

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

OxyNorm, 1 mg/ml, roztwór doustny

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu doustnego zawiera 1 mg oksykodonu chlorowodoru (*Oxycodoni hydrochloridum*) co odpowiada 0,9 mg oksykodonu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór doustny

Przezroczysty roztwór, bezbarwny lub o słomkowej barwie.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Ból o nasileniu od umiarkowanego do silnego.

Produkt leczniczy OxyNorm, roztwór doustny, jest wskazany do stosowania u dorosłych oraz młodzieży w wieku powyżej 12 lat.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Niektórzy pacjenci stosujący oksykodon o przedłużonym uwalnianiu zgodnie z ustalonym schematem podawania, wymagają doraźnego zastosowania leku o natychmiastowym uwalnianiu w celu opanowania bólu przebijającego. OxyNorm 1mg/ml roztwór doustny stosuje się w początkowej fazie ustalania indywidualnej dawki oraz w leczeniu bólu przebijającego.

Dawkowanie należy dostosować do nasilenia bólu oraz indywidualnej wrażliwości pacjenta. Na ogół, należy wybierać najmniejszą skuteczną dawkę przeciwbólową. U pacjentów leczonych już opioidami, dawka początkowa może być większa, w zależności od wcześniejszych doświadczeń. Jeśli działanie przeciwbólowe jest niewystarczające lub nasilenie bólu wzrasta, może być konieczne stopniowe zwiększanie dawki.

Lekarz powinien rozważyć jednoczesne podawanie leków przeciwwymiotnych oraz przeczyszczających, w celu zapobiegania nudnościom, wymiotom oraz zaparciom.

Poniżej przedstawiono ogólne zalecenia dotyczące dawkowania.

## **Dorośli i młodzież (w wieku powyżej 12 lat)**

### *Rozpoczęcie leczenia*

U pacjentów nieleczonych wcześniej opioidami zwykle stosuje się dawkę początkową 5 mg chlorowodoru oksykodonu co 6 godzin. Dawkę można ostrożnie, stopniowo zwiększać, w razie potrzeby codziennie, z zachowaniem ostrożności, monitorując aż do osiągnięcia właściwego działania przeciwbólowego. W okresie zwiększania dawki, odstępy między kolejnymi dawkami można skrócić do 4 godzin, jeśli to konieczne. Produktu OxyNorm nie należy jednak stosować częściej niż 6 razy na dobę.

### *Leczenie bólu przebijającego*

Dawkę leku doraźnego należy ustalić indywidualnie. Zazwyczaj dawka jednorazowa wynosi 1/6 dobowej dawki oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu.

Jeżeli pacjent wymaga zastosowania więcej niż dwóch dawek leku doraźnego w ciągu doby, wskazuje to na konieczność zwiększenia dawki oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu. Celem jest ustalenie właściwego dla pacjenta dawkowania oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu podawanego dwa razy na dobę, które zapewni odpowiednie działanie przeciwbólowe, akceptowalny poziom działań niepożądanych oraz stosowanie leku doraźnego przez krótki czas.

### Okres stosowania

Produktu OxyNorm nie należy podawać przez okres dłuższy niż jest to bezwzględnie konieczne. Po rozpoczęciu lub podczas wdrażania leczenia, należy możliwie najwcześniej zastosować oksykodon o przedłużonym uwalnianiu dwa razy na dobę.

W przypadku konieczności długotrwałego leczenia należy systematycznie i uważnie obserwować pacjenta, aby ustalić, czy potrzebne jest dalsze leczenie i w jakim zakresie.

Jeżeli pacjent nie wymaga leczenia opioidami, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki, aby uniknąć wystąpieniu objawów odstawienia.

### *Pacjenci w podeszłym wieku*

U pacjentów w podeszłym wieku, u których nie występują kliniczne objawy zaburzenia czynności wątroby lub nerek, nie ma na ogół konieczności dostosowania dawkowania.

### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i wątroby*

W tej grupie pacjentów ustalenie dawki początkowej należy oprzeć na ostrożnych i konserwatywnych założeniach. Dawkę należy zmniejszyć o połowę względem dawki początkowej zalecanej dla dorosłych (np. dla pacjentów nieleczonych wcześniej opioidami całkowita dawka dobową to 10 mg doustnie), a następnie należy wymiaryczkować indywidualnie dawkę skuteczną u danego pacjenta, dostosowując ją do sytuacji klinicznej pacjenta.

### *Inni pacjenci z grupy podwyższonego ryzyka*

Pacjenci z niską masą ciała lub wolno metabolizujący leki, którzy dotychczas nie byli leczeni opioidami, powinni otrzymać początkową dawkę o połowę mniejszą od zazwyczaj zalecanej u dorosłych.

### *Dzieci (w wieku poniżej 12 lat)*

Produktu OxyNorm roztwór doustny nie zaleca się stosować u dzieci w wieku poniżej 12 lat, ze względu na brak wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności w tej grupie

wiekowej. Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 oraz 5.2, jednak brak jest zaleceń dotyczących dawkowania.

#### Sposób podawania

Jeśli stosując OxyNorm roztwór doustny rozpoczyna się leczenie opioidami, należy przestrzegać ustalonego schematu dawkowania (np. co 6 godzin).

Jeśli OxyNorm stosuje się do leczenia bólu przebijającego, dawki jednorazowe należy podawać doraźnie.

OxyNorm roztwór doustny można przyjmować podczas posiłków lub niezależnie od nich. Nie należy stosować jednocześnie z alkoholem.

Do opakowania dołączono łyżkę miarową.

#### Czas trwania leczenia

Oksykodonu nie należy stosować przez okres dłuższy niż to konieczne.

#### Przerwanie leczenia

Jeżeli pacjent nie będzie już wymagał leczenia oksykodonem, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki, aby uniknąć wystąpienia objawów odstawienia.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na chlorowodorek oksykodonu lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Oksykodonu nie wolno stosować w żadnej sytuacji, w której stosowanie opioidów jest przeciwwskazane:

- Ciężka depresja oddechowa z niedotlenieniem,
- Podwyższony poziom dwutlenku węgla we krwi (hiperkarbia),
- Ciężka przewlekła obturacyjna choroba płuc,
- Serce płucne,
- Ciężka astma oskrzelowa,
- Niedrożność porażenna jelit.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Nie zaleca się stosowania produktu OxyNorm u dzieci w wieku poniżej 12 lat, ze względu na niewystarczające dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności stosowania w tej grupie wiekowej.

Najpoważniejszym zagrożeniem związanym z przedawkowaniem opioidów jest depresja oddechowa. Depresja oddechowa wywołana przez oksykodon może prowadzić do nagromadzenia dwutlenku węgla we krwi, a wtórnie w płynie mózgowo-rdzeniowym. Opioidy mogą powodować ciężkie niedociśnienie tętnicze u podatnych osób.

Należy zachować ostrożność w przypadku podawania oksykodonu u osłabionych pacjentów w podeszłym wieku, pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności płuc, zaburzeniami czynności wątroby lub nerek, obrzękiem śluzowatym, niedoczynnością tarczycy, chorobą Addisona, niewydolnością kory nadnerczy, łagodnym rozrostem gruczołu krokowego, psychozą organiczną ostrą po zatruciu (np. alkoholem), alkoholizmem, mająceniem alkoholowym, stwierdzonym uzależnieniem od opioidów, chorobami dróg żółciowych, zapaleniem trzustki, kamicą żółciową, obturacyjnymi i

zapalnymi chorobami jelit, stanami zapalnymi jelit, urazem głowy (z powodu ryzyka podwyższonego ciśnienia śródczaszkowego), nadciśnieniem, hypowolemią, padaczką lub ze skłonnością do drgawek oraz pacjentów stosujących inhibitory MAO.

W przypadku wystąpienia lub podejrzenia niedrożności porażennej jelit, oksykodon należy natychmiast odstawić. Podczas długotrwałego stosowania, u pacjenta może się rozwinąć tolerancja na oksykodon wymagająca stopniowego zwiększania dawek w celu utrzymania działania przeciwbólowego. Długotrwałe stosowanie tego produktu może prowadzić do uzależnienia fizycznego, a w przypadku nagłego przerwania leczenia może wystąpić zespół odstawienny. Gdy pacjent nie będzie już wymagał leczenia oksykodonom, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki, aby zapobiec wystąpieniu objawów odstawienia. Objawy odstawienne obejmują: ziewanie, rozszerzenie źrenic, łzawienie, wyciek wodnisty z nosa, drżenie, nadmierne pocenie się, lęk, pobudzenie, drgawki, bezsenność.

W rzadkich przypadkach może wystąpić zjawisko hiperalgezji, która nie ustępuje po zwiększeniu dawki oksykodonu, szczególnie u pacjentów dotychczas leczonych dużymi dawkami. Konieczne może być zmniejszenie dawki oksykodonu lub zmiana na inny opioid.

Oksykodon może być przedmiotem nadużywania, podobnie jak inne silne opioidy. Osoby z ukrytym lub jawnym uzależnieniem psychicznym mogą poszukiwać leku i nadużywać go w celach innych niż medyczne. Istnieje ryzyko rozwoju uzależnienia psychicznego (nałóg) od leków opioidowych, w tym oksykodonu.

Należy unikać stosowania oksykodonu z alkoholem, gdyż może to prowadzić do zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych, takich jak senność i depresja oddechowa. U pacjentów nadużywających alkoholu i leków w przeszłości, OxyNorm powinien być stosowany ze szczególną ostrożnością.

Podobnie jak w przypadku wszystkich opioidów, oksykodon należy stosować ostrożnie po operacjach w obrębie jamy brzusznej. Opioidy zaburzają perystaltykę jelit, zatem nie należy ich stosować dopóki prawidłowa funkcja jelit nie zostanie medycznie potwierdzona.

Należy zachować ostrożność stosując oksykodon przed operacjami lub w ciągu 12 do 24 godzin po operacji. Czas, w którym rozpoczyna się stosowanie produktu OxyNorm w okresie pooperacyjnym zależy od rodzaju i zakresu operacji, procedury anestezjologicznej, stosowania innych leków i ogólnego stanu pacjenta, oraz od wnikliwej oceny współczynnika korzyści do ryzyka indywidualnie dla każdego pacjenta.

OxyNorm należy przyjmować doustnie. Nadużywanie formy doustnej przez podanie dożylnie może prowadzić do wystąpienia ciężkich, potencjalnie śmiertelnych działań niepożądanych.

Jednoczesne picie alkoholu i stosowanie OxyNorm może nasilać działania niepożądane leku OxyNorm; należy unikać równoczesnego przyjmowania.

#### Ostrzeżenie antydopingowe

Sportowcy powinni być świadomi, iż stosowanie tego leku może dać pozytywny wynik w testach antydopingowych. Stosowanie chlorowodoru oksykodonu jako środka dopingowego zagraża życiu.

#### 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Może wystąpić nasilenie działania leków hamujących aktywność OUN podczas jednoczesnego stosowania oksykodonu z produktami leczniczymi o działaniu ośrodkowym, takimi jak: leki uspokajające, leki nasenne, pochodne fenotiazyny, neuroleptyki, leki przeciwdepresyjne, leki przeciwhistaminowe, leki przeciwwymiotne i inne opioidy, które mogą nasilać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, zwłaszcza depresji oddechowej.

Znane są interakcje inhibitorów MAO z opioidowymi lekami przeciwbólowymi. Inhibitory MAO powodują pobudzenie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) lub jego hamowanie, powiązane z przełomem nadciśnieniowym lub nagłym spadkiem ciśnienia (patrz punkt 4.4). Oksykodon należy stosować ostrożnie u pacjentów stosujących jednocześnie inhibitory MAO lub u pacjentów, którzy stosowali inhibitory MAO w ciągu ostatnich dwóch tygodni (patrz punkt 4.4).

Alkohol może wzmacniać działanie farmakodynamiczne leku OxyContin; należy unikać równoczesnego przyjmowania.

Leki o działaniu przeciwocholinergicznym (np. psychotropowe, przeciwhistaminowe, przeciwwymiotne, leki stosowane w chorobie Parkinsona) mogą nasilać przeciwocholinergiczne działania oksykodonu (takie jak zaparcia, suchość w jamie ustnej lub zaburzenia oddawania moczu).

W trakcie jednoczesnego stosowania oksykodonu i leków przeciwzakrzepowych pochodnych kumaryny obserwowano przypadki istotnego klinicznie zmniejszenia lub zwiększenia wartości wskaźnika protrombinowego - INR.

Oksykodon jest metabolizowany głównie przy udziale izoenzymów CYP3A4 a także, częściowo, przez CYP2D6. Aktywność obu szlaków metabolicznych może być hamowana lub intensyfikowana przez różne, jednocześnie podawane produkty lecznicze lub składniki diety.

Inhibitory CYP3A4, takie jak antybiotyki makrolidowe (np. klarytromycyna, erytromycyna, telitromycyna), azolowe leki przeciwgrzybiczne (np. ketokonazol, worykonazol, itraconazol, pozakonazol), inhibitory proteazy (np. boceprewir, rytonawir, indinawir, nelfinawir, sakwinawir), cymetydyna, a także sok grejfrutowy mogą powodować zmniejszenie klirensu oksykodonu, co może prowadzić do zwiększenia stężenia oksykodonu w osoczu. W takiej sytuacji konieczne może być dostosowanie dawki oksykodonu.

Poniżej szczegółowe dane:

- itraconazol – silny inhibitor CYP3A4, w dawce 200 mg doustnie przez pięć dni, zwiększył wartości AUC doustnego oksykodonu. Średnio, wartość AUC była około 2,4 razy wyższa (zakres 1,5 - 3,4).
- worykonazol, inhibitor CYP3A4, w dawce 200 mg dwa razy na dobę przez cztery dni (400 mg podane w pierwszych dwóch dawkach), zwiększył wartości AUC doustnego oksykodonu. Średnio, wartość AUC była około 3,6 razy wyższa (zakres 2,7 - 5,6).
- telitromycyna, inhibitor CYP3A4, w dawce 800 mg doustnie przez cztery dni, zwiększył wartości AUC dla doustnego oksykodonu. Średnio, wartość AUC była około 1,8 razy wyższa (zakres 1,3 - 2,3).
- sok grejfrutowy, inhibitor CYP3A4, w ilości 200 ml trzy razy dziennie przez pięć dni, zwiększył wartości AUC dla doustnego oksykodonu. Średnio, wartość AUC była około 1,7 razy wyższa (zakres 1,1 - 2,1).

Leki aktywujące CYP3A4, takie jak ryfampicyna, karbamazepina, fenytoina i dziurawiec zwyczajny, mogą przyspieszać metabolizm oksykodonu. Może to spowodować zwiększenie klirensu oksykodonu

i zmniejszenie stężenia oksykodonu w osoczu. W takiej sytuacji dawka oksykodonu może wymagać odpowiedniego dostosowania.

Poniżej szczegółowe dane:

- dziurawiec zwyczajny, induktor CYP3A4, w dawce 300 mg trzy razy dziennie podawanej przez piętnaście dni, zmniejszył wartości AUC dla doustnego oksykodonu. Średnio, wartość AUC była o około 50% niższa (zakres 37-57%).
- ryfampicyna, induktor CYP3A4, podawany po 600 mg raz na dobę przez siedem dni, zmniejszył wartości AUC dla doustnego oksykodonu. Średnio, wartość AUC była około 86% niższa.

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

#### Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

O ile to możliwe należy unikać stosowania produktu u kobiet będących w ciąży lub u kobiet karmiących piersią.

#### Ciąża

Dane dotyczące stosowania oksykodonu u kobiet w ciąży są ograniczone. Noworodki, których matki stosowały opioidy w czasie ostatnich 3-4 tygodni przed porodem powinny być monitorowane pod kątem wystąpienia depresji oddechowej. Objawy odstawienne mogą wystąpić u noworodków, których matki stosowały oksykodon.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję jedynie w dawkach toksycznych dla matki (patrz punkt 5.3). Nie należy stosować produktu OxyNorm w okresie ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji.

Oksykodon nie powinien być stosowany w okresie ciąży i porodu ze względu na osłabienie czynności skurczowej macicy oraz ryzyko wystąpienia depresji oddechowej u noworodka.

#### Karmienie piersią

Oksykodon może być wydzielany do mleka ludzkiego i może wywołać depresję oddechową u płodu. Zmierzony stosunek stężeń mleko: osocze krwi wyniósł 3,4: 1. Nie można wykluczyć zagrożenia dla karmionego piersią dziecka, szczególnie podczas długotrwałego stosowania produktu przez karmiącą matkę. Dlatego oksykodon nie powinien być stosowany przez matki karmiące piersią.

#### Płodność

Badania na szczurach nie wykazały wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Oksykodon może zmniejszać zdolność do prowadzenia pojazdów i maszyn. Jest to szczególnie prawdopodobne na początku leczenia oksykodonem, po zwiększeniu dawki lub zmianach w leczeniu, oraz gdy oksykodon jest łączony z alkoholem lub lekami, które ograniczają działanie ośrodkowego układu nerwowego.

U pacjentów otrzymujących stałe dawki leku, wpływ taki może nie występować. Dlatego lekarz prowadzący powinien zdecydować czy pacjent może prowadzić pojazdy i obsługiwać maszyny.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Ze względu na swoje właściwości farmakologiczne, oksykodon może powodować depresję oddechową, zwężenie źrenic, skurcz oskrzeli i skurcz mięśni gładkich oraz może znosić odruch kaszlowy.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są nudności (szczególnie na początku leczenia) oraz zaparcia.

Depresja oddechowa jest głównym zagrożeniem podczas przedawkowania opioidów i występuje najczęściej u pacjentów w podeszłym wieku lub osłabionych (patrz punkt 4.9).

Częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowano i podzielono na grupy jak następuje:

Bardzo często:	$\geq 1/10$
Często:	$\geq 1/100$ do $< 1/10$
Niezbyt często:	$\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$
Rzadko:	$\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$
Bardzo rzadko:	$< 1/10\ 000$
Nieznana:	częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

#### **Zakażenia i zarażenia pasożytnicze**

Rzadko: Opryszczka

#### **Zaburzenia układu immunologicznego**

Niezbyt często: Reakcje nadwrażliwości

Nieznana: Reakcje anafilaktyczne

#### **Zaburzenia metabolizmu i odżywiania**

Często: Zmniejszenie apetytu do utraty apetytu

Niezbyt często: Odwodnienie

Rzadko: Zwiększenie apetytu

#### **Zaburzenia psychiczne**

Często: Zmiany nastroju i osobowości (np. lęk, depresja), zmniejszona aktywność, niepokój ruchowy, nadmierna aktywność psychoruchowa, nerwowość, bezsenność, nieprawidłowe myślenie, stan splątania

Niezbyt często: Pobudzenie, chwiejność emocjonalna, euforia, zaburzenia percepcji (np. halucynacje, brak świadomości), spadek popędu płciowego, uzależnienie od leku (patrz punkt 4.4)

Nieznana: Agresja

#### **Zaburzenia układu nerwowego:**

Bardzo często: Uspokojenie polekowe (senność aż do zaburzeń świadomości), zawroty głowy, bóle głowy

Często: Drżenie mięśniowe

Niezbyt często: Niepamięć, zaburzenia koncentracji, napady drgawkowe (zwłaszcza u osób z padaczką lub ze skłonnością do drgawek), migrena, zaburzenia smaku,

Nieznana: zwiększone napięcie mięśniowe, mimowolne skurcze mięśni, niedoczulica, zaburzenia koordynacji, parestezje, zaburzenia mowy, omdlenia  
Hiperalgezja

#### **Zaburzenia oka**

Niezbyt często: Zwężenie źrenic, osłabienie widzenia

#### **Zaburzenia ucha i błędnika**

Niezbyt często: Zaburzenia słuchu, zawroty głowy

#### **Zaburzenia serca**

Niezbyt często: Kołatanie serca (w kontekście objawów zespołu odstawienia), tachykardia

#### **Zaburzenia naczyniowe**

Niezbyt często: Rozszerzenie naczyń

Rzadko: Niedociśnienie tętnicze, hipotonia ortostatyczna

#### **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia**

Często: Duszność

Niezbyt często: Zmiany głosu, kaszel, depresja oddechowa

#### **Zaburzenia żołądka i jelit**

Bardzo często: Zaparcia, wymioty, nudności

Często: Ból brzucha, biegunka, suchość w jamie ustnej, czkawka, niestrawność

Niezbyt często: Dysfagia, odbijanie się, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, niedrożność jelit, owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej

Rzadko: Smoliste stolce, choroby zębów, krwawienia z dziąseł

Nieznana: Próchnica zębów

#### **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych**

Niezbyt często: Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

Nieznana: Kolka żółciowa, cholestaza

#### **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej**

Bardzo często: Świąd

Często: Reakcje skórne / wysypka, nadmierna potliwość

Niezbyt często: Suchość skóry

Rzadko: Pokrzywka

#### **Zaburzenia nerek i dróg moczowych**

Często: Bolesne oddawanie moczu, nagłe parcie na pęcherz

Niezbyt często: Zatrzymanie moczu

#### **Zaburzenia układu rozrodczego i piersi**

Niezbyt często: Impotencja

Nieznana: Zanik miesiączki

#### **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:**

Często: Stany osłabienia



Niezbyt często: Dreszcze, uzależnienie fizyczne obejmujące objawy odstawienia, tolerancja na lek, ból (np. ból w klatce piersiowej), złe samopoczucie, obrzęk, obrzęk obwodowy, pragnienie

Rzadko: Zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała

#### **Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach:**

Niezbyt często: Przypadkowe urazy.

#### Dzieci i młodzież

Przypuszcza się, że częstość, rodzaj oraz nasilenie występowania działań niepożądanych u dzieci w wieku poniżej 12 lat nie różni się od tych zaobserwowanych u dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat.

Odnosnie niemowląt urodzonych przez kobiety przyjmujące oksykodon - patrz punkt 4.6.

#### 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

PL-02 222 Warszawa

Tel.: +48 22 49 21 301

Faks.: +48 22 49 21 309

e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

## **4.9 Przedawkowanie**

### Objawy zatrucia

Ostre przedawkowanie oksykodonu może objawiać się depresją oddechową, senność prowadząca do osłupienia lub śpiączki, niedociśnieniem, zwężeniem źrenic, bradykardią oraz niedociśnieniem tętniczym i śmiercią.

### Leczenie zatrucia

Należy utrzymywać drożność dróg oddechowych. Czyści antagoniści opioidowi np. nalokson są specyficznym antidotum przeciwko objawom przedawkowania opioidów. Inne środki podtrzymujące powinny być stosowane w razie konieczności.

Przedawkowanie można leczyć podając antagonistów opioidów (np. nalokson dożylnie w dawce 0,4 - 2 mg). Podawanie należy powtarzać co 2-3 minuty lub zastosować infuzję 2 mg naloksonu w 500 ml 0,9% roztworu chlorku sodu lub 5% roztworu dekstrozy (co odpowiada 0,004 mg/ml naloksonu). Infuzję należy prowadzić z szybkością odpowiadającą wcześniej podawanym dawkom jednorazowym i dostosować do reakcji pacjenta.

Należy rozważyć płukanie żołądka.

W przypadku wystąpienia wstrząsu krążeniowego wskutek przedawkowania produktu, należy zastosować środki podtrzymujące (w tym sztuczne oddychanie oraz podanie tlenu, leków kurczących naczynia i płynów infuzyjnych). Zatrzymanie akcji lub zaburzenia rytmu serca mogą wymagać masażu serca lub defibrylacji. W razie potrzeby należy zastosować sztuczne oddychanie. Należy również zapewnić odpowiednią podaż płynów i elektrolitów.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: środki przeciwbólowe, opioidy, naturalne alkaloidy opium

Kod ATC: N02A A05

Oksykodon wykazuje powinowactwo do receptorów opioidowych  $\mu$ ,  $\kappa$  i  $\delta$  w mózgu, rdzeniu kręgowym i narządach obwodowych. Oksykodon jest agonistą receptorów opioidowych nieposiadającym działania antagonistycznego. W leczeniu wykorzystuje się przede wszystkim jego właściwości przeciwbólowe, przeciwłękowe, przeciwkaszlowe i uspokajające.

#### Układ wewnątrzwydzielniczy

Opioidy mogą wywierać wpływ na oś podwzgórze-przysadka-nadnercza lub gonady. Do stwierdzanych zmian należy zwiększenie stężenia prolaktyny w surowicy i zmniejszenie stężenia kortyzolu i testosteronu w osoczu. Te zmiany hormonalne mogą powodować objawy kliniczne.

#### Inne skutki farmakologiczne

Badania *in vitro* oraz badania na zwierzętach wskazują wpływ naturalnych opioidów, takich jak morfina, na składowe układu odpornościowego. Kliniczne znaczenie tych danych nie jest znane. Nie ustalono, czy oksykodon – półsyntetyczny opioid, ma porównywalny do morfiny wpływ na układ odpornościowy.

#### Dzieci i młodzież

Ogólne dane dotyczące bezpieczeństwa podawanego doustnie oksykodonu pochodzą z 9 badań klinicznych oraz badań właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych, obejmujących łącznie 629 niemowląt i dzieci (w wieku od 2 miesięcy do 17 lat). Uzyskane wyniki wskazują, że oksykodon podawany doustnie jest dobrze tolerowany przez dzieci i młodzież, powodując jedynie działania niepożądane o niewielkim nasileniu, głównie ze strony układu pokarmowego i układu nerwowego. Pozytywne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania oksykodonu doustnie potwierdza 9 badań, w których oksykodon podawano podjęzykowo, domięśniowo i dożylnie u 1860 niemowląt i dzieci. Odnotowano również jedynie łagodne działania niepożądane, porównywalne do obserwowanych po doustnym podawaniu oksykodonu.

Dawka oksykodonu podawanego drogą pozajelitową niemowlętom i dzieciom w badaniach klinicznych mieściła się w zakresie od 0,025 mg/kg mc. do 0,1 mg/kg mc., przy czym najczęściej stosowaną dawką było 0,1 mg/kg mc. a następną 0,05 mg/kg mc. Dawka oksykodonu podawanego drogą dożylną mieściła się w zakresie od 0,025 mg/kg mc. do 0,1 mg/kg mc., przy czym najczęściej podawaną dawką było 0,1 mg/kg mc. a następną 0,05 mg/kg mc. Dawka oksykodonu podawanego domięśniowo mieściła się w zakresie od 0,02 mg/kg mc. do 0,1 mg/kg mc. Dawka oksykodonu podawanego doustnie mieściła się w zakresie od 0,1 mg/kg mc. (dawka początkowa) do 1,24 mg/kg mc./dobę. Dawka oksykodonu podawanego podjęzykowo wynosiła 0,1 mg/kg mc.

Podsumowując, działania niepożądane zaobserwowane w badaniach nad oksykodonom z udziałem niemowląt i dzieci wydają się być zgodne z profilem bezpieczeństwa oksykodonu określonym w badaniach klinicznych z udziałem osób dorosłych. W badaniach tych nie stwierdzono żadnych nowych lub niespodziewanych sygnałów w zakresie bezpieczeństwa stosowania. Wszystkie zgłoszone działania niepożądane były zgodne z profilem bezpieczeństwa stosowania oksykodonu, a także innych porównywalnych silnych opioidów. OxyNorm nie jest jednak zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 12 lat z powodu niewystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po doustnym podaniu roztworu, maksymalne stężenie w osoczu występuje po około 1-1,5 godziny. W badaniu biodostępności innego roztworu oksykodonu o natychmiastowym uwalnianiu, po spożyciu wysokotłuszczowego posiłku, stopień wchłaniania (AUC) wzrósł o około 20%, natomiast szybkość wchłaniania (C<sub>max</sub>) obniżyła się o około 20% w porównaniu z podaniem leku na czczo. Nie oczekuje się konsekwencji klinicznych, dlatego nie są wymagane szczególne zalecenia dotyczące czasu spożywania posiłków w przypadku stosowania produktu OxyNorm roztwór doustny.

Biodostępność bezwzględna oksykodonu wynosi 42-87% biodostępności podawania drogą pozajelitową. Po wchłonięciu, oksykodon jest rozprowadzany do tkanek. Objętość dystrybucji w stanie równowagi wynosi 2,6 l/kg mc., wiązanie z białkami w osoczu około 45% i okres półtrwania od 4 do 6 godzin.

Oksykodon jest metabolizowany w wątrobie przy udziale układu cytochromu P450 do noroksykodonu, oksymorfonu i noroksymorfonu. Metabolity te ulegają następnie glukuronizacji. Enzymy układu CYP3A4 i CYP2D6 są głównie odpowiedzialne za metabolizm leku. Badania *in vitro* wskazują, że dawki lecznicze cymetydyny nie powinny istotnie wpłynąć na wytwarzanie noroksykodonu. Chinidyna zmniejsza wytwarzanie oksymorfonu u ludzi, bez istotnego wpływu na farmakodynamikę oksykodonu. Opublikowane niezależne badania z udziałem zdrowych osób wykazały, że jednoczesne podawanie worikonazolu (inhibitor enzymatyczny) i oksykodonu zwiększa stężenie oksykodonu w osoczu, natomiast jednoczesne podawanie ryfampicyny (aktywator enzymatyczny) i oksykodonu zmniejsza stężenie oksykodonu w osoczu. Udział metabolitów w całkowitym efekcie farmakodynamicznym jest nieistotny. Oksykodon i jego metabolity są wydalane zarówno z moczem, jak i z kałem. Oksykodon przenika również przez łożysko oraz można go wykryć w mleku ludzkim.

W porównaniu z osobami zdrowymi, u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby w stopniu łagodnym do ciężkiego występuje wyższe stężenie oksykodonu i noroksykodonu w osoczu oraz niższe stężenie oksymorfonu w osoczu. W porównaniu z osobami zdrowymi, u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek w stopniu łagodnym do ciężkiego występuje wyższe stężenie oksykodonu i jego metabolitów w osoczu. U chorych z zaburzeniami czynności wątroby i (lub) lub nerek, okres półtrwania oksykodonu może się wydłużyć, co może prowadzić do zwiększenia efektów farmakodynamicznych leku.

Wiek wpływa na stężenie oksykodonu w osoczu jedynie w minimalnym stopniu. U osób w podeszłym wieku stężenie oksykodonu w osoczu jest o około 15% wyższe niż u młodszych osób.

Po podaniu dawki ustalonej na podstawie masy ciała, stężenie w osoczu u kobiet jest średnio o 25% wyższe niż u mężczyzn.

### Dzieci i młodzież

Właściwości farmakokinetyczne oksykodonu podawanego drogą doustną u niemowląt i dzieci określono w 3 badaniach obejmujących łącznie 63 niemowląt i dzieci w wieku od 0,5 do 7,6 roku. Dodatkowo,

właściwości farmakokinetyczne oksykodonu podawanego przez błonę śluzową policzka i podjęzykowo zbadano u 30 dzieci w wieku od 0,5 do 7,5 roku. Badania te nie wykazały istotnych różnic w porównaniu z osobami dorosłymi. W tych badaniach farmakokinetyki, oksykodon podawany drogą doustną był dobrze tolerowany, wywołując działania niepożądane jedynie o niewielkim nasileniu.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności i genotoksyczności po podaniu wielokrotnym nie wykazały występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Oksykodon nie wykazał niekorzystnego wpływu na płodność i wczesny rozwój zarodkowy samców i samic szczurów w dawkach do 8 mg/kg masy ciała i nie powodował wad rozwojowych u szczurów w dawkach do 8 mg/kg mc./dobę i u królików w dawkach do 125 mg/kg mc./dobę. Jednakże u królików, indywidualne przypadki poddawane ocenie statystycznej wykazywały zmiany rozwojowe (zwiększona częstość zmian dotyczących 27. kręgu, dodatkowa para żeber). Ocena statystyczna miotu wykazała jedynie zmiany dotyczące 27. kręgu i tylko w grupie, w której samice otrzymywały dawkę 125 mg/kg masy ciała, przy której zauważono ciężkie objawy toksyczności farmakologicznej u ciężarnych samic.

W badaniach rozwoju szczurów przed i po urodzeniu, w pokoleniu F1 uzyskano mniejszą masę ciała przy dawce 6 mg/kg mc. w porównaniu z grupą kontrolną, do której dobrano samice o zmniejszonej masie ciała i ograniczonej diecie (NOAEL 2 mg/kg mc.). Nie odnotowano wpływu na rozwój fizyczny, parametry odruchowe, czuciowe ani na zachowanie i wskaźniki płodności. Nie odnotowano wpływu na pokolenie F2.

Nie przeprowadzono długoterminowych badań działania rakotwórczego leku.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Kwas cytrynowy jednowodny  
Sacharyna sodowa  
Sodu cytrynian  
Sodu benzoosan (E 211)  
Woda oczyszczona  
Kwas solny rozcieńczony (10%)  
Sodu wodorotlenek (5%)  
Hypromeloza 15 mPa·s

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

4 lata

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Butelka ze szkła oranżowego typu III z zakrętką z HDPE/PP i zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci.

Łyżka miarowa z podwójnym zakończeniem o poj. 2,5 ml i 5 ml.

Butelka i łyżka miarowa w tekturowym pudełku.

100 ml lub 250 ml roztworu

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

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

### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Norpharma A/S  
Frydenlundsvej 30  
2950 Vedbæk  
Dania

### **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 20461

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03.08.2012

### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

czerwiec 2014

DOKUMENT OBOWIĄZUJĄCY  
Charakterystyka zatwierdzona w procedurze zmiany porejestacyjnej nr  
DE/H/1026/007/IB/012.  
Zgodnie z wytycznymi Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych nie posiada  
pieczęci.