

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Oxycodone Polpharma, 50 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań / do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml zawiera 50 mg oksykodonu chlorowodorku (*Oxycodoni hydrochloridum*) (co odpowiada 45 mg oksykodonu).

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w dawce.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań/do infuzji (wstrzyknięcie lub infuzja).

Klarowny, bezbarwny roztwór, praktycznie bez cząstek stałych.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

W leczeniu bólu o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u pacjentów z nowotworem oraz bólu pooperacyjnego. W leczeniu bólu o nasileniu ciężkim wymagającym zastosowania opioidu o silnym działaniu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Droga podania:

Podskórne wstrzyknięcie lub infuzja.

Dożylnie wstrzyknięcie lub infuzja.

Dawkowanie:

Dawkę należy dostosować do nasilenia bólu, ogólnego stanu pacjenta oraz stosowanych wcześniej lub obecnie leków.

Dorośli powyżej 18 lat:

Zaleca się niżej podane dawki początkowe. Wymagane może być stopniowe zwiększenie dawki, jeśli działanie przeciwbólowe jest niedostateczne lub jeśli ból się nasila.

iv. (bolus): Rozcieńczyć w roztworze chlorku sodu 0,9%, roztworze glukozy 5% lub wodzie do wstrzykiwań. Bolus w dawce 1 mg do 10 mg podać powoli w ciągu 1-2 minut u pacjentów wcześniej nieleczonych opioidami.

Dawek nie należy podawać częściej niż co 4 godziny.

iv. (infuzja): Rozcieńczyć w roztworze chlorku sodu 0,9%, roztworze glukozy 5% lub wodzie do wstrzykiwań. Zaleca się podanie dawki początkowej 2 mg na godzinę u pacjentów wcześniej nieleczonych opioidami.

iv. (analgezja kontrolowana przez pacjenta, PCA): Rozcieńczyć w roztworze chlorku sodu 0,9%, roztworze glukozy 5% lub wodzie do wstrzykiwań. Bolus w dawce 0,03 mg/kg mc. należy podawać z minimalnym czasem przerwy między podaniami wynoszącym 5 minut u pacjentów wcześniej nieleczonych opioidami.

sc. (bolus): Rozcieńczyć w roztworze chlorku sodu 0,9%, roztworze glukozy 5% lub wodzie do wstrzykiwań. Zaleca się dawkę początkową 5 mg, powtarzaną w czterogodzinnych odstępach, wedle wymagań u pacjentów wcześniej nieleczonych opioidami.

sc. (infuzja): Rozcieńczyć roztworze chlorku sodu 0,9%, , roztworze glukozy 5% lub wodzie do wstrzykiwań, jeśli konieczne. U pacjentów wcześniej nieleczonych opioidami, zaleca się dawkę początkową 7,5 mg na dobę, stopniowo ją zwiększając aż do opanowania objawów.

Pacjenci z nowotworem, u których następuje zamiana z oksykodonu podawanego drogą doustną, mogą wymagać znacznie większych dawek (patrz poniżej).

Zamiana oksykodonu podawanego doustnie na podanie pozajelitowe:

Dawkę należy dobrać według następującej zasady: 2 mg oksykodonu podawanego doustnie jest równoważne 1 mg oksykodonu podawanego drogą pozajelitową. Należy podkreślić, że jest to wartość orientacyjna wymaganej dawki. W związku z międzyosobniczą zmiennością, u każdego pacjenta należy starannie dobierać odpowiednią dawkę.

Pacjenci w podeszłym wieku:

U pacjentów w podeszłym wieku leczenie należy prowadzić z zachowaniem ostrożności. Należy podać najmniejszą dawkę, ostrożnie zwiększając ją aż do opanowania bólu.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i wątroby:

Pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek i (lub) łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby należy leczyć z zachowaniem ostrożności. Należy podać najmniejszą dawkę, ostrożnie zwiększając ją aż do opanowania bólu.

Dzieci poniżej 18 lat:

Brak danych dotyczących stosowania oksykodonu u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

Stosowanie w bólu pochodzenia nienowotworowego:

Opioidy nie są leczeniem z wyboru w przewlekłym bólu pochodzenia nienowotworowego ani nie są zalecane jako jedyna metoda leczenia. Do typów przewlekłego bólu, dla których wykazano skuteczność silnie działających opioidów należy przewlekły ból wywołany chorobą zwyrodnieniową stawów i chorobą krążków międzykręgowych. Konieczność dalszego leczenia bólu pochodzenia nienowotworowego należy poddawać regularnej ocenie.

Zaprzestanie terapii:

Jeśli pacjent nie wymaga dalszego leczenia oksykodonem, zaleca się stopniowe zmniejszenie dawki, aby nie dopuścić do wystąpienia objawów odstawiennych.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na oksykodon lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. Oksykodonu nie wolno stosować w przypadkach, w których opioidy są przeciwwskazane, takich jak: ciężka depresja oddechowa z niedotlenieniem, niedrożność porażenna jelit, zespół ostrego brzucha, ciężka przewlekła obturacyjna choroba płuc, serce płucne, ciężka astma oskrzelowa, podwyższone stężenie dwutlenku węgla we krwi, umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności wątroby, przewlekłe zaparcia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Głównym ryzykiem związanym ze zbyt intensywnym leczeniem opioidami jest depresja oddechowa. Należy zachować ostrożność stosując oksykodon u osłabionych osób w podeszłym wieku, pacjentów z ciężką niewydolnością płuc, z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek; pacjentów z obrzękiem śluzowatym, niedoczynnością tarczycy, niewydolnością kory nadnerczy (chorobą Addisona), psychozami toksycznymi, przerostem stercza, niedoczynnością kory nadnerczy, alkoholizmem, majaczeniem alkoholowym, chorobami dróg żółciowych, zapaleniem trzustki, zapalnymi chorobami jelit, niedociśnieniem tętniczym, hipowolemią, podwyższonym ciśnieniem śródczaszkowym, urazami czaszki (z uwagi na ryzyko podwyższonego ciśnienia śródczaszkowego) lub u pacjentów przyjmujących benzodiazepiny, inne środki działające depresyjnie na OUN (w tym alkohol) lub inhibitory MAO.

Jednoczesne stosowanie benzodiazepin i opioidów może prowadzić do sedacji, depresji oddechowej, śpiączki i zgonu. Z powodu tych zagrożeń, jednoczesne przepisywanie leków uspokajających, takich jak benzodiazepiny lub podobne leki i opioidów powinno być zarezerwowane dla pacjentów, u których zastosowanie alternatywnego leczenia nie jest możliwe.

Jeśli zostanie podjęta decyzja o przepisaniu benzodiazepin jednocześnie z opioidami, należy zastosować możliwie najmniejszą skuteczną dawkę przez najkrótszy okres konieczny do złagodzenia objawów (patrz również ogólne zalecenie dotyczące dawkowania w punkcie 4.2).

Pacjentów należy ściśle obserwować w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów depresji oddechowej oraz sedacji. W związku z tym zdecydowanie zaleca się informowanie pacjentów i ich opiekunów o możliwości wystąpienia tych objawów (patrz punkt 4.5).

Produktu leczniczego Oxycodone Polpharma nie należy stosować, gdy istnieje możliwość wystąpienia porażennej niedrożności jelit. W razie podejrzenia lub wystąpienia porażennej niedrożności jelit podczas stosowania produktu Oxycodone Polpharma, leczenie należy niezwłocznie przerwać.

Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Oxycodone Polpharma przed zabiegiem chirurgicznym lub w trakcie zabiegu oraz w ciągu pierwszych 12-24 godzin po zabiegu.

Podobnie jak w przypadku wszystkich opioidów, produkty lecznicze zawierające oksykodon należy stosować ostrożnie po zabiegach chirurgicznych w obrębie jamy brzusznej, ponieważ wiadomo, że opioidy spowalniają perystaltykę jelit i nie należy ich stosować dopóki lekarz nie stwierdzi, że została przywrócona normalna czynność jelit.

U pacjentów z przewlekłym bólem pochodzenia nienowotworowego opioidy należy stosować w ramach kompleksowego programu leczenia obejmującego inne leki i metody leczenia. Zasadniczym elementem oceny pacjenta z przewlekłym bólem pochodzenia nienowotworowego jest uzależnienie lekowe pacjenta i wywiad dotyczący nadużywania substancji psychoaktywnych.

Jeśli terapię opioidami uzna się za wskazaną u danego pacjenta, wówczas głównym celem leczenia nie jest stosowanie jak najmniejszej dawki opioidu, ale takiej dawki, która zapewnia odpowiednie uśmierzanie bólu przy jak najmniejszych działaniach niepożądanych. Konieczne są częste kontakty lekarza z pacjentem, aby umożliwić wybór właściwej dawki. Zdecydowanie zaleca się, aby lekarz

określił cele terapeutyczne zgodnie z wytycznymi leczenia bólu. Lekarz i pacjent mogą następnie uzgodnić przerwanie leczenia, jeśli te cele nie zostaną osiągnięte.

Przy przewlekłym stosowaniu produktu u pacjenta może dojść do rozwoju tolerancji oksykodonu, w wyniku której pacjent może wymagać coraz większych dawek w celu uzyskania kontroli bólu. Dłuższe stosowanie produktu Oxycodone Polpharma może prowadzić do uzależnienia fizycznego, a po nagłym przerwaniu leczenia może wystąpić zespół odstawienny. Jeśli pacjent nie wymaga dalszego leczenia oksykodonom, zalecane może być stopniowe zmniejszanie dawki, aby nie dopuścić do wystąpienia objawów odstawiennych. Abstynencja opioidowa lub zespół odstawienny charakteryzuje się wystąpieniem wszystkich lub niektórych z następujących objawów: niepokój, łzawienie, wodnisty wyciek z nosa, ziewanie, potliwość, dreszcze, bóle mięśni i rozszerzenie źrenic. Mogą również wystąpić inne objawy m.in. drażliwość, stany lękowe, bóle pleców, bóle stawów, osłabienie, skurcze w jamie brzusznej, bezsenność, nudności, utrata apetytu, wymioty, biegunka, podwyższone ciśnienie krwi, zwiększona częstość oddechów lub częstość akcji serca.

Podczas leczenia oksykodonom, zwłaszcza przy podawaniu dużych dawek, może wystąpić hiperalgezia z brakiem odpowiedzi na dalsze zwiększenie dawki leku. W takim wypadku może być konieczne zmniejszenie dawki oksykodonu lub zastosowanie innego leku opioidowego.

W przypadku oksykodonu, podobnie jak i innych silnie działających agonistów receptora opioidowego, zachodzi ryzyko nadużywania, dlatego produkt należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów uzależnionych od opioidów. Oksykodon może być lekiem poszukiwanym i nadużywającym przez osoby z ukrytymi lub jawnymi uzależnieniami. Stosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych towarzyszy ryzyko wystąpienia psychologicznego uzależnienia od opioidów, w tym oksykodonu. Oksykodon należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono nadużywanie alkoholu i narkotyków.

Podobnie jak w przypadku innych opioidów, nowonarodzone dzieci uzależnionych matek mogą wykazywać objawy odstawienne oraz może wystąpić u nich depresja oddechowa.

Spożywanie alkoholu w tym samym czasie co stosowanie Oxycodone Polpharma może nasilić niepożądane działania towarzyszące wstrzyknięciu leku; należy unikać jednoczesnego stosowania.

Oxycodone Polpharma zawiera około 1,05 mg sodu w 1 mililitrze, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

Opioidy takie jak oksykodonu chlorowodorek mogą wpływać na osie podwzgórze-przysadka-nadnercza lub gonady. Niekiedy obserwowano zwiększenie stężenia prolaktyny w surowicy krwi i zmniejszenie stężenia kortyzolu i testosteronu w osoczu krwi. Te zmiany hormonalne mogą mieć swój wyraz w objawach klinicznych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie leków uspokajających, takich jak benzodiazepiny lub leki podobne, wraz z opioidami zwiększa ryzyko sedacji, depresji oddechowej, śpiączki i zgonu ze względu na działanie addycyjne działanie depresyjne na OUN. Dawkowanie i czas ich jednoczesnego stosowania powinny być ograniczone (patrz punkt 4.4).

Leki wpływające na OUN, obejmują między innymi: leki trankwilizujące, znieczulające, nasenne, przeciwdepresyjne, uspokajające nie będące benzodiazepinami, fenotiazyny, leki neuroleptyczne, alkohol, inne opioidy, leki zwiotczające mięśnie i leki hipotensyjne.

Jednoczesne stosowanie oksykodonu z lekami antycholinergicznymi lub lekami wykazującymi działanie antycholinergiczne (np. trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki przeciwhistaminowe, antypsychotyczne, środki zwiotczające mięśnie, leki przeciw chorobie Parkinsona) może powodować nasilenie antycholinergicznych działań niepożądanych. Oksykodon należy stosować ostrożnie, a u pacjentów stosujących te leki może być konieczne zmniejszenie dawki.

Wiadomo, że inhibitory MAO wchodzą w interakcje z opioidowymi lekami przeciwbólowymi. Inhibitory MAO powodują pobudzenie lub depresję OUN, związane z przełomem nadciśnieniowym lub hipotensyjnym (patrz punkt 4.4).

Alkohol może nasilać farmakodynamiczne działanie oksykodonu. Należy unikać ich jednoczesnego stosowania.

Oksykodon jest metabolizowany głównie przez CYP3A4, przy udziale CYP2D6. Aktywność tych szlaków metabolicznych może być hamowana lub indukowana przez różne leki podawane jednocześnie, lub przez niektóre składniki diety.

Inhibitory CYP3A4, takie jak antybiotyki makrolidowe (np. klarytromycyna, erytromycyna i telitromycyna), azolowe leki przeciwgrzybicze (np. ketokonazol, worykonazol, itrakonazol i pozakonazol), inhibitory proteazy (np. boceprewir, rytonawir, indynawir, nelfinawir i sakwinawir), cymetydyna i sok grejpfrutowy mogą zmniejszać klirens oksykodonu, co może powodować zwiększenie stężenia oksykodonu w osoczu. Z tego względu może być konieczne odpowiednie dostosowanie dawki oksykodonu.

Poniżej podane są niektóre specyficzne przykłady:

- Itrakonazol, silnie działający inhibitor CYP3A4, podawany doustnie w dawce 200 mg przez pięć dni zwiększał AUC doustnego oksykodonu. Średnio, wartość AUC była około 2,4 razy większa (zakres 1,5-3,4).
- Worykonazol, inhibitor CYP3A4, podawany w dawce 200 mg dwa razy na dobę przez cztery dni (400 mg podanych jako dwie pierwsze dawki), zwiększał AUC doustnego oksykodonu. Średnio, wartość AUC była około 3,6 razy większa (zakres 2,7-5,6).
- Telitromycyna, inhibitor CYP3A4, podawana doustnie w dawce 800 mg przez cztery dni zwiększała AUC doustnego oksykodonu. Średnio biorąc, wartość AUC była około 1,8 razy większa (zakres 1,3-2,3).
- Sok grejpfrutowy, inhibitor CYP3A4, podawany w ilości 200 ml trzy razy na dobę przez pięć dni zwiększał AUC doustnego oksykodonu. Średnio, wartość AUC była około 1,7 razy większa (zakres 1,1-2,1).

Induktory CYP3A4, takie jak ryfampicyna, karbamazepina, fenytoina i dziurawiec zwyczajny, mogą indukować metabolizm oksykodonu i powodować zwiększenie klirensu oksykodonu, co może prowadzić do zmniejszenia stężenia oksykodonu w osoczu. Z tego względu może być konieczne odpowiednie dostosowanie dawki oksykodonu.

Poniżej podane są niektóre specyficzne przykłady:

- Dziurawiec, induktor CYP3A4, podawany w dawce 300 mg trzy razy na dobę przez piętnaście dni zmniejszał AUC doustnego oksykodonu. Średnio, wartość AUC była o około 50% niższa (zakres 37-57%).
- Ryfampicyna, induktor CYP3A4, podawana w dawce 600 mg raz na dobę przez siedem dni zmniejszała AUC doustnego oksykodonu. Średnio, wartość AUC była o około 86% niższa.

Leki hamujące aktywność CYP2D6, takie jak paroksetyna i chinidyna, mogą powodować zmniejszenie klirensu oksykodonu, co może prowadzić do zwiększenia stężenia oksykodonu w osoczu.

Równoczesne stosowanie oksykodonu ze środkami o działaniu serotoninowym, takimi jak selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) lub inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI), może prowadzić do toksyczności serotoninowej. Objawy toksyczności serotoninowej mogą obejmować zmiany stanu psychicznego (np. pobudzenie, omamy, śpiączka), chwiejność układu autonomicznego (np. tachykardia, labilne ciśnienie krwi, hipertermia), zaburzenia nerwowo-mięśniowe (np. hiperrefleksja, zaburzenia koordynacji, sztywność) i (lub) objawy żołądkowo-jelitowe (np. nudności, wymioty, biegunka). Oksykodon należy stosować ostrożnie, a u pacjentów przyjmujących wymienione leki może być konieczne zmniejszenie dawki.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania oksykodonu u kobiet w ciąży. Noworodki urodzone przez matki, które otrzymywały opioidy w ciągu ostatnich 3 do 4 tygodni ciąży przed porodem, należy monitorować w kierunku depresji oddechowej.

U nowonarodzonych dzieci matek leczonych oksykodonem można zaobserwować objawy odstawienne.

Nie przeprowadzono badań wpływu na płodność ani skutków wewnątrzmacicznego narażenia na działanie leku w okresie pourodzeniowym. Badania na szczurach i królikach po doustnym podaniu dawek oksykodonu równoważnych odpowiednio 3- i 47-krotności dawki dla dorosłych (160 mg na dobę) nie wykazały jednak szkodliwego wpływu oksykodonu na płód. Produkt leczniczy Oxycodone Polpharma nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży i porodu.

Karmienie piersią

Oksykodon może przenikać do mleka ludzkiego i może powodować depresję oddechową u noworodka. Oksykodonu nie należy stosować podczas karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Oksykodon może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Oksykodon może w różnym stopniu wpływać na reakcje pacjentów, zależnie od dawki i indywidualnej podatności. W przypadku stwierdzenia takiego działania pacjent nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane produktu są typowe dla pełnych agonistów receptorów opioidowych. Mogą wystąpić tolerancja i uzależnienie (patrz poniżej punkt „Tolerancja i uzależnienie”). Zaparciom można zapobiec, stosując odpowiedni środek przeczyszczający. Jeśli nudności lub wymioty są zbyt uciążliwe, oksykodon można stosować w skojarzeniu z lekiem przeciwwymiotnym.

Następujące kategorie częstości występowania stanowią podstawę klasyfikacji działań niepożądanych:

Kategoria	Częstość
Bardzo często	$\geq 1/10$
Często	$\geq 1/100$ do $< 1/10$
Niezbyt często	$\geq 1/1000$ do $< 1/100$
Rzadko	$\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$
Bardzo rzadko	$< 1/10\,000$
Częstość nieznana	Częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

Zaburzenia układu immunologicznego:

Niezbyt często: nadwrażliwość.

Częstość nieznana: reakcja anafilaktyczna, reakcja rzekomoanafilaktyczna.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Często: utrata apetytu.

Niezbyt często: odwodnienie.

Zaburzenia psychiczne:

Często: stany lękowe, splątanie, depresja, bezsenność, nerwowość, zaburzenia myślenia, koszmary senne

Niezbyt często: pobudzenie, chwiejność emocjonalna, euforia, omamy, zmniejszone libido, uzależnienie od narkotyków (patrz punkt 4.4), dezorientacja, zmiany nastroju, niepokój, zaburzenia nastroju

Częstość nieznana: agresja.

Zaburzenia układu nerwowego:

Bardzo często: senność, zawroty głowy, ból głowy.

Często: drżenie, letarg, sedacja.

Niezbyt często: amnezja, drgawki, hipertonia (wzmoczone napięcie mięśni), zaburzenia czucia (niedoczulica), mimowolne skurcze mięśni, zaburzenia mowy, omdlenia, parestezje, zaburzenia smaku, hipotonia

Częstość nieznana: hiperalgezia.

Zaburzenia oka:

Niezbyt często: zaburzenia widzenia, zwężenie źrenic.

Zaburzenia ucha i błędnika:

Niezbyt często: zawroty głowy.

Zaburzenia serca:

Niezbyt często: kołatanie serca (jako objaw zespołu odstawiennego), częstoskurcz nadkomorowy.

Zaburzenia naczyniowe:

Niezbyt często: rozszerzenie naczyń, zaczerwienienie twarzy.

Rzadko: hipotensja, hipotensja ortostatyczna.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Często: duszność, skurcz oskrzeli, osłabienie odruchu kaszlowego.

Niezbyt często: depresja oddechowa, czkawka.

Zaburzenia żołądka i jelit:

Bardzo często: zaparcia, nudności, wymioty.

Często: ból brzucha, biegunka, suchość w ustach, niestrawność.

Niezbyt często: dysfagia, wzdęcia, odbijanie, niedrożność jelit, zapalenie żołądka.

Częstość nieznana: próchnica zębów.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Niezbyt często: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, kolka żółciowa.

Częstość nieznana: cholestaza.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Bardzo często: świąd.

Często: wysypka, potliwość.

Niezbyt często: suchość skóry, złuszczone zapalenie skóry.

Rzadko: pokrzywka.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

Niezbyt często: zatrzymanie moczu, skurcz moczowodu.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:

Niezbyt często: zaburzenia wzrodu, hipogonadyzm.

Częstość nieznana: brak miesiączki.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Często: astenia, zmęczenie.

Niezbyt często: zespół odstawienny, złe samopoczucie, obrzęk, obrzęki obwodowe, tolerancja leku, pragnienie, gorączka, dreszcze.

Częstość nieznana: zespół odstawienny u noworodków.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania

Ostre przedawkowanie oksykodonu może przejawiać się zwężeniem źrenic, depresją oddechową, hipotensją i omamami. W lżejszych przypadkach często występują nudności i wymioty. Po dożylnym wstrzyknięciu opioidowych leków przeciwbólowych szczególnie często występuje niekardiogeny obrzęk płuc i rhabdomyoliza (rozpad mięśni prążkowanych). W cięższych przypadkach może wystąpić niewydolność krążenia i senność postępująca do osłupienia lub śpiączki, hipotonia, bradykardia, obrzęk płuc i zgon.

Skutki przedawkowania nasila jednoczesne spożycie alkoholu lub innych leków psychotropowych.

Leczenie przedawkowania

Podstawowe znaczenie ma zapewnienie drożności dróg oddechowych i zastosowanie wentylacji wspomaganą lub kontrolowaną. Specyficznymi odtrutkami w przypadku wystąpienia objawów przedawkowania opioidów są cząstki antagonisty receptorów opioidowych, np. nalokson. W razie potrzeby należy stosować inne środki wspomagające.

W przypadku znacznego przedawkowania, jeśli pacjent jest w śpiączce lub stanie depresji oddechowej, należy podać dożylnie nalokson (0,4-2 mg w przypadku osoby dorosłej i 0,01 mg/kg masy ciała u dzieci). W przypadku braku reakcji należy podawać kolejne dawki w 2-minutowych odstępach. Jeśli wymagane są dawki wielokrotne, wówczas praktyczne jest rozpoczęcie od wlewu 60% początkowej dawki na godzinę. Roztwór 10 mg powstały po rozpuszczeniu w 50 ml roztworu glukozy odpowiada 200 mikrogramom/ml dla wlewu z użyciem pompy infuzyjnej (dawka dostosowana do odpowiedzi klinicznej). Wlewy nie zastępują częstej kontroli stanu klinicznego pacjenta.

W przypadku gdy dożylny dostęp jest niemożliwy, alternatywę stanowi nalokson podawany domięśniowo. Z uwagi na stosunkowo krótkie działanie naloksonu, pacjenta należy objąć ścisłą obserwacją do chwili jednoznacznego przywrócenia oddychania. Nalokson jest konkurencyjnym antagonistą; u pacjentów z poważnymi zatruciami wymagane mogą być duże dawki (4 mg).

W lżejszych przypadkach przedawkowania należy podać dożylnie nalokson 0,2 mg, a następnie dodawać po 0,1 mg co 2 minuty, jeśli to konieczne.

Pacjenta należy objąć obserwacją przez co najmniej 6 godzin po ostatniej dawce naloksonu.

Naloksonu nie należy podawać przy braku klinicznie znaczącej depresji oddechowej lub krążenia, wynikającej z przedawkowania oksykodonu. Należy zachować ostrożność podczas podawania

naloksonu osobom, u których stwierdzono lub podejrzewa się uzależnienie fizyczne od oksykodonu. W takich przypadkach gwałtowne lub całkowite odwrócenie działania opioidu może wywołać ból i ostry zespół odstawienny.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: naturalne alkaloidy opioidowe
Kod ATC: N02AA05

Oksykodon jest pełnym agonistą receptorów opioidowych, bez właściwości antagonistycznych. Wykazuje powinowactwo do receptorów opioidowych κ , μ i δ w mózgu i rdzeniu kręgowym. Działanie oksykodonu jest podobne do działania morfiny. Lek wykazuje głównie działanie analgetyczne, przeciwłękowe, przeciwkaszlowe i uspokajające.

Układ żołądkowo-jelitowy

Opioidy mogą wywoływać skurcz zwieracza Oddiego.

Układ endokrynologiczny

Patrz punkt 4.4.

Inne działania farmakologiczne

Badania *in vitro* i na zwierzętach wskazują zróżnicowane oddziaływanie naturalnych opioidów, takich jak morfina, na składowe układu immunologicznego; znaczenie kliniczne tych obserwacji jest nieznane. Nie wiadomo, czy oksykodon, będący półsyntetycznym opioidem, wykazuje działanie immunologiczne podobne do morfiny.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Badania farmakokinetyczne zdrowych ochotników wykazały równoważną dostępność oksykodonu z produktu Oxycodone Polpharma podawanego drogą dożylną i podskórną, w postaci pojedynczej dawki bolusowej lub ciągłej ośmiogodzinnej infuzji.

Po wchłonięciu oksykodon ulega ogólnoustrojowej dystrybucji. Około 45% wiąże się z białkami osocza. Jest metabolizowany w wątrobie do noroksykodonu, oksymorfonu i różnych związków sprzężonych z kwasem glukuronowym. Działanie analgetyczne metabolitów jest klinicznie nieistotne.

Aktywny lek i jego metabolity są wydalone zarówno z moczem, jak i z kałem.

Wiek jedynie nieznacznie wpływa na stężenie oksykodonu w osoczu krwi. Jest ono większe o 15% u osób w podeszłym wieku, w porównaniu z młodymi osobami.

U kobiet stwierdza się średnio do 25% większe stężenia oksykodonu w osoczu niż u mężczyzn po uwzględnieniu różnic w masie ciała.

Lek przenika przez łożysko i może być obecny w mleku kobiecym.

W porównaniu ze zdrowymi osobami, u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym do ciężkiego mogą występować większe stężenia oksykodonu i noroksykodonu w osoczu i mniejsze stężenia oksymorfonu w osoczu. Okres półtrwania oksykodonu może być wydłużony, czemu może towarzyszyć nasilenie działania leku.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu łagodnym do ciężkiego stężenie oksykodonu i jego metabolitów w osoczu krwi może być większe w porównaniu ze zdrowymi osobami. Okres półtrwania oksykodonu może być wydłużony, czemu może towarzyszyć nasilenie działania leku.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Działanie teratogenne

Oksykodon nie wywierał niekorzystnego wpływu na reprodukcję i wczesny rozwój zarodkowy samców i samic szczurów w dawkach do 8 mg/kg masy ciała. Ponadto, nie wywoływał wad rozwojowych u szczurów w dawkach do 8 mg/kg na dobę i u królików w dawkach do 125 mg/kg na dobę. Jednakże, u królików indywidualne płody poddawane ocenie statystycznej wykazywały zmiany rozwojowe (zwiększona częstość występowania (27) kręgu przedkrzyżowego, dodatkowa para żeber). Ocena statystyczna na wylęgniętym miocie, a nie poszczególnych płodach, nie wykazała zmian rozwojowych wywołanych zwiększeniem dawki, a jedynie zwiększenie częstości występowania dodatkowego kręgu przedkrzyżowego w grupie, w której samice otrzymywały dawkę 125 mg/kg masy ciała. Ponieważ ten poziom dawki wiązał się z poważnymi objawami toksyczności farmakologicznej u ciężarnych samic, wyniki u płodów mogą być wtórnym następstwem ciężkiej toksyczności u samic.

W badaniach przed- i po- urodzeniowego rozwoju szczurów uzyskano mniejszą masę ciała i mniejsze spożywanie pokarmu przy dawce ≥ 2 mg/kg masy ciała na dobę w porównaniu do grupy kontrolnej. W pokoleniu F1 uzyskano mniejszą masę ciała przy dawce 6 mg/kg masy ciała na dobę. Nie odnotowano wpływu na rozwój fizyczny, parametry odruchowe, czuciowe ani na zachowanie i wskaźniki reprodukcyjne w pokoleniu F1 (poziom NOAEL (z ang. *no observable adverse effect level*) dla pokolenia F1, przy którym nie obserwowano działań niepożądanych to 2 mg/kg masy ciała na dobę, poziom, przy którym obserwowano działania niepożądane to 6 mg/kg masy ciała na dobę). Nie odnotowano wpływu na pokolenie F2 w przypadku żadnej dawki w badaniu.

Działanie mutagenne

Wyniki badań *in vitro* i *in vivo* wskazują, że ryzyko genotoksycznego działania oksykodonu na ludzi jest minimalne lub nie występuje, ze względu na ogólnoustrojowe stężenie oksykodonu osiąganego podczas leczenia.

Oksykodon nie wykazywał genotoksyczności w bakteryjnym teście mutagenności oraz w badaniu mikrojąderekowym *in vivo* u myszy. Oksykodon dał pozytywną odpowiedź w teście *in vitro* mysiego chłoniaka w obecności aktywatora - frakcji S9 wątroby szczura po podaniu dawki większej niż 25 $\mu\text{g/ml}$. Przeprowadzono również dwie próby aberracji chromosomalnych *in vitro* z wykorzystaniem ludzkich limfocytów. W pierwszej próbie, bez aktywacji metabolicznej, oksykodon dał wynik negatywny, wynik pozytywny natomiast otrzymano podczas próby z zastosowaniem aktywatora - frakcji S9 wątroby szczura w punkcie czasowym po 24 godzinach, jednak pomiary w innych punktach czasowych lub w 48 godzin po ekspozycji dały wynik negatywny. W drugiej próbie, oksykodon nie wykazał potencjału klastogennego z zastosowaniem lub bez aktywacji metabolicznej, w dowolnym stężeniu w żadnym punkcie czasowym.

Nie przeprowadzono długotrwałych badań na zwierzętach nad potencjalnym działaniem rakotwórczym.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas cytrynowy jednowodny
Sodu cytrynian
Sodu chlorek
Kwas solny 3M
Sodu wodorotlenek 3M
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

Cyklizyna w stężeniach 3 mg/ml lub mniejszych po zmieszaniu z produktem Oxycodone Polpharma, w stanie nierozcieńczonym lub rozcieńczonym wodą do wstrzykiwań, nie powoduje wytrącania się osadu w okresie przechowywania przez 24 godziny w temperaturze pokojowej. Wykazano wytrącanie się osadu w mieszaninach z produktem Oxycodone Polpharma przy stężeniach cyklizyny przekraczających 3 mg/ml lub po rozcieńczeniu roztworem chlorku sodu 0,9%. Zaleca się stosowanie wody do wstrzykiwań jako rozcieńczalnika, gdy cyklizyna i chlorowoderek oksykodonu są podawane jednocześnie dożylnie lub podskórnie w postaci wlewu.

Prochlorperazyna jest chemicznie niezgodna z produktem Oxycodone Polpharma.

6.3 Okres ważności

Opakowanie nieotwarte: 2 lata

Wstrzyknięcie należy wykonać natychmiast po otwarciu ampułki. Po otwarciu nieużytych części produktu należy wyrzucić. Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność użytkową przez 24 godziny w temperaturze pokojowej.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia rozcieńczony produkt należy użyć niezwłocznie. Jeżeli rozcieńczony produkt nie zostanie użyty niezwłocznie, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania przed użyciem ponosi użytkownik. Zwykle nie mogą one przekraczać 24 godzin w temperaturze 2-8°C, chyba że rekonstytucję, rozcieńczenie itp. przeprowadzono w kontrolowanych i poddanych walidacji warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać ampułki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania po pierwszym otwarciu produktu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułki z bezbarwnego szkła typu I: 1 ml

Wielkość opakowania: 5 ampulek

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wykazano, że produkt Oxycodone Polpharma jest zgodny z następującymi lekami:

Hioscyny butylobromek
Hioscyny hydrobromek
Deksametazonu sodu fosforanu
Haloperydol
Midazolamu chlorowoderek
Metoklopramid chlorowoderek
Lewomepromazyny chlorowoderek

Produkt leczniczy Oxycodone Polpharma, nierozcieńczony lub rozcieńczony do stężenia 1 mg/ml z użyciem roztworu chlorku sodu 0,9% w/v (stężenie masowo-objętościowe), roztworu glukozy 5%

w/v lub wody do wstrzykiwań jest fizycznie i chemicznie stabilny w kontakcie z typowymi rodzajami strzykawek polipropylenowych lub poliwęglanowych, przewodów polietylenowych lub PVC oraz worków infuzyjnych z PVC lub EVA, przez 24 godziny w temperaturze pokojowej.

Niewłaściwe obchodzenie się z nierozcieńczonym roztworem po otwarciu oryginalnej ampułki, lub z roztworami rozcieńczonymi, może ujemnie wpłynąć na jałowość produktu.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA
ul. Pelplińska 19
83-200 Starogard Gdański

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO