

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

OxyContin 10 mg tablete s produljenim oslobađanjem
OxyContin 20 mg tablete s produljenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

OxyContin 10 mg tablete: jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 10 mg oksikodonklorida što odgovara 9 mg oksikodona.

OxyContin 20 mg tablete: jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 20 mg oksikodonklorida što odgovara 18 mg oksikodona.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom:

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem od 10 mg sadrži 65,8 mg laktoze.

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem od 20 mg sadrži 56,3 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s produljenim oslobađanjem

OxyContin 10 mg su okrugle, bez ureza, bijele, konveksne tablete promjera približno 7 mm, s oznakom OC i 10.

OxyContin 20 mg su okrugle, bez ureza, ružičaste, konveksne tablete promjera približno 7 mm, s oznakom OC i 20.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

OxyContin je indiciran u odraslih i adolescenata (od 12 godina i starijih) za liječenje teške boli, koja se može odgovarajuće liječiti samo opioidnim analgeticima.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Kroz usta

Dozu je potrebno prilagoditi intenzitetu boli i osjetljivosti pojedinog bolesnika. Točna doza za individualnog bolesnika je najniža doza koja u dovoljnoj mjeri kontrolira bol, bez nuspojava ili s podnošljivim nuspojavama.

Ako se koristi formulacija opioida s trenutnim oslobađanjem kao lijek za hitno ublažavanje simptoma uz lijek s produljenim oslobađanjem, potreba za više od dva lijeka dnevno za hitno ublažavanje simptoma može biti pokazatelj da doza s produljenim oslobađanjem zahtijeva titraciju prema gore.

Ukoliko nije drugačije propisano, OxyContin se mora primijeniti na sljedeći način:

Odrasli

Početna doza

Uobičajena početna doza za bolesnike koji do sada nisu uzimali opioide ili bolesnike koji pokazuju tešku bol nekontroliranu slabijim opioidima je 10 mg oksikodonklorida po dozi, u intervalima od 12 sati.

Bolesnici koji već uzimaju opioide mogu započeti višim dozama lijeka OxyContin ovisno o njihovom dosadašnjem iskustvu s opioidima.

Prelazak s morfina:

Varijabilnost među bolesnicima zahtijeva da se u svakog bolesnika doza pažljivo titrira do postizanja odgovarajuće doze. U početku se može preporučiti doza niža od ekvivalenta. Bolesnici koji primaju oralni morfin trebali bi prije terapije oksikodonom imati svoju dnevnu dozu na temelju sljedećeg omjera: 10 mg oralnog oksikodona ekvivalentno je 20 mg oralnog morfina.

Prilagodba doze

Neki bolesnici koji dobivaju opioidnu terapiju s cjelodnevnom kontroliranim oslobađanjem (around-the-clock) će trebati analgetik s trenutnim oslobađanjem za simptomatsko liječenje probijajuće boli. OxyContin je oblik s produljenim oslobađanjem i stoga nije namijenjen za liječenje probijajuće boli. Jedna doza lijeka za simptomatsko liječenje boli mora iznositi jednu četvrtinu dnevne doze i može se uzimati svakih 6 sati. Potreba za više od dvije doze lijeka za simptomatsko liječenje boli dnevno obično upućuje da je bazalnu dozu lijeka OxyContin s kontroliranim oslobađanjem potrebno povišiti. Titriranje doze mora se provesti učestalošću ne manjom od 1 ili 2 dana sve dok se ne postigne stabilno 12-satno doziranje. Osim povećanja doze sa 10 mg na 20 mg svakih 12 sati, povećavajte dozu za približno jednu trećinu dok se ne postigne željeni učinak. Cilj je utvrditi za bolesnika specifičnu 12 – satnu dozu koja će održavati adekvatnu analgeziju s prihvatljivim nuspojavama i minimalnom potrebom za lijekovima za simptomatsko liječenje boli sve dok je neophodno kontrolirati bol.

Dok je simetrično (ista doza ujutro i navečer), cjelodnevno (around-the-clock), 12-satno doziranje prikladno za većinu bolesnika, neki bolesnici mogu imati korist od asimetričnog doziranja prilagođenog njihovom modelu bola. Općenito, mora se izabrati najniža analgetska učinkovita doza. Kod nemaligne boli, 40 mg je obično dostatna dnevna doza, više doze mogu biti potrebne. Bolesnici s malignom boli mogu trebati povećane doze od 80 do 120 mg, pa sve do 400 mg u pojedinim slučajevima.

Trajanje liječenja

Oksikodon se ne smije uzimati dulje no što je nužno. Vidjeti dio 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi, vezano za potrebu za pažljivim praćenjem razvoja ovisnosti i zlorabe.

Stariji bolesnici

U starijih bolesnika bez klinički evidentnih oštećenja bubrežne ili jetrene funkcije, obično nije potrebna prilagodba doze.

Oštećenje bubrega ili jetre

Pri započinjanju doziranja u ovih bolesnika potrebno je slijediti konzervativni pristup. Preporučenu početnu dozu za odrasle potrebno je smanjiti za 50% (primjerice, primijeniti ukupnu dnevnu dozu od 10 mg kroz usta u bolesnika koji do sada nisu uzimali opioide), a u svakog bolesnika dozu treba titrirati do postizanja odgovarajuće kontrole boli sukladno njegovoj kliničkoj situaciji. Stoga najniža doza preporučena u ovom sažetku opisa svojstava lijeka (SPC), tj. doza od 10 mg, možda neće biti pogodna za započinjanje terapije i u takvim se slučajevima mogu primijeniti tablete oksikodonklorida s produljenim oslobađanjem od 5 mg.

Drugi rizični bolesnici

Bolesnici s niskom tjelesnom težinom ili sporim metabolizmom, koji do sada nisu uzimali opioide, liječenje moraju započeti s polovicom doze uobičajeno preporučene za odrasle. Stoga najniža preporučena doza u ovom SPC-u, tj. 10 mg možda neće biti pogodna za započinjanje terapije i u takvim slučajevima se može primijeniti 5 mg tableta s produljenim oslobađanjem.

Pedijatrijska populacija

Opioidi se smiju koristiti samo za odgovarajuće indikacije i propisani od strane stručnjaka s iskustvom u liječenju teške boli u djece, uz pomnu procjenu koristi i rizika.

Adolescenti (od 12 godina i stariji)

Ako je formulacija s produljenim oslobađanjem potrebna kao početna terapija za bolesnike koji još nisu uzimali opioide, uobičajena početna doza je 10 mg oksikodonklorida po dozi u intervalima od 12 sati. Uzimajući u obzir smjernice za druge posebne populacije, nekim pedijatrijskim bolesnicima može koristiti početna doza od 5 mg kako bi se incidencija nuspojava svela na minimum.

Bolesnici koji već uzimaju opioide mogu započeti s višim dozama lijeka OxyContin ovisno o njihovom prethodnom iskustvu s opioidima.

Djeca ispod 12 godina starosti

Sigurnost i učinkovitost primjene oksikodona kod djece ispod 12 godina starosti još nije utvrđena. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Primjena kroz usta

OxyContin tablete s produljenim oslobađanjem uzimaju se u određenoj dozi dva puta dnevno u točno određeno vrijeme.

Tablete s produljenim oslobađanjem mogu se uzimati sa ili bez hrane, s dovoljno tekućine. OxyContin se ne smije lomiti, dijeliti, žvakati ili drobiti.

Ciljevi liječenja i prekid liječenja

Prije početka liječenja lijekom OxyContin, s bolesnikom je potrebno dogovoriti strategiju liječenja uključujući trajanje liječenja, ciljeve liječenja te plan završetka liječenja, a u skladu sa smjernicama za liječenje boli. Tijekom liječenja treba postojati čest kontakt između liječnika i bolesnika kako bi se procijenila potreba za nastavkom liječenja, razmotrio prekid liječenja te prilagodilo doziranje ako je potrebno. Kada bolesniku više nije potrebna terapija oksikodonom, može biti preporučljivo postupno smanjivati dozu kako bi se spriječili simptomi ustezanja. U nedostatku odgovarajuće kontrole boli, treba razmotriti mogućnost hiperalgezije, tolerancije i progresije osnovne bolesti (vidjeti dio 4.4).

4.3 Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- teška kronična opstruktivna bolest pluća
- plućno srce
- teška bronhalna astma
- teška respiratorna depresija s hipoksijom i/ili hiperkapnijom
- paralitički ileus

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Oksikodon se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s:

- teškim oštećenjem respiratorne funkcije
- apnejom u spavanju
- istodobnom primjenom depresora SŽS-a (vidjeti dolje i dio 4.5)
- inhibitorima monoaminooksidaze (MAOI, vidjeti dolje i dio 4.5)
- tolerancijom, fizičkom ovisnošću i ustezanjem (vidjeti dolje)
- psihološkom ovisnošću [adikcija], profilom zlorporabe i poviješću zlorporabe supstanci i / ili alkohola (vidjeti dolje)

- oslabljenih starijih osoba
- ozljedom glave, intrakranijalnom lezijom ili povećanim intrakranijalnim tlakom, smanjenom razinom svijesti nepoznatog porijekla
- hipotenzijom
- hipovolemijom
- epileptičkim poremećajem ili predispozicijom za konvulzije
- pankreatitisom
- opstruktivnim i upalnim bolestima crijeva
- oštećenom funkcijom jetre
- oštećenom bubrežnom funkcijom,
- miksedomom,
- hipotireodizmom,
- Addisonovom bolešću
- hipertrofijom prostate
- alkoholizmom
- toksičnom psihozom
- deliriumom tremens
- zatvorom
- bolestima žučnog trakta

S pojavom ili sumnjom na paralitički ileus, liječenje lijekom Oxycontin treba odmah prekinuti.

Respiratorna depresija

Primarni rizik kod prekomjerne primjene opioida je respiratorna depresija.

Poremećaju disanja povezani sa spavanjem

Opioidi mogu uzrokovati poremećaje disanja povezanih sa spavanjem, uključujući centralnu apneju u spavanju (engl. *central sleep apnea*, CSA) i hipoksemiju povezanu sa spavanjem. Upotreba opioida kod nekih bolesnika može povećati rizik od CSA na način koji ovisi o dozi. U bolesnika koji imaju CSA, razmisliti o smanjenju ukupne doze opioida.

Rizik kod istodobne primjene sedativa kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi:

Istodobna primjena opioida, uključujući oksikodonklorid, i sedativa kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi može dovesti do sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti. Zbog tih rizika istodobnu primjenu s navedenim sedativima treba rezervirati za bolesnike u kojih se ne može primijeniti nijedna druga terapija. Ako se donese odluka da se oksikodonklorid propiše istodobno sa sedativima, potrebno je primijeniti najmanju učinkovitu dozu i provoditi liječenje što je kraće moguće.

Bolesnike treba pažljivo pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma respiratorne depresije i sedacije. Zbog toga se snažno preporučuje upozoriti bolesnike i njihove njegovatelje da pripaze na te simptome (vidjeti dio 4.5).

Da bi se izbjeglo narušavanje svojstava kontroliranog oslobađanja tableta, tablete s produljenim oslobađanjem moraju se progutati cijele te se ne smiju lomiti, dijeliti, žvakati ili drobiti. Uzimanje prelomljenih, podijeljenih, prožvakanih ili zdrobljenih tableta oksikodona s produljenim oslobađanjem dovodi do brzog oslobađanja i apsorpcije potencijalno smrtonosne doze oksikodona (vidjeti dio 4.9).

Inhibitori monoaminoooksidaze

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

Poremećaj povezan s primjenom opioida (zlouporaba i ovisnost)

Ponavljana primjena opioida kao što je oksikodon može dovesti do razvoja tolerancije i fizičke i/ili psihičke ovisnosti.

Ponavljana primjena lijeka OxyContin može dovesti do poremećaja povezanog s primjenom opioida (engl. Opioid Use Disorder, OUD). Viša doza i dugotrajnije liječenje opioidima mogu povećati rizik

razvoja OUD-a. Zloupotreba ili namjerna pogrešna uporaba lijeka OxyContin može za posljedicu imati predoziranje i/ili smrt. Rizik od razvoja poremećaja povezanog s primjenom 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 započinjanja liječenja lijekom OxyContin te tijekom liječenja, potrebno je s bolesnikom usuglasiti ciljeve liječenja i plan završetka liječenja (vidjeti dio 4.2). Prije i tijekom liječenja bolesnike također treba obavijestiti o rizicima i znakovima OUD-a. Ako se ti simptomi pojave, bolesnike treba savjetovati da se jave 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.

Tolerancija i sindrom ustezanja

Kroničnom primjenom bolesnik može razviti toleranciju na lijek te zahtijevati postupno sve veće doze za održavanje kontrole boli. Produljena primjena ovog lijeka može dovesti do fizičke ovisnosti te se kod naglog prekida liječenja može razviti sindrom ustezanja. Kad bolesniku daljnje liječenje oksikodonom nije potrebno, uputno je postupno smanjivati dozu kako bi se spriječili simptomi ustezanja. Simptomi ustezanja mogu uključivati zijevanje, midrijazu, lakrimaciju, rinoreju, tremor, hiperhidrozu, anksioznost, agitaciju, konvulzije, nesanicu ili mialgiju.

Poremećaji jetre i žuči

Oksikodon može uzrokovati disfunkciju i spazam Oddijeva sfinktera, povećavajući time rizik od pojave simptoma povezanih sa žučnim traktom i pankreatitisom. Stoga se oksikodon mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s pankreatitisom i bolestima žučnog trakta.

Istodobna primjena alkohola i lijeka OxyContin može povećati nuspojave lijeka OxyContin; istodobna primjena se mora izbjegavati.

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

Primjena lijeka OxyContin se ne preporučuje u djece mlađe od 12 godina zbog nedostatnih podataka o sigurnosti i djelotvornosti.

OxyContin se ne preporučuje za preoperativnu primjenu ili unutar prvih 12-24 sata postoperativno. Ovisno o tipu i opsežnosti kirurškog zahvata, izabranoj vrsti anestezije, drugim lijekovima u istodobnoj primjeni i stanju pojedinog bolesnika, točno vrijeme za početak postoperativne primjene lijeka OxyContin ovisi o pomnoj procjeni koristi-rizika za svakog pojedinog bolesnika.

Opioidi, kao što je oksikodonklorid, 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.

Kao i svi opioidni pripravci, lijekovi koji sadrže oksikodon moraju se primjenjivati uz oprez nakon abdominalnog kirurškog zahvata jer je poznato da opioidi narušavaju motilitet crijeva i ne smiju se davati dok se liječnik nije uvjerio da je uspostavljena normalna funkcija crijeva.

OxyContin se sastoji od ovojnice dvostrukih polimera, namijenjenih samo za peroralnu primjenu. Može se očekivati da će parenteralna zloupotreba farmaceutskih oblika koji nisu odobreni za parenteralnu primjenu dovesti do ozbiljnih nuspojava koje mogu imati smrtni ishod.

Prazne ovojnice (tablete) mogu se vidjeti u stolici.

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Primjena lijeka OxyContin može dovesti do pozitivnih nalaza dopińskih kontrola. Primjena lijeka OxyContin kao dopińske tvari može postati opasna za zdravlje.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istodobna primjena opioida i sedativa kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi povećava rizik od sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti zbog aditivnog depresijskog učinka na središnji živčani sustav (SŽS). Dozu i trajanje istodobne primjene treba ograničiti (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi koji deprimiraju SŽS uključuju, ali nisu ograničeni na: druge opioide, gabapentinoide kao što je pregabalín, anksiolitike, hipnotike, sedative (uključujući benzodiazepine), antipsihotike, antidepresive, fenotiazine i alkohol.

Alkohol može pojačati farmakodinamičke učinke lijeka OxyContin; istodobna primjena mora se izbjegavati.

Istodobna primjena oksikodona sa serotoninским lijekovima, kao što su selektivni inhibitori ponovne pohrane serotoninina (SSRI) ili selektivni inhibitori ponovne pohrane serotoninina i noradrenalina (SNRI), može prouzročiti serotoninску toksičnost. Simptomi serotoninске 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.

Lijekovi s antikolinergičkim učinkom (npr. triciklički antidepresivi, antihistaminici, antiemetici, antipsihotici, mišićni relaksansi, antiparkinsonici) mogu pojačati antikolinergičke nuspojave oksikodona poput konstipacije, suhih usta ili disfunkcije urinarnog izlučivanja.

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

Klinički značajno smanjenje ili povećanje INR (International Normalized Ratio) zabilježeno je u pojedinim slučajevima tijekom istodobne primjene oksikodona i kumarinskih antikoagulanasa.

Oksikodon se primarno metabolizira putem CYP3A4, a djelomično i putem CYP2D6. Aktivnosti tih metaboličkih putova mogu inhibirati ili inducirati različiti istodobno primijenjeni lijekovi ili prehrambeni elementi. Te su interakcije detaljnije objašnjene u sljedećim odlomcima.

Inhibitori CYP3A4, kao što su makrolidni antibiotici (npr. klaritromicin, eritromicin i telitromicin), azolni antimikotici (npr. ketokonazol, vorikonazol, itraconazol i posakonazol), inhibitori proteaze (npr. boceprevir, ritonavir, indinavir, nelfinavir i sakvinavir), cimetidin i sok od grejpa, mogu izazvati smanjenje klirensa oksikodona, što može dovesti do povećanja koncentracije oksikodona u plazmi. Stoga će možda biti potrebna odgovarajuća prilagodba doze oksikodona.

U nastavku su navedeni neki specifični primjeri:

- Itraconazol, potentan inhibitor CYP3A4, primijenjen u peroralnoj dozi od 200 mg tijekom pet dana, povećao je AUC oksikodona primijenjenog kroz usta. U prosjeku je AUC bio viši približno 2,4 puta (raspon 1,5 – 3,4).

- Vorikonazol, inhibitor CYP3A4, primijenjen u dozi od 200 mg dvaput dnevno tijekom četiri dana (u prve dvije doze davalo se 400 mg), povećao je AUC oksikodona primijenjenog kroz usta. U prosjeku je AUC bio viši približno 3,6 puta (raspon 2,7 – 5,6).
- Telitromicin, inhibitor CYP3A4, primijenjen u peroralnoj dozi od 800 mg tijekom četiri dana, povećao je AUC oksikodona primijenjenog kroz usta. U prosjeku je AUC bio viši približno 1,8 puta (raspon 1,3 – 2,3).
- Sok od grejpa, inhibitor CYP3A4, primijenjen u količini od 200 ml triput dnevno tijekom pet dan, povećao je AUC oksikodona primijenjenog kroz usta. U prosjeku je AUC bio viši približno 1,7 puta (raspon 1,1 – 2,1).

Induktori CYP3A4, kao što su rifampicin, karbamazepin, fenitoin i gospina trava, mogu inducirati metabolizam oksikodona i izazvati povećanje klirensa lijeka, što može dovesti do smanjenja koncentracije oksikodona u plazmi. Možda će biti potrebna odgovarajuća prilagodba doze oksikodona.

U nastavku su navedeni neki specifični primjeri:

- Gospina trava, induktor CYP3A4, primijenjena u dozi od 300 mg triput dnevno tijekom petnaest dana, smanjila je AUC oksikodona primijenjenog kroz usta. U prosjeku je AUC bio niži za približno 50% (raspon 37-57%).
- Rifampicin, induktor CYP3A4, primijenjen u dozi 600 mg jednom na dan tijekom sedam dana, smanjio je AUC oksikodona primijenjenog kroz usta. U prosjeku je AUC bio niži za približno 86%.

Lijekovi koji inhibiraju aktivnost enzima CYP2D6, kao što su paroksetin i kinidin, mogu uzrokovati smanjenje klirensa oksikodona, što može dovesti do povećanja koncentracije oksikodona u plazmi.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Primjena ovog lijeka mora se izbjegavati koliko je god moguće u bolesnica koje su trudne ili doje.

Trudnoća

Podaci o primjeni oksikodona u trudnica su ograničeni. Novorođenčad čije su majke primale opioide tijekom 3 do 4 tjedna prije porođaja potrebno je nadzirati kako bi se uočili eventualni znakovi respiratorne depresije. U novorođenčadi čije se majke liječe oksikodonom mogu biti primjetni simptomi ustezanja.

Dojenje

Oksikodon se može izlučivati u majčino mlijeko te uzrokovati sedaciju i respiratornu depresiju u dojenčadi. Stoga se OxyContin ne smije davati dojiljama.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o utjecaju oksikodona na plodnost kod ljudi. Ispitivanja na štakorima nisu ukazala ni na kakve učinke na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Oksikodon može smanjiti sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. To je posebice vjerojatno na početku liječenja lijekom OxyContin, nakon povišenja doze ili rotacije lijekova te ukoliko se OxyContin uzima s drugim depresorima CNS-a.

Bolesnici stabilizirani na određenoj dozi ne moraju nužno imati ograničenje. Stoga, liječnik mora odlučiti smije li bolesnik upravljati vozilima ili raditi na strojevima.

4.8 Nuspojave

Zbog svojih farmakoloških svojstava oksikodon može uzrokovati respiratornu depresiju, miozu, bronhalni spazam i spazam glatke muskulature te može suprimirati refleks kašlja.

Najčešće zabilježene nuspojave su mučnina (posebice na početku liječenja) i konstipacija.

Respiratorna depresija glavna je opasnost predoziranja opioidima i događa se najčešće u starijih i oslabljenih bolesnika (vidjeti dio 4.9).

Sljedeće kategorije učestalosti nuspojava čine temelj klasifikacije nuspojava:

Vrlo često:	$\geq 1/10$
Često:	$\geq 1/100$ i $< 1/10$
Manje često:	$\geq 1/1000$ i $< 1/100$
Rijetko:	$\geq 1/10000$ i $< 1/1000$
Vrlo rijetko:	$< 1/10000$
Nepoznato:	ne može se procijeniti iz dostupnih podataka

Infekcije i infestacije

Rijetko:	herpes simpleks
----------	-----------------

Poremećaji imunološkog sustava

Manje često:	preosjetljivost
Nepoznato:	anafilaktička reakcija, anafilaktoidna reakcija

Poremećaji metabolizma i prehrane

Često:	smanjenje apetita sve do gubitka apetita
Manje često:	dehidracija
Rijetko:	povećanje apetita

Psihijatrijski poremećaji

Često:	anksioznost, konfuzno stanje, depresija, smanjenje aktivnosti, nemir, psihomotorna hiperaktivnost, nervoza, nesanica, abnormalno razmišljanje
Manje često:	agitacija, emocionalna nestabilnost, euforija, poremećaji percepcije (npr. halucinacije, derealizacija), smanjen libido, ovisnost o lijeku (vidjeti dio 4.4)
Nepoznato:	agresija

Poremećaji živčanog sustava

Vrlo često:	somnolencija, sedacija, omaglica, glavobolja
Često:	tremor, letargija
Manje često:	amnezija, konvulzije (posebice u osoba s epilepsijom ili predispozicijom za konvulzije), oslabljena koncentracija, migrena, hipertoničnost, nevoljne mišićne kontrakcije, hipoestezija, poremećena koordinacija, poremećaj govora, sinkopa, parestezija, disgeuzija
Nepoznato:	hiperalgezija

Poremećaji oka

Manje često:	oštećenje vida, mioza
--------------	-----------------------

Poremećaji uha i labirinta

Manje često:	oštećenje sluha, vrtoglavica
--------------	------------------------------

Srčani poremećaji

Manje često: tahikardija, palpitacije (u sklopu sindroma ustezanja)

Krvožilni poremećaji

Manje često: vazodilatacija

Rijetko: hipotenzija, ortostatska hipotenzija

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Često: dispneja

Manje često: respiratorna depresija, disfonija, kašalj

Nepoznato: sindrom centralne apneje u spavanju

Poremećaji probavnog sustava

Vrlo često: konstipacija, mučnina, povraćanje

Često: abdominalna bol, proljev, suha usta, štućavica, dispepsija

Manje često: ulceracije u ustima, stomatitis, disfagija, flatulencija, eruktacija, ileus

Rijetko: melena, poremećaji na zubima, krvarenje iz desni

Nepoznato: zubni karijes

Poremećaji jetre i žuči

Manje često: povišene razine jetrenih enzima

Nepoznato: kolestaza, bilijarne kolike, disfunkcija Oddijeva sfinktera

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Vrlo često: pruritus

Često: kožne reakcije/osip, hiperhidroza

Manje često: suha koža

Rijetko: urtikarija

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Često: dizurija, hitna potreba za mokrenjem

Manje često: retencija mokraće

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Manje često: erektilna disfunkcija, hipogonadizam

Nepoznato: amenoreja

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Često: astenija, umor

Manje često: zimica, sindrom ustezanja, bol (npr. bol u prsima), opće loše osjećanje, edem, periferni edem, tolerancija na lijek, žeđ

Rijetko: povećanje težine, gubitak težine

Nepoznato: sindrom ustezanja u novorođenčadi

Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije

Manje često: ozljede od nezgoda

Ovisnost o lijeku

Ponavljana primjena lijeka OxyContin može dovesti do ovisnosti, čak i ako se primjenjuje u terapijskim dozama. Rizik od razvoja ovisnosti može varirati ovisno o bolesnikovim individualnim faktorima rizika, doziranju i trajanju liječenja opioidima (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Očekuje se da se učestalost, vrsta i težina nuspojava u adolescenata (u dobi od 12 do 18 godina) neće razlikovati od onih opaženih u odraslih (vidjeti dio 5.1).

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 radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Simptomi intoksikacije

Akutno predoziranje oksikodonom može se očitovati respiratornom depresijom, somnolencijom s progresijom sve do stupora ili kome, hipotonijom, miozom, bradikardijom, hipotenzijom, plućnim edemom i smrću.

Primijećena je toksična leukoencefalopatija kod predoziranja oksikodonom.

Liječenje intoksikacije

Mora se održavati prohodnost dišnih putova. Specifični antidoti za simptome predoziranja opioidima su čisti opioidni antagonisti poput naloksona. Po potrebi se mogu primijeniti i druge potporne mjere.

Opioidni antagonisti: Nalokson (npr. nalokson 0,4-2 mg intravenski). Ako je neophodno, davanje se mora ponoviti u razmacima od 2-3 minute ili infuzijom od 2 mg naloksona u 500 ml 0,9% natrijevog klorida ili 5%-tne dekstroze (0,004 mg/ml naloksona). Infuzija mora teći brzinom koja je uvjetovana prethodno danim bolusnim dozama i biti u skladu s bolesnikovim odgovorom.

Ostale potporne mjere: One uključuju umjetnu ventilaciju, kisik, vazopresore i infuzije tekućina u zbrinjavanju cirkulatornog šoka koji prati predoziranje. Srčani arrest ili aritmije mogu zahtijevati masažu srca ili defibrilaciju. Moraju se održavati metabolizam elektrolita i tekućina.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: prirodni alkaloidi opija
ATK oznaka: N02AA05

Oksikodon ima afinitet za opioidne receptore kappa, mu i delta u mozgu, leđnoj moždini i perifernim organima. Oksikodon je opioidni agonist na tim receptorima bez antagonističkog učinka. Terapijski učinak je uglavnom analgetski i sedativni. Uspoređen s konvencionalnim oksikodonom, sam ili u kombinaciji, OxyContin tablete s produljenim oslobađanjem osiguravaju puno dulji period olakšanja boli bez porasta nuspojava.

Endokrini sustav

Vidjeti dio 4.4.

Probavni sustav

Opioidi mogu inducirati stezanje Oddijeva sfinktera.

Pedijatrijska populacija

Sveukupni podaci o sigurnosti oksikodona dobiveni u kliničkim, farmakodinamičkim i farmakokinetičkim studijama pokazuju da se oksikodon općenito dobro podnosi kod pedijatrijskih bolesnika s nuspojavama koje pogađaju uglavnom gastrointestinalni i živčani sustav. Nuspojave su bile u skladu s poznatim sigurnosnim profilom oksikodona kao i drugih usporedivih jakih opioida (vidjeti dio 4.8 Nuspojave).

Nema kliničkih podataka o dugotrajnoj primjeni u djece u dobi od 12 do 18 godina.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Apsorpcija oksikodona iz OxyContin tablete s produljenim oslobađanjem može se računati bifazično sa početnim relativno brzim poluvremenom od 0,6 sati koje odgovara približno 40% djelatne tvari i sporijim poluvremenom od 6,9 sati koje odgovara približno 60% djelatne tvari.

Tablete s produljenim oslobađanjem od 5, 10, 20, 40 i 80 mg su bioekvivalentne u pogledu brzine i opsega apsorpcije, a doza je proporcionalna opsegu apsorpcije. Nakon uzimanja obroka bogatog mastima, vršne koncentracije u plazmi mogu se povećati, u odnosu na doziranje u stanju natašte. Kako bi se izbjeglo narušavanje svojstava kontroliranog oslobađanja tableta, tablete s produljenim oslobađanjem ne smiju se lomiti, dijeliti, drobiti ili žvakati, budući da to vodi ka brzom oslobađanju oksikodona.

Distribucija

Relativna bioraspoloživost oksikodona s produljenim oslobađanjem usporediva je s konvencionalnim oralnim oksikodonom. U slučaju OxyContin tableta najveća koncentracija u plazmi postiže se nakon otprilike 3 sata, dok se u slučaju konvencionalnog oralnog oksikodona postiže nakon 1 do 1.5 sata. Vršne i najniže koncentracije oksikodona s produljenim oslobađanjem i oksikodona sa trenutnim oslobađanjem su slične kada su primijenjeni svakih 12 sati odnosno svakih 6 sati, sa istom ukupnom dnevnom dozom. Srednje vrijednosti apsolutne bioraspoloživosti oksikodona su u odnosu na parenteralno primijenjenu djelatnu tvar u rasponu od 42 do 87%. U stanju dinamičke ravnoteže oksikodon ima volumen distribucije 2,6 l/kg; približno 45% veže se na proteine plazme i poluvrijeme eliminacije iznosi od 4 do 6 sati. Prividno poluvrijeme eliminacije oksikodona iz OxyContin tablete s produljenim oslobađanjem je 4,5 sati, sa postignutim stanjem dinamičke ravnoteže za oko jedan dan u prosjeku.

Metabolizam

Oksikodon se metabolizira u probavnom sustavu i jetri putem CYP3A4 i CYP2D6 u noroksikodon, oksimorfon i noroksimorfin, koji se potom glukuronidiraju. Smatra se da nijedan od ovih metabolita ne doprinosi značajno analgetskom učinku oksikodona.

In vitro studije ukazuju da nije vjerojatno da će terapijske doze cimetidina značajno utjecati na nastajanje noroksikodona. Kinidin umanjuje nastajanje oksimorfona u muškaraca bez značajnijeg utjecaja na farmakodinamiku oksikodona.

Eliminacija

Oksikodon i njegovi metaboliti se izlučuju putem urina i fecesa. Oksikodon također prolazi placentu i može se naći u majčinom mlijeku.

Žene imaju u prosjeku koncentracije oksikodona u plazmi i do 25% veće od muškaraca na osnovu prilagođene tjelesne težine.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Reproduktivna i razvojna toksikologija

Oksikodon nije imao utjecaja na plodnost ili rani embrionalni razvoj kod mužjaka i ženki štakora u dozama većim od 8 mg/kg/dan. Također, oksikodon nije izazvao nikakve malformacije kod štakora pri dozama većim od 8 mg/kg/dan ili kod kunića u dozama većim od 125 mg/kg/dan. Povećane doze u varijacijama u razvoju (povećane incidencije dodatnih (27) presakralnih kralježaka i dodatnih para rebra) primijećeni su kod kunića kada su analizirani podaci za pojedinačne fetuse. Međutim, kada su isti podaci analizirani pomoću legla za razliku od pojedinih fetusa, nije došlo do povećanja varijacija u

razvoju koje su povezane s dozom iako je incidencija dodatnih presakralnih kralježaka ostala značajno veća u skupini od 125 mg/kg/ dan u usporedbi s kontrolnom skupinom. Budući da je ova razina doze bila povezana s teškim farmakotoksičnim učincima u skotnih životinja, fetalni nalazi mogu biti sekundarna posljedica teške toksičnosti za majku.

U ispitivanju prenatalnog i postnatalnog razvoja na štakorima, tjelesna težina majke i parametri unosa hrane smanjeni su za doze ≥ 2 mg/kg/dan u odnosu na kontrolnu skupinu. Tjelesne težine bile su niže u F1 generaciji majki štakora u doznoj skupini od 6 mg/kg/dan. U F1 štenaca nije bilo utjecaja na fizičke, refleksološke ili senzoričke razvojne parametre ili na indekse ponašanja i reproduktivnosti (NOEL za F1 štenad bio je 2 mg/kg/dan na temelju učinaka tjelesne težine primijećenih pri 6 mg/kg/dan). U ispitivanju nije bilo utjecaja na F2 generaciju u bilo kojoj dozi.

Genotoksičnost

Rezultati ispitivanja *in vitro* i *in vivo* pokazuju da je genotoksični rizik oksikodona za ljude minimalan ili izostao pri sistemskim koncentracijama oksikodona koje se postižu terapijski. Oksikodon nije bio genotoksičan u ispitivanju bakterijske mutagenosti ili u ispitivanju *in vivo* mikronukleusa na mišu. Oksikodon je proizveo pozitivan odgovor u *in vitro* ispitivanju mišjim limfomom u prisutnosti metaboličke aktivacije S9 jetre štakora pri razinama doze većim od 25 μ g/mL. Provedena su dva *in vitro* ispitivanja kromosomske aberacije s ljudskim limfocitima. U prvom ispitivanju, oksikodon je bio negativan bez metaboličke aktivacije, ali bio je pozitivan s metaboličkom aktivacijom S9 u vremenskom periodu od 24 sata, ali ne i 48 sati nakon izlaganja. U drugom ispitivanju, oksikodon nije pokazao klastogenost bilo sa ili bez metaboličke aktivacije u bilo kojoj koncentraciji ili vremenu.

Kancerogenost

Kancerogenost je procijenjena u dvogodišnjem ispitivanju oralne gavaže provedene na štakorima Sprague-Dawley. Oksikodon nije povećao učestalost tumora kod mužjaka i ženki štakora u dozama do 6 mg/kg/dan. Doze su bile ograničene opioidnim farmakološkim učincima oksikodona.

6. FARMACEUTSKI DODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

laktoza hidrat,
magnezijev stearat,
amonio-metakrilat kopolimer, vrsta B,
stearilni alkohol,
povidon K30
talk,
triacetin,
sorbatna kiselina (E200).

Ovojnica tablete:

OxyContin 10 mg:	hipromeloza (E464), hidroksipropilceluloza, makrogol 400, titanijev dioksid (E171)
OxyContin 20 mg:	hipromeloza (E464), makrogol 400, polisorbat 80, željezov oksid, crveni (E172), titanijev dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Polivinilkloridni / aluminijski blisteri
20 tableta s produljenim oslobađanjem
30 tableta s produljenim oslobađanjem
50 tableta s produljenim oslobađanjem
60 tableta s produljenim oslobađanjem
100 tableta s produljenim oslobađanjem
Bolničko pakiranje: 10 x 10 tableta s produljenim oslobađanjem

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mundipharma Gesellschaft m.b.H., Wiedner Gürtel 13, Turm 24, OG 15, 1100 Beč, Austrija

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

OxyContin 10 mg tablete s produljenim oslobađanjem: HR-H-118192252
OxyContin 20 mg tablete s produljenim oslobađanjem: HR-H-188823708

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 22.08.2014.
Datum posljednje obnove odobrenja: 13.09.2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

27.02.2025.