP2D6 (vidjeti dio 5.2). Aktivnosti tih metaboličkih putova mogu inhibirati ili inducirati različiti istodobno primijenjeni lijekovi ili prehrambeni elementi. Shodno tome možda će trebati prilagoditi doze lijeka Oksikodon/nalokson Pliva.

Inhibitori CYP3A4, kao što su makrolidni antibiotici (npr. klaritromicin, eritromicin, telitromicin), azolni antimikotici (npr. ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol), inhibitori proteaze (npr. ritonavir, indinavir, nelfinavir, sakvinavir), cimetidin i sok od grejpa, mogu izazvati smanjenje klirensa oksikodona i tako dovesti do povećanja koncentracije oksikodona u plazmi. Možda će biti potrebno smanjiti dozu i nakon toga ponovno titrirati dozu lijeka Oksikodon/nalokson Pliva.

Induktori CYP3A4, kao što su rifampicin, karbamazepin, fenitoin i gospina trava, mogu inducirati metabolizam oksikodona i povećati klirens lijeka, što dovodi do smanjenja koncentracije oksikodona u plazmi. Potreban je oprez te će za postizanje odgovarajuće razine kontrole simptoma možda biti potrebna daljnja titracija.

Teoretski, lijekovi koji inhibiraju aktivnost CYP2D6, kao što su paroksetin, fluoksetin i kinidin, mogu smanjiti klirens oksikodona i tako dovesti do povećanja koncentracije oksikodona u plazmi. Istodobna primjena s inhibitorima CYP2D6 ima zanemariv učinak na eliminaciju oksikodona i ne utječe na farmakodinamičke učinke oksikodona.

*In vitro* ispitivanja metabolizma pokazala su da se ne očekuje pojava klinički značajnih interakcija između oksikodona i naloksone. Vjerojatnost pojave klinički značajnih interakcija između paracetamola,

acetilsalicilatne kiseline ili naltreksona i kombinacije oksikodona s naloksonom u terapijskim koncentracijama je minimalna.

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

##### Trudnoća

Nema podataka o primjeni lijeka Oksikodon/nalokson Pliva u trudnica i tijekom poroda. Ograničeni podaci o primjeni oksikodona tijekom trudnoće u ljudi ne ukazuju na mogućnost povećanog rizika od kongenitalnih malformacija. Za nalokson nema dovoljno kliničkih podataka o izloženim trudnoćama. Međutim sustavna izloženost žena naloksonu nakon primjene lijeka Oksikodon/nalokson Pliva relativno je mala (vidjeti dio 5.2).

I oksikodon i nalokson prolaze u posteljicu. Nisu provedena istraživanja na životinjama s kombinacijom oksikodona i naloksona (vidjeti dio 5.3). Istraživanja na životinjama u kojima su primjenjivani samo oksikodon ili samo nalokson nisu pokazala teratogene ni embriotoksične učinke.

Dugotrajna primjena oksikodona tijekom trudnoće može izazvati pojavu simptoma ustezanja u novorođenčeta. Ako se oksikodon primjenjuje tijekom porođaja, može uzrokovati respiratornu depresiju u novorođenčeta.

Oksikodon/nalokson Pliva smije se primjenjivati tijekom trudnoće samo ako je korist jasno veća od potencijalnih rizika za još nerođeno dijete ili novorođenče.

##### Dojenje

Oksikodon se izlučuje u majčino mlijeko. Mjerenja su pokazala da je omjer koncentracija u majčinom mlijeku i plazmi 3,4 : 1. Stoga postoji mogućnost da će oksikodon djelovati na dojeno dijete. Nije poznato izlučuje li se i nalokson u majčino mlijeko. Međutim, nakon primjene lijeka Oksikodon/nalokson Pliva sistemske razine naloksona vrlo su niske (vidjeti dio 5.2).

Rizik za dijete ne može se isključiti, posebno ako majka koja doji višekratno uzima Oksikodon/nalokson Pliva.

Dojenje se mora prekinuti tijekom liječenja lijekom Oksikodon/nalokson Pliva.

##### Plodnost

Nema dostupnih podataka o učinku oksikodona i naloksona na plodnost u ljudi. Nije bilo učinka na parenje ili plodnost u štakora (vidjeti dio 5.3).

#### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Oksikodon/nalokson Pliva umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. To je posebno izraženo na početku liječenja lijekom Oksikodon/nalokson Pliva, nakon povećanja doze ili promjene lijeka i ako se Oksikodon/nalokson Pliva primjenjuje istodobno s drugim depresorima SŽS-a. Bolesnicima kod kojih je stabilizirana terapijska doza ne treba nužno zabraniti upravljanje vozilima ili rad sa strojevima. Stoga se bolesnici trebaju savjetovati sa svojim liječnikom o tome je li im dopušteno ili nije upravljati vozilima i raditi sa strojevima.

Bolesnike liječene lijekom Oksikodon/nalokson Pliva u kojih nastupe somnolencija i/ili epizode iznenadnog usnivanja mora se upozoriti da ne smiju upravljati vozilima niti sudjelovati u aktivnostima u kojima bi smanjena budnost mogla njih ili druge osobe dovesti u opasnost od ozbiljne ozljede ili smrti (npr. rad sa strojevima) sve dok se takve rekurentne epizode i somnolencija ne povuku (vidjeti i dijelove 4.4 i 4.5).



## 4.8 Nuspojave

Nuspojave su dalje u tekstu prikazane u tri dijela: nuspojave u liječenju boli, dodatne nuspojave poznate za djelatnu tvar oksikodonklorid te nuspojave kod primjene oksikodona/naloksona kod drugih indikacija.

Učestalost nuspojava određena je prema sljedećim smjernicama:

vrlo često ( $\geq 1/10$ )

često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ )

manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ )

rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ )

vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ )

nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

### Nuspojave kod liječenja boli

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava		Preosjetljivost		
Poremećaji metabolizma i prehrane	Smanjenje apetita do potpunog gubitka apetita			
Psihijatrijski poremećaji	Nesanica	Poremećaj mišljenja Anksioznost Konfuzno stanje Depresija Smanjenje libida Nervoza Nemir	Ovisnost o lijeku (vidjeti dio 4.4.)	Euforično raspoloženje Halucinacije Noćne more Agresija
Poremećaji živčanog sustava	Omaglica Glavobolja Somnolencija	Konvulzije <sup>1</sup> Poremećaj pažnje Disgeuzija Poremećaj govora Sinkopa Tremor Letargija		Parestezija Sedacija
Poremećaji oka		Oštećenje vida		
Poremećaji uha i labirinta	Vrtoglavica			
Srčani poremećaji		Angina pectoris <sup>2</sup> Palpitacije	Tahikardija	
Krvožilni poremećaji	Navala vrućine	Snižen krvni tlak Povišen krvni tlak		
Poremećaji dišnog		Dispneja	Zijevanje	Respiratorna

sustava, prsišta i sredoprjsja		Rinoreja Kašalj		depresija Sindrom centralne apneje u spavanju
Poremećaji probavnog sustava	Bol u abdomenu Konstipacija Proljev Suha usta Dispepsija Povraćanje Mučnina Flatulencija	Distenzija abdomena	Promjene na zubima	Podrigivanje
Poremećaji jetre i žuči		Povišeni jetreni enzimi Žučne kolike		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Pruritus Kožne reakcije Hiperhidroza			
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		Mišićni spazmi Trzanje mišića Mialgija		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		Neodgodiva potreba za mokrenjem		Retencija mokraće
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki				Eretilna disfunkcija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Astenija Umor	Bol u prsištu Zimica Sindrom ustezanja Malaksalost Bol Periferni edem Žeđ		
Pretrage		Smanjenje težine	Povećanje težine	
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije		Ozljeda zbog nezgode		

<sup>1</sup> posebno u bolesnika s epileptičkim poremećajem ili predispozicijom za konvulzije

<sup>2</sup> posebno u bolesnika koji u anamnezi imaju bolest koronarnih arterija

#### Za djelatnu tvar oksikodonklorid poznate su sljedeće dodatne nuspojave:

Zbog svojih farmakoloških svojstava oksikodonklorid može uzrokovati respiratornu depresiju, miozu, bronhalni spazam i spazme glatkih mišića te suprimirati refleks kašlja.

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Infekcije i			Herpes simpleks	

infestacije				
Poremećaji imunološkog sustava				Anafilaktička reakcija
Poremećaji metabolizma i prehrane		Dehidracija	Povećan apetit	
Psihijatrijski poremećaji	Promjene raspoloženja i osobnosti Smanjena aktivnost Psihomotorna hiperaktivnost	Agitacija Poremećaji percepcije (npr. derealizacija)		
Poremećaji živčanog sustava		Poremećaj koncentracije Migrena Hipertonija Nevoljne mišićne kontrakcije Hipoestezija Poremećaj koordinacije		Hiperalgija
Poremećaji uha i labirinta		Oštećenje sluha		
Krvožilni poremećaji		Vazodilatacija		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		Disfonija		
Poremećaji probavnog sustava	Štucanje	Disfagija Ileus Ulceracije u ustima Stomatitis	Melena Krvarenje iz desni	Zubni karijes
Poremećaji jetre i žuči				Kolestaza Disfunkcija Oddijevog sfinktera
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Suha koža	Urtikarija	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Dizurija			
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki		Hipogonadizam		Amenoreja
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Edem Tolerancija na lijek		Sindrom ustezanja kod novorođenčeta

### Nuspojave vezane za primjenu oksikodona/naloksona kod drugih indikacija

U sljedećem su popisu navedene nuspojave primijećene tijekom liječenja oksikodonkloridom/naloksonkloridom u dvanaestotjednom, randomiziranom, placebo kontroliranom kliničkom ispitivanju s ukupno 150 bolesnika liječenih oksikodonkloridom/naloksonkloridom i 154 bolesnika koja su primala placebo, u kojem su primjenjivane dnevne doze oksikodonklorida/naloksonklorida između 10 mg/5 mg i 80 mg/40 mg. Nuspojave na lijek povezane s primjenom oksikodonklorida/naloksonklorida u liječenju boli, a koje nisu primijećene prilikom primjene kod drugih indikacija, navedene su s nepoznatom učestalošću.

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava				Preosjetljivost
Poremećaji metabolizma i prehrane		Smanjenje apetita do potpunog gubitka apetita		
Psihijatrijski poremećaji		Nesanica Depresija	Smanjen libido Napadaji spavanja	Poremećaj mišljenja Anksioznost Konfuzno stanje Nervoza Nemir Euforično raspoloženje Halucinacije Noćne more Ovisnost o lijeku, Agresija
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja Somnolencija	Omaglica Poremećaj pažnje Tremor Parestezija	Disgeuzija	Konvulzije <sup>1</sup> Sedacija Poremećaj govora Sinkopa Letargija
Poremećaji oka		Oštećenje vida		
Poremećaji uha i labirinta		Vrtoglavica		
Srčani poremećaji				Angina pectoris <sup>2</sup> Palpitacije Tahikardija
Krvožilni poremećaji		Navala vrućine Snižen krvni tlak Povišen krvni tlak		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			Dispneja	Kašalj Rinoreja Respiratorna depresija Zijevanje
Poremećaji	Konstipacija	Bol u abdomenu	Flatulencija	Distenzija

probavnog sustava	Mučnina	Suha usta Povraćanje		abdomena Proljev Dispepsija Podrigivanje Promjene na zubima
Poremećaji jetre i žuči		Povišeni jetreni enzimi <sup>3</sup>		Žučne kolike
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Hiperhidroza	Pruritus Kožne reakcije		
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva				Mišićni spazmi Trzanje mišića Mialgija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava				Neodgodiva potreba za mokrenjem Retencija mokraće
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki			Eretilna disfunkcija	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Umor	Bol u prsištu Zimica Žeđ Bol	Sindrom ustezanja Periferni edem	Malaksalost Astenija
Pretrage				Smanjenje težine Povećanje težine
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije			Ozljede zbog nezgode	

<sup>1</sup> posebno u osoba s epileptičkim poremećajem ili predispozicijom za pojavu konvulzija

<sup>2</sup> posebno u bolesnika koji u anamnezi imaju bolest koronarnih arterija

<sup>3</sup> povišena razina alanin aminotransferaze, povišena razina gama-glutamilttransferaze

#### Ovisnost o lijeku

Ponavljana primjena lijeka Oksikodon/nalokson Pliva može dovesti do razvoja ovisnosti o lijeku, čak i pri terapijskim dozama. Rizik od ovisnosti o lijeku može se razlikovati ovisno o čimbenicima rizika u svakog pojedinog bolesnika, dozi koja se primjenjuje i trajanju liječenja opioidom (vidjeti dio 4.4).

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem **nacionalnog sustava prijave nuspojave navedenog u Dodatku V.**

## **4.9 Predoziranje**

#### Simptomi trovanja

Ovisno o anamnezi bolesnika, predoziranje lijekom Oksikodon/nalokson Pliva može se očitovati simptomima koji su rezultat bilo djelovanja oksikodona (agonist opioidnih receptora) bilo naloksona (antagonist opioidnih receptora).

Simptomi predoziranja oksikodonom uključuju miozu, depresiju disanja, somnolenciju koja napreduje prema stuporu, hipotoniju, bradikardiju te hipotenziju. Koma, nekardiogeni plućni edem i zatajenje cirkulacije mogu se javiti u težim slučajevima i dovesti do smrtnog ishoda.

Pri predoziranju oksikodonom opažena je toksična leukoencefalopatija.

Pojava simptoma predoziranja koji su posljedica samo naloksona malo je vjerojatna.

#### Liječenje trovanja

Simptome ustezanja koji su nastali zbog predoziranja naloksonom treba liječiti simptomatski pod strogim liječničkim nadzorom.

Klinički simptomi koji upućuju na predoziranje oksikodonom mogu se liječiti primjenom antagonista opioida (npr. intravenska primjena 0,4-2 mg naloksonklorida). Primjena se, ovisno o kliničkoj potrebi, može ponavljati u intervalima od 2 do 3 minute. Može se primijeniti i infuzija 2 mg naloksonklorida u 500 ml 0,9% otopine natrijeva klorida ili 5% dekstroze (0,004 mg/ml naloksona). Brzinu infuzije potrebno je prilagoditi prethodno primijenjenim bolusnim dozama i kliničkom odgovoru bolesnika na liječenje.

Može se razmotriti i ispiranje želuca.

Za liječenje cirkulacijskog šoka koji prati predoziranje po potrebi se provode potporne mjere (umjetna ventilacija, kisik, vazopresori i nadoknada tekućine infuzijom). Kod kardijalnog aresta ili aritmija ponekad je potrebna masaža srca ili defibrilacija. Po potrebi se provodi umjetna ventilacija. Mora se održavati metabolizam tekućine i elektrolita.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi koji djeluju na živčani sustav; analgetici; opioidi; prirodni alkaloidi opija, ATK oznaka: N02AA55

#### Mehanizam djelovanja

Oksikodon i nalokson imaju afinitet za kapa, mi i delta opioidne receptore u mozgu, kralježničkoj moždini i perifernim organima (npr. crijevu). Oksikodon djeluje kao agonist tih opioidnih receptora i vezuje se za endogene opioidne receptore u SŽS-u. Za razliku od oksikodona, nalokson je čisti antagonist koji djeluje na sve tipove opioidnih receptora.

#### Farmakodinamički učinci

Zbog izraženog metabolizma prvog prolaza kroz jetru, bioraspoloživost naloksona nakon peroralne primjene iznosi < 3% te je stoga mala vjerojatnost pojave klinički značajnog sistemskog učinka naloksona. Nalokson smanjuje poremećaje crijevnih funkcija koji su inače karakteristični za liječenje opioidima tako što lokalno kompetitivno antagonistički utječe na djelovanje oksikodona na opioidne receptore u crijevu.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Više o učinku opioida na endokrini sustav vidjeti u dijelu 4.4.

Neklinička ispitivanja pokazuju različite učinke prirodnih opioida na dijelove imunološkog sustava. Klinički značaj tih nalaza nije poznat. Nije poznato ima li oksikodon, kao polusintetski opioid, slične učinke na imunološki sustav kao i prirodni opioidi.

### Analgezija

U dvostruko slijepo ispitivanje s paralelnim skupinama u trajanju od 12 tjedana bila su uključena 322 bolesnika s konstipacijom uzrokovanom liječenjem opioidima. Bolesnici koji su liječeni kombinacijom oksikodonklorida i naloksonklorida imali su u prosjeku jedno dodatno potpuno spontano pražnjenje crijeva (bez primjene laksativa) u zadnjem tjednu liječenja u usporedbi s bolesnicima koji su nastavili uzimati slične doze oksikodonklorida u obliku tableta s produljenim oslobađanjem ( $p < 0,0001$ ). Primjena laksativa u prva četiri tjedna liječenja bila je značajno manja u skupini bolesnika koji su uzimali kombinaciju oksikodon-nalokson u odnosu na skupinu koja je uzimala samo oksikodon (31% naspram 55%,  $p < 0,0001$ ). Slične rezultate pokazalo je i ispitivanje sa 265 bolesnika bez maligne bolesti. U tom su ispitivanju uspoređivane dnevne doze kombinacije oksikodonklorida i naloksonklorida od 60 mg/30 mg do 80 mg/40 mg s monoterapijom oksikodonkloridom u istom rasponu doza.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### **Oksikodonklorid**

#### Apsorpcija

Apsolutna bioraspoloživost oksikodona nakon peroralne primjene je visoka i iznosi do 87%.

#### Distribucija

Nakon apsorpcije oksikodon se raspodjeljuje po cijelom tijelu. Oko 45% veže se za proteine plazme. Oksikodon prolazi kroz posteljicu i može se pronaći u majčinom mlijeku.

#### Biotransformacija

Oksikodon se metabolizira u crijevu i jetri u noroksikodon i oksimorfon te različite konjugate glukuronida. Noroksikodon, oksimorfon i noroksimorfon nastaju putem sustava citokroma P450. Kinidin smanjuje stvaranje oksimorfona u ljudi bez značajnijeg utjecaja na farmakodinamiku oksikodona. Utjecaj metabolita na ukupan farmakodinamički učinak oksikodona je zanemariv.

#### Eliminacija

Oksikodon i njegovi metaboliti izlučuju se urinom i fecesom.

### **Naloksonklorid**

#### Apsorpcija

Nakon peroralne primjene nalokson ima vrlo nisku sustavnu bioraspoloživost, koja iznosi  $< 3\%$ .

#### Distribucija

Nalokson prolazi kroz posteljicu. Nije poznato izlučuje li se nalokson u majčino mlijeko.

#### Biotransformacija i eliminacija

Poluvijek u plazmi nakon parenteralne primjene iznosi približno jedan sat. Trajanje djelovanja ovisi o dozi i putu primjene. Intramuskularna injekcija ima dugotrajniji učinak u odnosu na intravenske doze. Nalokson se metabolizira u jetri i izlučuje mokraćom. Glavni metaboliti su glukuronidni oblik naloksona, 6 $\beta$ -naloksol i njegov glukuronidni oblik.

## **Kombinacija oksikodonklorida/naloksonklorida (Oksikodon/nalokson Pliva)**

### Farmakokinetički/farmakodinamički odnosi

Farmakokinetička svojstva oksikodona u lijeku Oksikodon/nalokson Pliva jednako su vrijedna onima u tabletama oksikodonklorida s produljenim oslobađanjem koje se primjenjuju istodobno s tabletama naloksonklorida s produljenim oslobađanjem.

Sve jačine lijeka Oksikodon/nalokson Pliva međusobno su zamjenjive.

Nakon peroralne primjene najveće doze lijeka Oksikodon/nalokson Pliva u zdravih ispitanika, koncentracije naloksona u plazmi su tako niske da nije moguće provesti farmakokinetičku analizu. Kako bi se provele farmakokinetičke analize, korišten je zamjenski biljeg, nalokson-3-glukuronid, jer je njegova koncentracija u plazmi dovoljno visoka da se može izmjeriti.

Nakon punomasnog doručka, bioraspoloživost i vršne koncentracije oksikodona u plazmi ( $C_{max}$ ) povišene su za prosječno 16%, odnosno 30% u usporedbi s onima izmjerenima kod primjene natašte. Te se razlike ne smatraju klinički značajnima te se stoga Oksikodon/nalokson Pliva tablete s produljenim oslobađanjem mogu uzimati neovisno o obroku (vidjeti dio 4.2).

Ispitivanja metabolizma lijeka provedena u *in vitro* uvjetima pokazala su da je pojava klinički značajnih interakcija koje bi uključivale lijek Oksikodon/nalokson Pliva malo vjerojatna.

### Stariji bolesnici

#### *Oksikodon*

U starijih je  $AUC_t$  oksikodona u prosjeku povećan na 118% (90% C.I.: 103, 135) u odnosu na onaj izmjeren u mlađih dobrovoljaca.  $C_{max}$  oksikodona u prosjeku je povećan na 114% (90% C.I.: 102, 127).  $C_{min}$  oksikodona u prosjeku je povećan na 128% (90% C.I.: 107, 152).

#### *Nalokson*

U starijih je  $AUC_t$  naloksona u prosjeku povećan na 182% (90% C.I.: 123, 270) u odnosu na onaj izmjeren u mlađih dobrovoljaca.  $C_{max}$  naloksona u prosjeku je povećan na 173% (90% C.I.: 107, 280).  $C_{min}$  naloksona u prosjeku je povećan na 317% (90% C.I.: 142, 708).

#### *Nalokson-3-glukuronid*

U starijih je  $AUC_t$  nalokson-3-glukuronida u prosjeku povećan na 128% (90% C.I.: 113, 147) u odnosu na onaj izmjeren u mlađih dobrovoljaca.  $C_{max}$  nalokson-3-glukuronida u prosjeku je povećan na 127% (90% C.I.: 112, 144).  $C_{min}$  nalokson-3-glukuronida u prosjeku je povećan na 125% (90% C.I.: 105, 148).

### Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre

#### *Oksikodon*

U usporedbi sa zdravim dobrovoljcima, u ispitanika s blago, umjereno, odnosno teško oštećenom funkcijom jetre  $AUC_{INF}$  za oksikodon u prosjeku je povećan na 143% (90% C.I.: 111, 184), 319% (90% C.I.: 248, 411), odnosno 310% (90% C.I.: 241, 398).  $C_{max}$  oksikodona u prosjeku je povećan na 120% (90% C.I.: 99, 144), 201% (90% C.I.: 166, 242) odnosno 191% (90% C.I.: 158, 231) u ispitanika s blago, umjereno, odnosno teško oštećenom funkcijom jetre u odnosu na zdrave dobrovoljce. U usporedbi sa zdravim dobrovoljcima, u ispitanika s blago, umjereno, odnosno teško oštećenom funkcijom jetre  $t_{1/2Z}$  oksikodona u prosjeku je povećan na 108% (90% C.I.: 70, 146), 176% (90% C.I.: 138, 215) odnosno 183% (90% C.I.: 145, 221).

#### *Nalokson*

U usporedbi sa zdravim dobrovoljcima, u ispitanika s blago, umjereno, odnosno teško oštećenom funkcijom jetre  $AUC_t$  naloksona je u prosjeku povećan na 411% (90% C.I.: 152, 1112), 11518% (90% C.I.: 4259, 31149) odnosno 10666% (90% C.I.: 3944, 28847).  $C_{max}$  naloksona u prosjeku se povećao na 193% (90% C.I.: 115, 324), 5292% (90% C.I.: 3148, 8896), odnosno 5252% (90% C.I.: 3124, 8830) u



ispitanika s blago, umjereno, odnosno teško oštećenom funkcijom jetre u odnosu na zdrave dobrovoljce. Budući da nema dovoljno dostupnih podataka za  $t_{1/2Z}$  te odgovarajući  $AUC_{INF}$  naloksona, oni nisu izračunati. Stoga se usporedbe bioraspoloživosti za nalokson temelje na vrijednostima  $AUC_t$ .

#### *Nalokson-3-glukuronid*

U usporedbi sa zdravim dobrovoljcima, u ispitanika s blago, umjereno, odnosno teško oštećenom funkcijom jetre  $AUC_{INF}$  za nalokson-3-glukuronid u prosjeku je povećan na 157% (90% C.I.: 89, 279), 128% (90% CI: 72, 227), odnosno 125% (90% CI: 71, 222).  $C_{max}$  nalokson-3-glukuronida u prosjeku je povećan na 141% (90% C.I.: 100, 197), 118% (90% C.I.: 84, 166), odnosno smanjio na 98% (90% C.I.: 70, 137) u ispitanika s blago, umjereno, odnosno teško oštećenom funkcijom jetre u odnosu na zdrave dobrovoljce. U usporedbi sa zdravim dobrovoljcima, u ispitanika s blago, umjereno, odnosno teško oštećenom funkcijom jetre  $t_{1/2Z}$  nalokson-3-glukuronida u prosjeku je povećan na 117% (90% C.I.: 72, 161), smanjen na 77% (90% C.I.: 32, 121), odnosno smanjen na 94% (90% C.I.: 49, 139).

#### Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega

##### *Oksikodon*

U usporedbi sa zdravim dobrovoljcima, u ispitanika s blago, umjereno, odnosno teško oštećenom funkcijom bubrega  $AUC_{INF}$  oksikodona u prosjeku je povećan na 153% (90% C.I.: 130, 182), 166% (90% C.I.: 140, 196), odnosno 224% (90% C.I.: 190, 266).  $C_{max}$  oksikodona u prosjeku je povećan na 110% (90% C.I.: 94, 129), 135% (90% C.I.: 115, 159), odnosno 167% (90% C.I.: 142, 196) u ispitanika s blago, umjereno, odnosno teško oštećenom funkcijom bubrega u odnosu na zdrave dobrovoljce. U usporedbi sa zdravim dobrovoljcima, u ispitanika s blago, umjereno, odnosno teško oštećenom funkcijom bubrega  $t_{1/2Z}$  oksikodona u prosjeku je povećan na 149%, 123%, odnosno 142%.

##### *Nalokson*

U usporedbi sa zdravim dobrovoljcima, u ispitanika s blago, umjereno, odnosno teško oštećenom funkcijom bubrega  $AUC_t$  naloksona u prosjeku je povećan na 2850% (90% C.I.: 369, 22042), 3910% (90% C.I.: 506, 30243), odnosno 7612% (90% C.I.: 984, 58871).  $C_{max}$  naloksona u prosjeku je povećan na 1076% (90% C.I.: 154, 7502), 858% (90% C.I.: 123, 5981), odnosno 1675% (90% C.I.: 240, 11676) u ispitanika s blago, umjereno, odnosno teško oštećenom funkcijom bubrega u odnosu na zdrave dobrovoljce. Budući da nema dovoljno dostupnih podataka za  $t_{1/2Z}$  te odgovarajući  $AUC_{INF}$  naloksona, oni nisu izračunati. Stoga se usporedbe bioraspoloživosti temelje na vrijednostima  $AUC_t$ . Na odnose je možda utjecalo to što nije bilo moguće u potpunosti prikazati koncentracije naloksona u plazmi zdravih dobrovoljaca.

##### *Nalokson-3-glukuronid*

U usporedbi sa zdravim dobrovoljcima, u ispitanika s blago, umjereno, odnosno teško oštećenom funkcijom bubrega  $AUC_{INF}$  nalokson-3-glukuronida u prosjeku je povećan na 220% (90% C.I.: 148, 327), 370% (90% C.I.: 249, 550), odnosno 525% (90% C.I.: 354, 781).  $C_{max}$  nalokson-3-glukuronida u prosjeku je povećan na 148% (90% C.I.: 110, 197), 202% (90% C.I.: 151, 271), odnosno 239% (90% C.I.: 179, 320) u ispitanika s blago, umjereno, odnosno teško oštećenom funkcijom bubrega u odnosu na zdrave dobrovoljce. Za  $t_{1/2Z}$  nalokson-3-glukuronida nisu nađene značajne razlike između ispitanika s oštećenom funkcijom bubrega i zdravih dobrovoljaca.

#### Zlouporaba

U svrhu očuvanja svojstava tableta s produljenim oslobađanjem lijeka, Oksikodon/nalokson Pliva se ne smije lomiti, drobiti ni žvakati jer to može uzrokovati ubrzano oslobađanje djelatnih tvari. Dodatno, nalokson se sporije izlučuje iz organizma ako se primjeni intranazalno. Zbog ta dva svojstva, zlouporaba lijeka Oksikodon/nalokson Pliva neće imati učinak koji se želi postići. U štakora ovisnih o oksikodonu intravenska primjena kombinacije oksikodonklorida i naloksonklorida u omjeru 2:1 uzrokovala je pojavu simptoma ustezanja.

### 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nema podataka iz ispitivanja reproduktivne toksičnosti kombinacije oksikodona i naloksona. Ispitivanja koja su provedena sa svakom djelatnom tvari zasebno pokazala su da oksikodon u dozama do 8 mg/kg tjelesne mase ne utječe na fertilitet ni rani embrionalni razvoj u mužjaka i ženki štakora. Također ne uzrokuje malformacije u štakora u dozama do 8 mg/kg ni u kunića u dozama do 125 mg/kg tjelesne mase. Međutim, kad su statistički analizirani pojedinačni fetusi kunića, uočen je povećan broj razvojnih varijacija koje su bile ovisne o dozama (povećana incidencija 27. presakralnog kralješka i dodatnih parova rebra). Kad su ti parametri statistički obrađeni u mladunaca, bila je povećana samo incidencija pojave 27. presakralnog kralješka, i to samo u skupini koja je dobivala 125 mg/kg oksikodona, dozu koja uzrokuje teške farmakotoksične učinke u gravidnih ženki. U ispitivanju o prenatalnom i postnatalnom razvoju štakora generacije F1, tjelesna masa bila je manja pri dozi od 6 mg/kg/dan u odnosu na tjelesnu masu kontrolne skupine pri dozama koje uzrokuju smanjenje tjelesne mase majke te smanjen unos hrane (NOAEL 2 mg/kg tjelesne mase). Nisu utvrđeni učinci na parametre fizičkog i senzornog razvoja te razvoja refleksa, niti na pokazatelje povezane s ponašanjem i razmnožavanjem. Standardna ispitivanja reproduktivne toksičnosti naloksona namijenjenog za peroralnu primjenu pokazale su da velike peroralne doze naloksona nisu imale teratogene i/ili embriotoksične, odnosno fetotoksične učinke te nisu imale učinka na perinatalni/postnatalni razvoj. Nalokson primijenjen u vrlo velikim dozama (800 mg/kg/dan) uzrokovao je povećanu smrtnost mladunčadi neposredno nakon postpartalnog razdoblja u dozama koje uzrokuju i značajan toksičan učinak kod ženki štakora (npr. gubitak tjelesne mase, konvulzije). Međutim, u preživjele mladunčadi nisu zabilježene posljedice na razvoj ni ponašanje.

Nisu provedena dugotrajna ispitivanja kancerogenosti kombinacije oksikodona i naloksona. Kancerogenost je procijenjena u dvogodišnjem ispitivanju provedenom na Sprague-Dawley štakorima pomoću želučane sonde. Oksikodon nije povećao incidenciju tumora u mužjaka i ženki štakora pri dozama do 6 mg/kg/dan. Doze su bile ograničene opioidnim farmakološkim učincima oksikodona. Za nalokson je provedeno ispitivanje oralne kancerogenosti u štakora pri dozama do 100 mg/kg/dan u trajanju od 24 mjeseca i šestomjesečno ispitivanje kancerogenosti na TgRasH2 miševima pri dozama do 200 mg/kg/dan. Rezultati ove dvije studije pokazuju da nalokson nije imao kancerogeni učinak u tim uvjetima.

Oksikodon i nalokson, kao pojedinačne djelatne tvari, pokazali su klastogeni potencijal u *in vitro* testovima. Slični učinci nisu uočeni u *in vivo* uvjetima, čak niti kod primjene toksičnih doza. Rezultati pokazuju da se u ljudi rizik od mutagenosti oksikodona/naloksona primijenjenog u terapijskim koncentracijama može isključiti sa zadovoljavajućom sigurnošću.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

#### Jezgra tablete:

poli(vinilacetat)  
povidon  
natrijev laurilsulfat  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni  
celuloza, mikrokristalična  
magnezijev stearat

#### Ovojnica tablete:

poli(vinilni alkohol)  
titanijev dioksid (E171)  
makrogol

talk  
željezov oksid, crveni (E172)

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

## **6.3 Rok valjanosti**

3 godine

## **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Bočice: Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

Blister: Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

### Blister

Aluminijski/PVC/PE/PVDC blisteri sigurni za djecu.

Aluminijski/PVC/PE/PVDC blisteri s jediničnim dozama sigurni za djecu.

### Bočice

Bočice od polietilena visoke gustoće (HDPE) s bijelim polipropilenskim (PP) sigurnosnim zatvaračem za djecu.

### Veličine pakiranja

Blister: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 tableta s produljenim oslobađanjem

Blister s jediničnim dozama: 10x1, 14x1, 20x1, 28x1, 30x1, 50x1, 56 x 1, 60x1, 90x1, 98x1, 100x1 tableta s produljenim oslobađanjem

Bočica: 50, 100, 200, 250 tableta s produljenim oslobađanjem

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje lijeka**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

PLIVA HRVATSKA d.o.o.

Prilaz baruna Filipovića 25

10 000 Zagreb, Hrvatska

## **8. BROJE(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-259438671

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

13. siječnja 2016./15. svibnja 2020.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

20.06.2024.