

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Oxycodone Molteni, 10 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań / do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Oxycodone Molteni 10 mg/ml (odpowiada 9 mg oksykodonu).

Każda ampułka o objętości 1 ml zawiera 10 mg oksykodonu chlorowodorku.

Każda ampułka o objętości 2 ml zawiera 20 mg oksykodonu chlorowodorku (10 mg/ml).

Każda ampułka o objętości 20 ml zawiera 200 mg oksykodonu chlorowodorku (10 mg/ml).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Ten produkt leczniczy zawiera 0,124 mmol sodu (2,85 mg) na 1 ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań / do infuzji

Klarowny, przezroczysty roztwór o pH pomiędzy 4,5-5,5.

Osmolalność zawiera się pomiędzy 267-310 mOsm/Kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania w zakresie stosowania

Osoby dorosłe powyżej 18 roku życia

Stosowany w leczeniu bólu od umiarkowanego do ciężkiego u osób chorych na nowotwór i ból pooperacyjny. Stosowany do leczenia ciężkiego bólu wymagającego użycia silnego opioidu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie:

Dawkowanie należy dostosować do nasilenia bólu, indywidualnego stanu pacjenta oraz przyjmowanych obecnie lub wcześniej leków.

Osoby dorosłe powyżej 18 roku życia:

Następujące dawki początkowe są zalecane u pacjentów nieleczonych wcześniej opioidami. Początkowa dawka powinna być dostosowana do wcześniejszego lub równoczesnego leczenia (w szczególności, jeśli pacjent był leczony wcześniej przy pomocy innych opioidów), ogólnego stanu pacjenta, a także nasilenia bólu. Jeśli działanie przeciwbólowe jest niewystarczające, lub gdy wzrasta natężenie bólu może być konieczne stopniowe zwiększanie dawki.

- **iv. (bolus):** Lek należy rozcieńczyć do 1 mg/ml przy pomocy roztworu soli fizjologicznej 0,9%, dekstrozy 5% lub wody do wstrzykiwań. Należy podawać pojedynczą dawkę w bolusie od 1 do 10 mg powoli, w ciągu 1-2 minut. Dawki nie powinny być podawane częściej niż co 4 godziny.
- **iv. (infuzja):** Lek należy rozcieńczyć do 1 mg/ml przy pomocy roztworu soli fizjologicznej 0,9%, dekstrozy 5% lub wody do wstrzykiwań. Początkowa zalecana dawka to 2 mg/h.

- **iv. (PCA):** Lek należy rozcieńczyć do 1 mg/ml przy pomocy roztworu soli fizjologicznej 0,9%, dekstrozy 5% lub wody do wstrzykiwań. Dawka 0,03 mg/kg powinna być podawana w postaci bolusa, z czasem refrakcji minimum 5 minut.
- **sc. (bolus):** Używać leku o stężeniu 10 mg/ml. Zaleca się rozpoczęcie leczenia od dawki 5 mg, powtarzanej zgodnie z potrzebami w odstępach 4-godzinnych.
- **sc. (infuzja):** W razie potrzeby lek należy rozcieńczyć przy pomocy roztworu soli fizjologicznej 0,9%, dekstrozy 5% lub wody do wstrzykiwań. Dawka początkowa wynosi 7,5 mg/dobę i jest zalecana dla pacjentów wcześniej nieleczonych przy pomocy opioidów, miareczkowanie stopniowe, zgodnie z kontrolą objawów. Pacjenci z nowotworami, u których doszło do zamiany oksykodonu doustnego na oksykodon pozajelitowy mogą wymagać znacznie silniejszej dawki (patrz poniżej).

Zamiana u pacjentów oksykodonu doustnego na oksykodon pozajelitowy:

Dawka powinna być oparta na następującym stosunku: 2 mg oksykodonu doustnego jest równoważne 1 mg oksykodonu pozajelitowego. Należy podkreślić, że jest to zalecana dawka wymagana. Różnice występujące między pacjentami wymagają, aby u każdego pacjenta dokładnie dostosować odpowiednią dawkę.

Osoby w podeszłym wieku:

Najniższą dawkę należy podawać przy zachowaniu ostrożności w doborze dawki w celu opanowania bólu.

Pacjenci z niewydolnością nerek lub wątroby:

Dawka początkowa powinna być stosowana z zachowaniem ostrożności u tych pacjentów. Zalecana dawka początkowa u osób dorosłych powinna zostać zmniejszona o 50% (na przykład całkowita dawka dobową 10 mg doustnie u pacjentów wcześniej nie przyjmujących opioidów), oraz każdy pacjent powinien mieć indywidualnie dostosowaną dawkę do odpowiedniej kontroli bólu zgodnie ze stanem klinicznym.

Populacja pediatryczna:

Brak danych dotyczących stosowania leku Oxycodone Molteni u pacjentów poniżej 18 roku życia.

Zastosowanie w przypadku przewlekłego bólu pochodzenia nienowotworowego:

Opioidy nie są środkiem pierwszego wyboru w przypadku przewlekłego bólu pochodzenia nienowotworowego, nie są one również zalecane jako jedyny sposób leczenia. Bóle przewlekłe, w przypadku których wykazano, że mogą być łagodzone przez działanie silnych opioidów obejmują przewlekłe bóle zwyrodnieniowe i chorobę zwyrodnieniową dysku.

Sposób podawania

Podskórne wstrzyknięcie lub infuzja.

Dożylnie wstrzyknięcie lub infuzja.

Cele leczenia i jego zakończenie:

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Oxycodone Molteni należy uzgodnić razem z pacjentem strategię leczenia, obejmującą czas trwania i cele leczenia, oraz plan jego zakończenia, zgodnie z wytycznymi leczenia bólu. Podczas leczenia lekarz powinien mieć częsty kontakt z pacjentem w celu oceny konieczności dalszego leczenia, rozważenia zakończenia leczenia i modyfikacji dawkowania w razie konieczności. Gdy pacjent nie potrzebuje już leczenia oksykodonem, zalecane może być stopniowe zmniejszanie dawki, aby zapobiec wystąpieniu objawów odstawienia. W razie braku odpowiedniej kontroli bólu należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia hiperalgezji, tolerancji i progresji choroby zasadniczej (patrz punkt 4.4).

Czas trwania leczenia:

Leku Oxycodone nie należy stosować dłużej niż jest to konieczne.

Instrukcje dotyczące rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Lek Oxycodone Molteni jest przeciwwskazany u pacjentów ze znaną nadwrażliwością na oksykodon lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Oxycodone Molteni nie należy stosować w żadnej sytuacji, gdy przeciwwskazane jest stosowanie opioidów, tj. w następujących przypadkach: ciężka depresja oddechowa z niedotlenieniem; niedrożność jelita; ostry ból brzucha; ciężka przewlekła obturacyjna choroba płuc; serce płucne; ciężka astma oskrzelowa; podwyższony poziom dwutlenku węgla we krwi; umiarkowana lub ciężka niewydolność wątroby; przewlekłe zaparcia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Głównym ryzykiem związanym z nadmierną dawką opioidów jest depresja oddechowa.

Należy zachować ostrożność przy podawaniu oksykodonu osobom osłabionym w podeszłym wieku; pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności płuc, pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek; pacjentom cierpiącym na obrzęk śluzowaty, niedoczynność tarczycy, chorobę Addisona, psychozę toksyczną, przerost gruczołu krokowego, niewydolność nadnerczy, alkoholizm, majaczenie alkoholowe, choroby dróg żółciowych, zapalenie trzustki, choroby zapalne jelit, niedociśnienie, hipowolemię, podwyższone ciśnienie wewnątrzczaszkowe, urazem głowy (z powodu ryzyka podwyższonego ciśnienia śródczaszkowego) lub u pacjentów stosujących benzodiazepiny, inne depresanty OUN (w tym alkohol) lub inhibitory MAO. Lek Oxycodone Molteni nie powinien być stosowany, gdy istnieje możliwość wystąpienia porażennej niedrożności jelit. Jeśli istnieje podejrzenie wystąpienia porażennej niedrożności jelit lub wystąpi ona w trakcie stosowania produktu leczniczego, należy niezwłocznie zaprzestać stosowania produktu (patrz punkt 4.3). Lek Oxycodone Molteni należy stosować ostrożnie przed, lub w trakcie operacji, oraz w ciągu pierwszych 24 godzin po operacji.

Podobnie jak w przypadku wszystkich leków opioidowych produkty lecznicze zawierające oksykodon należy stosować ostrożnie u pacjentów po operacji jelit, jako, że wykazano zdolność opioidów do osłabienia funkcjonalności jelit i nie powinny być one wykorzystywane do momentu, w którym lekarz jest pewny, iż przywrócone zostało normalne funkcjonowanie jelit.

W przypadku pacjentów, którzy cierpią z powodu przewlekłego bólu pochodzenia nienowotworowego, opioidy powinny być stosowane w ramach kompleksowego programu leczenia z udziałem innych leków i metod leczenia. Istotnym elementem oceny pacjenta z przewlekłym bólem pochodzenia nienowotworowego jest analiza historii uzależnienia i nadużywania substancji przez pacjenta.

Jeśli właściwym jest podjęcie leczenia opioidami u danego pacjenta, głównym celem leczenia nie jest zmniejszenie dawki leku opioidowego, lecz ustalenie dawki optymalnej do uśmierzenia bólu przy ograniczeniu do minimum działań niepożądanych.

Podczas długotrwałego stosowania u pacjenta może się rozwinąć tolerancja na lek i konieczne okaże się stopniowe zwiększanie dawki dla utrzymania stałego łagodzenia bólu. Przewlekłe stosowanie niniejszego produktu leczniczego może prowadzić do uzależnienia fizycznego, a w przypadku nagłego przerwania leczenia do rozwoju zespołu odstawienia. Gdy pacjent nie będzie już wymagał leczenia oksykodonem, zaleca się stopniowe zmniejszenie dawki, aby zapobiec wystąpieniu objawów odstawiennych.

W przypadku leków opioidowych, objawy odstawienne mogą obejmować niektóre, lub wszystkie z następujących objawów: niepokój, łzawienie, wyciek z nosa, ziewanie, pocenie się, dreszcze, bóle mięśni, rozszerzenie źrenic i palpacje serca. Inne objawy jakie mogą wystąpić to: drażliwość, lęk, bóle pleców, bóle stawów, osłabienie, skurcze brzucha, bezsenność, nudności, brak apetytu, wymioty, biegunka, lub zwiększone ciśnienie krwi, zwiększona częstotliwość oddechu lub tętna.

Przeczulica bólowa, która nie będzie reagować na dalszy wzrost dawki oksykodonu może wystąpić, zwłaszcza w przypadku zastosowania bardzo dużych dawek. Konieczne może okazać się zmniejszenie dawki oksykodonu lub zastosowanie innego leku opioidowego.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Oksykodon może powodować dysfunkcję oraz skurcz zwieracza Oddiego, zwiększając w ten sposób ciśnienie wewnątrz przewodów żółciowych oraz zwiększając ryzyko objawów dotyczących dróg żółciowych oraz zapalenia trzustki. W związku z tym oksykodon należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z zapaleniem trzustki oraz z chorobami dróg żółciowych.

Zaburzenia związane ze stosowaniem opioidów (nadużywanie i uzależnienie)

Podczas wielokrotnego podawania opioidów, takich jak oksykodon, może rozwinąć się tolerancja na produkt i uzależnienie fizyczne i (lub) psychiczne.

Wielokrotne stosowanie produktu leczniczego Oxycodone Molteni może prowadzić do wystąpienia zaburzenia związanego ze stosowaniem opioidów (OUD, ang. opioid use disorder). Większa dawka i dłuższy czas leczenia opioidami mogą zwiększyć ryzyko OUD. Nadużywanie lub celowe niewłaściwe użycie produktu Oxycodone Molteni może spowodować przedawkowanie i (lub) zgon. Ryzyko OUD jest zwiększone u pacjentów, u których w wywiadzie lub w rodzinie (rodzice lub rodzeństwo) stwierdzono zaburzenia związane z używaniem substancji psychoaktywnych (w tym nadużywanie alkoholu), u pacjentów aktualnie używających tytoniu lub u pacjentów z innymi zaburzeniami psychicznymi w wywiadzie (np. ciężkie zaburzenie depresyjne, zaburzenia lękowe i zaburzenia osobowości).

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Oxycodone Molteni i podczas leczenia należy uzgodnić z pacjentem jego cele i plan jego zakończenia (patrz punkt 4.2). Ponadto przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia należy informować pacjenta na temat zagrożeń i objawów OUD. Należy zalecić pacjentowi, aby skontaktował się z lekarzem w razie wystąpienia takich objawów.

Konieczna będzie obserwacja, czy u pacjenta nie występują objawy zachowań związanych z poszukiwaniem produktu leczniczego (np. zbyt wczesne zgłaszanie się po nowy zapas leku). Obejmuje to przegląd stosowanych równocześnie opioidów i leków psychoaktywnych (takich jak pochodne benzodiazepiny). U pacjentów z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi OUD należy rozważyć konsultację ze specjalistą ds. uzależnień.

Podobnie jak w przypadku innych leków opioidowych, noworodki urodzone przez matki uzależnione mogą wykazywać po urodzeniu objawy odstawienia oraz depresji oddechowej.

Jednoczesne stosowanie Oxycodone Molteni i leków uspokajających, takich jak benzodiazepiny lub leków do nich podobnych może powodować sedację, depresję oddechową, śpiączkę i zgon. Ze względu na opisane ryzyko jednoczesne przepisywanie z lekami uspokajającymi powinno być zastrzeżone tylko dla pacjentów, dla których nie są dostępne inne metody leczenia. W przypadku podjęcia decyzji o przepisaniu Oxycodone Molteni jednocześnie z lekami uspokajającymi, należy stosować najniższą skuteczną dawkę oraz możliwie najkrótszy czas leczenia.

Pacjentów należy ściśle obserwować pod kątem występowania oznak i objawów depresji oddechowej i sedacji. W tym względzie stanowczo zaleca się poinformowanie pacjentów oraz ich opiekunów, aby mieli świadomość możliwości wystąpienia tych objawów (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia oddychania w czasie snu

Opioidy mogą powodować zaburzenia oddychania w czasie snu, w tym ośrodkowy bezdech senny (CSA, ang. central sleep apnoea) i hipoksemię związaną ze snem. Stosowanie opioidów zwiększa ryzyko CSA w stopniu zależnym od dawki. U pacjentów z CSA należy rozważyć zmniejszenie całkowitej dawki opioidów.

Jednoczesne stosowanie alkoholu i leku Oxycodone może zintensyfikować działania niepożądane Oxycodone Molteni; należy unikać ich jednoczesnego stosowania.

Opioidy mogą wywierać wpływ na osie podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowe lub osie gonadowe. Niektóre zmiany, jakie można zaobserwować, to m.in. wzrost stężenia prolaktyny w surowicy oraz spadek stężenia kortyzolu i testosteronu w osoczu. Objawy kliniczne mogą odzwierciedlać powyższe zmiany hormonalne.

Oxycodone Molteni, 10 mg/ml - ampulka o objętości 20 ml zawiera 57.0 mg sodu co odpowiada 2.85% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie opioidów z lekami uspokajającymi, takimi jak benzodiazepiny lub lekami do nich podobnymi zwiększa ryzyko wystąpienia sedacji, depresji oddechowej, śpiączki i zgonu z powodu addytywnego działania depresyjnego na ośrodkowy układ nerwowy. Należy ograniczyć dawkę i czas trwania jednoczesnego leczenia (patrz punkt 4.4).

Leki wywierające wpływ na OUN to między innymi: środki uspokajające, leki znieczulające, leki nasenne, leki przeciwdepresyjne, niebenzodiazepinowe leki nasenne, pochodne fenotiazyny, leki neuroleptyczne, alkohol, inne leki opioidowe, zwiotczające mięśnie i leki przeciwnadciśnieniowe.

Jednoczesne podawanie oksykodonu z lekami przeciwcholinergicznymi lub lekami o działaniu antycholinergicznym (np. trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, przeciwhistaminowe, leki przeciwpsychotyczne, leki zwiotczające mięśnie, leki przeciw chorobie Parkinsona) może nasilać niepożądane działania antycholinergiczne. Oksykodon należy stosować ostrożnie i może być konieczne zmniejszenie dawki u pacjentów stosujących te leki.

Inhibitory monoaminoooksydazy (MAO) znane są z wchodzenia w interakcje z narkotycznymi środkami przeciwbólowymi. Inhibitory monoaminoooksydazy wywołują pobudzenie lub depresję centralnego układu nerwowego związaną z przełomem nadciśnieniowym lub niedociśnieniowym (patrz punkt 4.4).

Alkohol może nasilać działanie farmakodynamiczne leku Oxycodone Molteni; należy unikać ich jednoczesnego stosowania.

Oxycodone Molteni jest metabolizowany głównie przez izoenzym CYP3A4, ze współdziałaniem CYP2D6. Aktywność tych szlaków metabolicznych może być hamowana lub indukowana przez różne leki stosowane jednocześnie lub elementy 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 spowodować zmniejszenie klirensu oksykodonu, co może spowodować z kolei wzrost stężenia oksykodonu w osoczu. Dlatego też, konieczne może być odpowiednie dostosowanie dawki oksykodonu.

Niektóre konkretne przykłady podano poniżej:

- Itrakonazol, silnie działający inhibitor CYP3A4, podawany w dawce 200 mg doustnie, przez pięć dni, zwiększał AUC podawanego doustnie oksykodonu. Średnio, AUC było około 2,4 razy wyższe (w zakresie 1,5 - 3,4).
- Worykonazol, inhibitor CYP3A4, podawany w dawce 200 mg dwa razy dziennie przez cztery dni (400 mg podawane w dwóch pierwszych dawkach), zwiększał AUC podawanego doustnie oksykodonu. Średnio, AUC było wyższe około 3,6 razy (w zakresie 2,7 - 5,6).
- Telitromycyna, inhibitor CYP3A4, podawana w dawce 800 mg doustnie przez cztery dni, zwiększała AUC podawanego doustnie oksykodonu. Średnio, AUC było około 1,8 razy wyższe (w zakresie 1,3 - 2,3).
- Sok grejpfrutowy, inhibitor CYP3A4, podawany w ilości 200 ml trzy razy dziennie przez pięć dni, zwiększał AUC podawanego doustnie oksykodonu. Średnio, AUC było około 1,7 razy wyższe (w zakresie 1,1 - 2,1).

Induktory CYP3A4, takie jak ryfampicyna, karbamazepina, fenytoina i dziurawiec zwyczajny mogą indukować metabolizm oksykodonu i spowodować zwiększenie klirensu oksykodonu, a tym samym powodować zmniejszenie stężenia oksykodonu w osoczu. Konieczne może być odpowiednie dostosowane dawki oksykodonu.

Niektóre konkretne przykłady podano poniżej:

- Dziurawiec zwyczajny, induktor CYP3A4, podawany w dawce 300 mg trzy razy dziennie w ciągu piętnastu dni, zmniejszał AUC podawanego doustnie oksykodonu. Średnio, AUC było niższe o około 50% (w zakresie 37-57%).
- Ryfampicyna, induktor CYP3A4, podawana w dawce 600 mg raz na dobę przez siedem dni, zmniejszała AUC podawanego doustnie oksykodonu. Średnio, AUC było niższe o około 86%.

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 serotonininy (SSRI) lub inhibitory wychwyty zwrotnego serotonininy 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

Dostępne są wyłącznie ograniczone dane dotyczące stosowania oksykodonu u kobiet w ciąży. Niemowlęta urodzone przez matki, które otrzymały opioidy w okresie ostatnich 3 do 4 tygodni przed porodem należy monitorować w zakresie depresji oddechowej. U noworodków matek leczonych przy pomocy oksykodonu można zaobserwować objawy odstawienia. Przeprowadzając badania na szczurach i królikach z zastosowaniem doustnych dawek o równowartości oksykodonu do 3 i 47-krotnej dawki dla dorosłych 160 mg/dobę nie stwierdzono dowodów na szkodliwość oksykodonu dla płodu. Lek Oxycodone Molteni nie jest zalecany do stosowania podczas ciąży i porodu.

Karmienie piersią

Oxycodone Molteni może być wydzielany do mleka matki wywołując depresję oddechową u noworodka. Dlatego też Oxycodone Molteni nie może być stosowany u matek karmiących piersią.

Płodność

Brak dostępnych informacji na temat wpływu na płodność u ludzi. Przeprowadzone badania na zwierzętach nie wykazały wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Oxycodone Molteni może zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Oxycodone Molteni może wpływać na reakcję pacjentów w różnym stopniu w zależności od dawki i indywidualnej wrażliwości. W takich przypadkach pacjenci nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane są typowe jak dla wszystkich agonistów receptorów opioidowych. Może wystąpić tolerancja i uzależnienie (patrz punkt 4.4).

Zaparciom można zapobiegać stosując odpowiedni środek przeczyszczający. Jeśli występowanie nudności lub wymiotów jest kłopotliwe, stosowanie oksykodonu może być połączone z podawaniem leków przeciwwymiotnych.

Działania niepożądane zgłaszane spontanicznie lub obserwowane w badaniach klinicznych są przedstawione w poniższej tabeli. W ramach każdego z układów i narządów działania niepożądane są sklasyfikowane zgodnie z częstością ich występowania, w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstotliwość	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często Nieznana	Nadwrażliwość. Reakcje anafilaktyczne, reakcje anafilaktoidalne.
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często Niezbyt często	Anoreksja (utrata apetytu). Odwodnienie.
Zaburzenia psychiczne	Często	Lęk, stan splątania, bezsenność, nerwowość, zaburzenia myślenia, nietypowe sny;

	Niezbyt często	Chwiejność emocjonalna, pobudzenie, depresja, uzależnienie od narkotyków, euforia, omamy, dezorientacja, zmienność nastroju, niepokój, zaburzenia nastroju.
	Nieznana	Agresja.
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy, zawroty głowy, senność.
	Często	Drżenie, letarg, uspokojenie.
	Niezbyt często	Amnezja, drgawki, nadciśnienie, niedoczulica, mimowolne skurcze mięśni, zaburzenia mowy, omdlenia, parestezje, zaburzenia smaku, hipotonia.
	Nieznana	Przeczulica.
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Zwężenie źrenic, zaburzenia widzenia.
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Zawroty głowy.
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Palpitacje serca (w kontekście zespołu odstawienia), częstoskurcz nadkomorowy.
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często	Rozszerzenie naczyń, zaczerwienienie twarzy.
	Rzadko	Niedociśnienie tętnicze, hipotonia ortostatyczna.
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Skurcz oskrzeli, duszność, słabnący kaszel.
	Niezbyt często	Depresja oddechowa, czkawka.
	Nieznana	Ośrodkowy bezdech senny (CSA, ang. central sleep apnoea).
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Zaparcia, nudności, wymioty.
	Często	Suchość w jamie ustnej, niestrawność, ból brzucha, biegunka.
	Niezbyt często	Zaburzenia połykania, odbijanie, wzdęcia, niedrożność jelit, zapalenie błony śluzowej żołądka.
	Nieznana	Próchnica zębów.
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Kolka wątrobowa, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.
	Nieznana	Zastój żółci. Dysfunkcja zwieracza Oddiego
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Świąd.
	Często	Nadmierne pocenie się, wysypka.
	Niezbyt często	Suchość skóry, złuszczone zapalenie skóry.
	Rzadko	Pokrzywka.
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Zatrzymanie moczu, skurcz moczowodów.
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	Zaburzenia erekcji, hipogonadyzm.
	Nieznana	Brak miesiączki.
Zaburzenia ogólne i stany w	Często	Oslabienie, zmęczenie.

miejscu podania	Niezbyt często	Tolerancja na lek, obrzęki, obrzęki obwodowe, złe samopoczucie, pragnienie, gorączka, zespół odstawienia leku, dreszcze.
	Nieznana	Noworodkowy zespół odstawienny.

Opis wybranych działań niepożądanych

Uzależnienie od leku

Wielokrotne stosowanie produktu Oxycodone Molteni może prowadzić do uzależnienia od leku, nawet podczas stosowania dawek terapeutycznych. Ryzyko uzależnienia może różnić się w zależności od czynników ryzyka, dawkowania i czasu trwania leczenia opioidami u danego pacjenta (patrz punkt 4.4).

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. Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można również zgłaszać podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania

Oznaki toksyczności i przedawkowania oksykodonu to zwężenie źrenic, depresja oddechowa, niedociśnienie tętnicze i omamy. W mniej poważnych przypadkach mogą wystąpić nudności i wymioty. Niekardiologiczny obrzęk płuc i rozpad mięśni prądkowanych występują szczególnie często po wstrzyknięciu dożylnym analgetyków opioidowych. W cięższych przypadkach może wystąpić niewydolność krążenia i senność przechodząca do stanu zamroczenia lub śpiączki, wiotkość mięśni szkieletowych (hipotonia), bradykardia, obrzęk płuc a nawet zgon. Skutki przedawkowania będą nasilone przez jednoczesne spożycie alkoholu lub innych środków psychotropowych.

W związku z przedawkowaniem oksykodonu obserwowano przypadki toksycznej leukoencefalopatii.

Postępowanie w przypadku przedawkowania

W pierwszej kolejności należy udrożnić drogi oddechowe i rozpocząć wspomaganą lub kontrolowaną wentylację. W przypadku występowania objawów przedawkowania opioidów należy zastosować czystych antagonistów receptorów opioidowych, takich jak nalokson, który jest właściwą odtrutką. Inne środki wspomagające powinny być stosowane w razie potrzeby.

W przypadku poważnego przedawkowania, należy zastosować podawanie naloksonu dożylnie (0,4 do 2 mg dla osoby dorosłej i 0,01 mg/kg masy ciała dla dzieci), jeśli pacjent znajduje się w śpiączce lub w stanie depresji oddechowej. Podawanie dawki należy powtarzać w odstępach 2 minutowych w przypadku braku reakcji. Jeśli wymagane jest podanie dawki wielokrotnej, należy rozpocząć infuzję od 60% dawki początkowej na godzinę jako użyteczny punkt początkowy. Roztwór 10 mg w 50 ml dekstrozy pozwala uzyskać roztwór o stężeniu 200 mikrogramów/ml do infuzji z zastosowaniem pompy infuzyjnej IV (dawkę należy dostosować w zależności od reakcji klinicznej). Infuzje nie zastąpią częstego monitorowania stanu klinicznego pacjenta.

W przypadku braku możliwości zastosowania popy infuzyjnej IV, alternatywnie można podać nalokson domięśniowo. Ponieważ czas działania naloksonu jest stosunkowo krótki, pacjent powinien być uważnie obserwowany do momentu przywrócenia spontanicznego oddychania.

Nalokson jest antagonistą kompetywnym i w przypadku poważnych zatruc może być wymagane stosowanie dużych dawek (4 mg). Przy mniej ciężkich przedawkowaniach, należy podawać nalokson dożylnie w dawce 0,2 mg, a następnie, w razie potrzeby, zwiększać dawkę o 0,1 mg co 2 minuty. Pacjent powinien pozostać pod obserwacją przez co najmniej 6 godzin po podaniu ostatniej dawki naloksonu. Nalokson nie powinien być stosowany w przypadku braku istotnych klinicznie oznak depresji oddechowej lub krążenia będących wynikiem przedawkowania oksykodonu. Nalokson należy podawać ostrożnie pacjentom u których występuje lub można podejrzewać występowanie fizycznego uzależnienia od oksykodonu. W takich przypadkach, nagłe lub całkowite odwrócenie efektów działania opioidów może wywołać ból i wystąpienie ostrego zespołu odstawienia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Naturalne alkaloidy opium, opioidy, leki przeciwbólowe.

Kod ATC: N02A A05

Oksykodon jest czystym agonistą receptorów opioidowych i wykazuje powinowactwo do receptorów opioidowych kappa, mu i delta w mózgu i rdzeniu kręgowym. Jego działanie jest podobne do morfiny. W leczeniu wykorzystuje się przede wszystkim jego właściwości przeciwbólowe, przeciwłękowe, przeciwkaszlowe i uspokajające.

Układ pokarmowy

Opioidy mogą wywołać skurcz zwieracza Oddiego.

Układ hormonalny

Patrz punkt 4.4.

Inne działania farmakologiczne

Badania *in vitro* i badania na zwierzętach wskazują na różne skutki stosowania naturalnych opioidów, takich jak morfina, na elementy układu odpornościowego; znaczenie kliniczne tych wyników nie jest znane. Nie wykazano, czy działanie oksykodonu, który jest opioidem pół-syntetycznym na układ immunologiczny jest podobne do morfiny.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Badania farmakokinetyczne u zdrowych ochotników wykazały równoważną dostępność leku Oxycodone Molteni po podaniu dożylnym oraz podskórnym w jednorazowym bolusie jak i w ciągłej, ośmiogodzinnej infuzji. Po wchłonięciu oksykodon szybko podlega dystrybucji w całym organizmie. Stopień wiązania z białkami osocza wynosi ok. 45%.

Lek Oxycodone Molteni jest metabolizowany w wątrobie, w celu wytworzenia noroksykodonu, oksymorfonu i noroksymorfonu, który jest następnie sprzęgany z kwasem glukuronowym.

Przeciwbólowe działanie metabolitów nie ma znaczenia klinicznego.

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

Stężenia oksykodonu w minimalnym stopniu zależą od wieku, u osób w podeszłym wieku są większe o 15% w porównaniu do osób młodych.

U poddanych badaniom kobiet występujące stężenia oksykodonu w osoczu były o 25% wyższe niż u mężczyzn uwzględniając dostosowaną masę ciała. Lek przenika przez łożysko i może znajdować się w mleku matki.

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby od lekkich do ciężkich stężenia oksykodonu i noroksykodonu osiągają wyższe wartości, a stężenie oksymorfonu niższą wartość w porównaniu do osób zdrowych. Okres półtrwania fazy eliminacji oksykodonu może być zwiększony, co może prowadzić do silniejszego działania.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek od lekkich do ciężkich stężenia oksykodonu i jego metabolitów osiągają wyższe wartości w porównaniu do osób zdrowych. Okres półtrwania oksykodonu w fazie eliminacji może ulec wydłużeniu, co w rezultacie prowadzi do silniejszego działania.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności nie ujawniły występowania 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 płodu 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 OxyNorm na ludzi jest minimalne lub nie występuje ze względu na ogólnoustrojowe stężenie oksykodonu osiągnęte podczas leczenia.

Oksykodon nie wykazywał genotoksyczności w bakteryjnym teście mutagenności oraz w badaniu mikrojąderkowym *in vivo* u myszy. Oksykodon dał również 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, pomiary w innych punktach czasowych lub w 48 godzin po ekspozycji dały również wynik negatywny. W drugiej próbie, oksykodon nie wykazał potencjału klastogennego z zastosowaniem lub użyciem 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 (do dostosowania pH)
Sodu wodorotlenek (do dostosowania pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6. W przypadku zmieszania cyklizyny o stężeniu do 3 mg/ml z lekiem Oxycodone Molteni, nie wykazano oznak wytrącania się w ciągu 24 godzin przechowywania w temperaturze pokojowej. W przypadku zmieszania cyklizyny o stężeniach większych niż 3 mg/ml z lekiem Oxycodone Molteni wykazano występowanie wytrącania się.

Zaleca się, aby woda do wstrzykiwań stosowana była jako rozpuszczalnik, gdyż cyklizyna wytrąca się w obecności roztworu soli fizjologicznej 0,9%.

Prochlorperazyna jest chemicznie niezgodna z lekiem Oxycodone Molteni.

6.3 Okres ważności

36 miesięcy bez otwierania.

Po otwarciu należy zużyć niezwłocznie.

Dodatkowe informacje, patrz punkt 6.6.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Ten produkt leczniczy nie wymaga żadnych specjalnych warunków dotyczących temperatury przechowywania. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. Dodatkowe informacje dotyczące wykorzystywania po otwarciu patrz punkt 6.6.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

1 ml – Przezroczyste, szklane ampułki typu I Ph. Eur.
Wielkości opakowania: 5 ampułek.

2 ml – Przezroczyste, szklane ampułki typu I Ph. Eur.
Wielkości opakowania: 5 ampułek.

20 ml – Przezroczyste, szklane ampułki typu I Ph. Eur.
Wielkość opakowania: 4 ampułki, 1 ampułka.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Każda ampułka jest przeznaczona do jednorazowego użytku u pojedynczego pacjenta. Lek należy podać natychmiast po otwarciu ampułki, a wszelkie niewykorzystane resztki należy wyrzucić. Stabilność chemiczna i fizyczna w użyciu została wykazana przez okres 24 godzin w temperaturze pokojowej 15 - 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki, w jakich przechowywany jest produkt odpowiada użytkownik i nie powinien być on dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2 do 8°C, o ile rozpuszczenie, rozcieńczanie, itp. nie zostało przeprowadzone w kontrolowanych i walidowanych warunkach aseptycznych.

Nie zaobserwowano dowodów na niezgodność pomiędzy lekiem Oxycodone Molteni i reprezentatywnymi markami następujących leków w formie przeznaczonej do wstrzykiwania, w przypadku przechowywania w kombinacji wysokich i niskich dawek w strzykawkach polipropylenowych w ciągu 24 godzin w temperaturze pokojowej.

- Skopolaminy butylobromek
- Skopolaminy bromowodorek
- Deksametazonu sodu fosforan
- Haloperydol
- Midazolamu chlorowodorek
- Metoklopramidu chlorowodorek
- Lewomepromazyny chlorowodorek
- Bromek glikopironium
- Ketaminy chlorowodorek

Lek Oxycodone Molteni nierozcieńczony lub rozcieńczony do 1 mg/ml roztworem soli fizjologicznej 0,9% m/obj., dekstrozy 5% m/obj. lub wody do wstrzykiwań, jest fizycznie i chemicznie stabilny w kontakcie z reprezentatywnymi markami strzykawek wykonanych z polipropylenu lub poliwęglanu, przewodami wykonanymi z polietylenu lub PVC, lub toreb do infuzji wykonanych z PVC lub EVA, w okresie 24 godzin w temperaturze pokojowej. Lek, zarówno w stanie nierozcieńczonym lub po rozcieńczeniu do 1 mg/ml w płynach infuzyjnych stosowanych w badaniach, i znajdujących się w różnych zestawach, nie musi być chroniony przed światłem.

Niewłaściwe obchodzenie się z nierozcieńczonym roztworem po otwarciu oryginalnej ampułki, lub rozcieńczonymi roztworami może zagrazić sterylności produktu.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

L. Molteni & C. dei F.lli Alitti Società di Esercizio S.p.A.
Strada Statale 67, Fraz. Granatieri 50018
Scandicci (Firenze), Włochy
Tel: +3905573611
Fax: +39055720057
e-mail: info@moltenifarma.it

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

23408

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2016.09.07
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23.01.2024 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

09/2024