

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Reltebon, 5 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu  
Reltebon, 10 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu  
Reltebon, 15 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu  
Reltebon, 20 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu  
Reltebon, 30 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu  
Reltebon, 40 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu  
Reltebon, 60 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu  
Reltebon, 80 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Reltebon, 5 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu:  
Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 5 mg oksykodonu chlorowodorku, co odpowiada 4,5 mg oksykodonu.

Reltebon, 10 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu:  
Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 10 mg oksykodonu chlorowodorku, co odpowiada 9 mg oksykodonu.

Reltebon, 15 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu:  
Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 15 mg oksykodonu chlorowodorku, co odpowiada 13,5 mg oksykodonu.

Reltebon, 20 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu:  
Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 20 mg oksykodonu chlorowodorku, co odpowiada 18 mg oksykodonu.

Reltebon, 30 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu:  
Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 30 mg oksykodonu chlorowodorku, co odpowiada 27 mg oksykodonu.

Reltebon, 40 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu:  
Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 40 mg oksykodonu chlorowodorku, co odpowiada 36 mg oksykodonu.

Reltebon, 60 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu:  
Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 60 mg oksykodonu chlorowodorku, co odpowiada 54 mg oksykodonu.

Reltebon, 80 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu:  
Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 80 mg oksykodonu chlorowodorku, co odpowiada 72 mg oksykodonu.

#### Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawierają laktozę jednowodną.

Reltebon, 5 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu:

Każda tabletko o przedłużonym uwalnianiu zawiera 31,6 mg laktozy jednowodnej.

Reltebon, 10 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu:

Każda tabletko o przedłużonym uwalnianiu zawiera 63,2 mg laktozy jednowodnej.

Reltebon, 15 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu:

Każda tabletko o przedłużonym uwalnianiu zawiera 63,2 mg laktozy jednowodnej.

Reltebon, 20 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu:

Każda tabletko o przedłużonym uwalnianiu zawiera 31,6 mg laktozy jednowodnej.

Reltebon, 30 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu:

Każda tabletko o przedłużonym uwalnianiu zawiera 63,2 mg laktozy jednowodnej.

Reltebon, 40 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu:

Każda tabletko o przedłużonym uwalnianiu zawiera 31,6 mg laktozy jednowodnej.

Reltebon, 60 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu:

Każda tabletko o przedłużonym uwalnianiu zawiera 63,2 mg laktozy jednowodnej.

Reltebon, 80 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu:

Każda tabletko o przedłużonym uwalnianiu zawiera 63,2 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Tabletko o przedłużonym uwalnianiu.

Reltebon, 5 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu:

Niebieskie, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki, o średnicy 7 mm z wytłoczeniem „OX 5” po jednej stronie.

Reltebon, 10 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu:

Białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki, o średnicy 9 mm z wytłoczeniem „OX 10” po jednej stronie.

Reltebon, 15 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu:

Szare, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki, o średnicy 9 mm z wytłoczeniem „OX 15” po jednej stronie.

Reltebon, 20 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu:

Różowe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki, o średnicy 7 mm z wytłoczeniem „OX 20” po jednej stronie.

Reltebon, 30 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu:

Brązowe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki, o średnicy 9 mm z wytłoczeniem „OX 30” po jednej stronie.

Reltebon, 40 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu:

Żółte, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki, o średnicy 7 mm z wytłoczeniem „OX 40” po jednej stronie.

Reltebon, 60 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu:

Czerwone, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki, o średnicy 9 mm z wytłoczeniem „OX 60” po jednej

stronie.

Reltebon, 80 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu:

Zielone, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki, o średnicy 9 mm z wytłoczeniem „OX 80” po jednej stronie.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Silny ból, który może być właściwie leczony jedynie przy zastosowaniu opioidowych przeciwbólowych produktów leczniczych.

Reltebon jest wskazany w leczeniu dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i powyżej.

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

#### Dawkowanie

Dawkowanie zależy od intensywności bólu i indywidualnej wrażliwości pacjenta na leczenie.

Obowiązują poniższe ogólne zalecenia dotyczące dawkowania:

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

##### *Ustalanie i dostosowanie dawki*

Zazwyczaj stosowana dawka początkowa dla pacjentów, którzy nie zażywali wcześniej opioidów to 10 mg oksykodonu chlorowodoru podawane co 12 godzin. Niektórzy pacjenci mogą reagować na dawkę początkową 5 mg, co zmniejsza częstość występowania działań niepożądanych.

U pacjentów przyjmujących w przeszłości opioidy można rozpocząć leczenie większymi dawkami, biorąc pod uwagę ich uprzednie doświadczenie z leczeniem opioidami.

Dla dawek niemożliwych do uzyskania przy pomocy niniejszego produktu leczniczego, dostępne są inne moce.

Według kontrolowanych badań klinicznych 10 do 13 mg oksykodonu chlorowodoru w postaci o przedłużonym uwalnianiu odpowiada około 20 mg morfiny siarczanu w postaci o przedłużonym uwalnianiu.

Z powodu indywidualnych różnic we wrażliwości na różne opioidy, w przypadku zmiany terapii z innych opioidów, zaleca się rozpoczynać leczenie produktem leczniczym Reltebon, tabletki o przedłużonym uwalnianiu podając 50-75% wyliczonej dawki oksykodonu.

Niektórzy pacjenci przyjmujący produkt leczniczy Reltebon, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, zgodnie z ustalonym schematem, potrzebują środków przeciwbólowych w postaci o szybkim uwalnianiu w celu szybkiego zniesienia bólu. Produkt leczniczy Reltebon, tabletki o przedłużonym uwalnianiu nie jest zalecany do leczenia ostrego i (lub) przebijającego bólu. Pojedyncza dawka produktu leczniczego szybko przynoszącego ulgę powinna wynosić 1/6 dawki dobowej produktu leczniczego Reltebon, tabletki o przedłużonym uwalnianiu. Stosowanie produktu leczniczego szybko przynoszącego ulgę więcej niż dwa razy na dobę oznacza, że należy zwiększyć dawkę produktu leczniczego Reltebon, tabletki o przedłużonym uwalnianiu. Dawka nie powinna być zwiększana częściej niż co 1 do 2 dni aż do ustalenia stałej dawki podawanej dwa razy na dobę.

Zwiększenie dawki z 10 mg do 20 mg podawanej co 12 godzin należy przeprowadzić stopniowo, o około 1/3 dawki dobowej. Celem jest ustalenie dawkowania specyficznego dla pacjenta, które w dwukrotnej dawce dobowej pozwala na odpowiednie zniesienie bólu z umiarkowanymi działaniami niepożądanymi oraz stosowaniem tak niewielkiej ilości produktu leczniczego szybko znoszącego ból jak to możliwe, w czasie trwania całego leczenia.

Dla większości pacjentów skuteczne jest podawanie takiej samej dawki produktu leczniczego rano i wieczorem w odstępie 12 godzin. Dla niektórych pacjentów korzystne może być nierówne rozłożenie dawek w ciągu doby. Ogólnie, należy podawać najmniejszą skuteczną dawkę.

W leczeniu bólu nienowotworowego zazwyczaj wystarczająca jest dawka 40 mg na dobę, ale może być konieczna większa dawka. Pacjenci z bólem nowotworowym mogą wymagać dawkowania od 80 mg do 120 mg, które w pojedynczych przypadkach może zostać zwiększone aż do 400 mg. Jeśli konieczne jest stosowanie większych dawek, należy rozważyć to indywidualnie, biorąc pod uwagę stosunek skuteczności, tolerancji pacjenta i ryzyka działań niepożądanych.

### Sposób podawania

Do stosowania doustnego.

Produkt leczniczy Reltebon, tabletki o przedłużonym uwalnianiu należy podawać dwa razy na dobę zgodnie z ustalonym schematem dawkowania.

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu mogą być przyjmowane z posiłkami lub niezależnie od posiłków z odpowiednią ilością płynu. Reltebon, tabletki o przedłużonym uwalnianiu należy koniecznie połykać w całości, nie rozgryzać.

### *Czas trwania leczenia*

Produkt leczniczy Reltebon nie powinien być stosowany dłużej niż jest to konieczne. Jeśli konieczna jest terapia długoterminowa z uwagi na typ i zaawansowany stopień choroby, zaleca się uważne i regularne monitorowanie w celu określenia czy i w jakim stopniu leczenie powinno być kontynuowane.

### *Przerwanie leczenia*

Jeśli terapia z zastosowaniem oksykodonu nie jest już dłużej wskazana, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki dobowej w celu zapobiegania objawom zespołu odstawiennego.

### *Dzieci i młodzież*

Nie prowadzono badań u pacjentów w wieku poniżej 12. roku życia, dlatego też oksykodonu chlorowodoru nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

### *Pacjenci w podeszłym wieku*

U pacjentów w podeszłym wieku nie ma zazwyczaj potrzeby dostosowania dawki.

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

W tej grupie pacjentów należy zachować ostrożne podejście rozpoczynając terapię. Zalecaną dawkę początkową u pacjentów dorosłych należy zmniejszyć o połowę (na przykład całkowita dawka dobowa wynosząca 10 mg podawana doustnie pacjentom, którzy wcześniej nie stosowali opioidów), a dawkę należy dostosować zgodnie z indywidualnym stanem klinicznym pacjenta, aby osiągnąć właściwy poziom kontroli bólu.

### *Pacjenci z grup ryzyka*

Pacjenci z grup ryzyka, na przykład z małą masą ciała lub spowolnionym metabolizmem produktów leczniczych, którzy nie zażywali wcześniej opioidów, powinni początkowo otrzymać połowę dawki

zalecanej dla dorosłych. Zwiększenie dawki należy przeprowadzić zgodnie z indywidualnym stanem klinicznym pacjenta.

W celu uzyskania informacji w jaki sposób otworzyć blistry zabezpieczone przed otwarciem przez dzieci, patrz punkt 6.6.

#### **4.3 Przeciwwskazania**

- nadwrażliwość na oksykodon lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- ciężka niewydolność oddechowa z niedotlenieniem narządów i tkanek i (lub) hiperkapnią
- ciężka przewlekła choroba obturacyjna płuc
- zespół serca płucnego
- ciężka astma oskrzelowa
- zwiększone stężenie dwutlenku węgla we krwi
- porażenna niedrożność jelit
- zespół ostrego brzucha, opóźnione opróżnianie żołądka.

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

##### Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu leczniczego Reltebon, tabletki o przedłużonym uwalnianiu u dzieci w wieku poniżej 12. roku życia. Nie określono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tabletek w tej grupie pacjentów i dlatego nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Reltebon u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 12. roku życia.

##### Pacjenci w podeszłym wieku i pacjenci osłabieni

Największym ryzykiem wynikającym z nadmiaru opioidu jest depresja oddechowa. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego u pacjentów w podeszłym wieku i osób osłabionych, u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności płuc, wątroby lub nerek, obrzękiem śluzowatym, niedoczynnością tarczycy, chorobą Addisona (niewydolność nadnerczy), psychozą związaną z intoksykacją (np. alkoholową), przerostem gruczołu krokowego, chorobą alkoholową, rozpoznany uzależnieniem od opioidów, majaczeniem alkoholowym (*delirium tremens*), zapaleniem trzustki, chorobami dróg żółciowych, chorobami zapalnymi jelit, kolkami dróg żółciowych lub dróg moczowych, niedociśnieniem, hipowolemią, u pacjentów ze stanami, które zwiększają ciśnienie wewnątrzczaszkowe, takie jak uraz głowy, zaburzeniami krążenia, padaczką lub skłonnością do napadów i u pacjentów przyjmujących inhibitory MAO.

##### Pacjenci poddawani zabiegom chirurgicznym w obrębie jamy brzusznej

Podobnie jak w przypadku wszystkich opioidów, należy zachować szczególną ostrożność, kiedy stosuje się produkty lecznicze zawierające oksykodon u pacjentów, u których wykonuje się zabiegi chirurgiczne w obrębie jamy brzusznej, ponieważ wiadomo, że opioidy zaburzają motorykę jelit i nie powinny być stosowane, chyba, że lekarz ma pewność prawidłowej czynności jelit u pacjenta.

Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby powinni być uważnie obserwowani.

##### Depresja oddechowa

Depresja oddechowa jest głównym zagrożeniem związanym ze stosowaniem opioidów i najczęściej występuje u pacjentów w podeszłym wieku lub osłabionych. Depresja oddechowa wywołana przez oksykodon może prowadzić do zwiększenia stężenia dwutlenku węgla we krwi, a wtórnie w płynie mózgowo-rdzeniowym. U pacjentów predysponowanych opioidy mogą powodować ciężkie niedociśnienie tętnicze.

### Długotrwałe stosowanie, tolerancja i uzależnienie

Przy przewlekłym stosowaniu, u pacjenta może rozwinąć się tolerancja na lek i wymaga to przyjmowania większych dawek w celu uzyskania pożądanego działania przeciwbólowego. Długotrwałe stosowanie oksykodonu może powodować uzależnienie fizyczne, a po nagłym przerwaniu leczenia mogą wystąpić objawy odstawienne. Jeśli leczenie z zastosowaniem oksykodonu nie jest dłużej konieczne, należy stopniowo zmniejszać dawkę dobową w celu uniknięcia objawów odstawiennych. Objawy odstawienne mogą obejmować: ziewanie, rozszerzenie źrenic, łzawienie, wyciek wodnisty z nosa, drżenia, nadmierną potliwość, niepokój, pobudzenie, drgawki i bezsenność.

### Przeczulica bólowa (hiperalgezia)

Przeczulica bólowa, która nie reaguje na dalsze zwiększanie dawki, występuje bardzo rzadko, szczególnie podczas stosowania większych dawek. Może być wymagane zmniejszenie dawki oksykodonu albo zmiana na inny alternatywny opioid.

### Działanie uzależniające

Reltebon w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu wykazuje pierwotne działanie uzależniające. Oksykodon ma profil uzależniający podobny do innych silnych agonistów opioidów. Oksykodon może być pożądanym i nadużywany przez osoby z utajonymi lub jawnymi zaburzeniami uzależnień. Istnieje ryzyko rozwoju uzależnienia psychicznego od opioidowych leków przeciwbólowych, w tym oksykodonu. Jednakże, w przypadku stosowania go zgodnie z zaleceniami u pacjentów z przewlekłym bólem, ryzyko rozwoju uzależnienia fizycznego lub psychicznego jest wyraźnie zmniejszone lub musi być ocenione w sposób zróżnicowany. Brak dostępnych danych dotyczących częstości występowania uzależnienia psychicznego u pacjentów z przewlekłym bólem. Należy zachować szczególną ostrożność przepisując lek pacjentom uzależnionym od alkoholu lub leków w wywiadzie.

### Stosowanie przedoperacyjne

Reltebon w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu nie jest zalecany do stosowania przedoperacyjnego lub w ciągu pierwszych 12-24 godzin po zabiegu operacyjnym.

### Nadużywanie pozajelitowego wstrzyknięcia dożylnego

W razie niewłaściwego, pozajelitowego, dożylnego wstrzyknięcia, substancje pomocnicze tabletki mogą powodować miejscową martwicę tkanek, zakażenie, zwiększone ryzyko zapalenia wsierdza i zastawek serca, które mogą być śmiertelne, ziarniaka płuc lub inne potencjalnie śmiertelne zdarzenia.

### Tabletek nie wolno rozgryzać ani kruszyć

Aby nie doszło do uszkodzenia systemu kontrolowanego uwalniania substancji czynnej z tabletek o przedłużonym uwalnianiu, należy połykać je w całości, nie wolno ich łamać, rozgryzać ani kruszyć. Przyjmowanie połamanych, rozgryzionych lub rozkruszonych tabletek o przedłużonym uwalnianiu prowadzi do szybkiego uwalniania i wchłonięcia potencjalnie śmiertelnej dawki oksykodonu (patrz punkt 4.9).

### Alkohol

Jednoczesne spożywanie alkoholu i oksykodonu chlorowodoru w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu może nasilić działania niepożądane oksykodonu chlorowodoru, dlatego należy unikać ich jednoczesnego przyjmowania.

### Reltebon zawiera laktozę

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

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

Podczas jednoczesnego stosowania innych leków zaburzających OUN, takich jak inne opioidy, leki uspokajające, nasenne, przeciwdepresyjne, przeciwpsychotyczne, znieczulające, zwiotczające mięśnie, antyhistaminowe i przeciwwymiotne, może nastąpić nasilenie działania hamującego na ośrodkowy układ nerwowy. Inhibitory monoaminoooksydazy (MAO) znane są z interakcji z opioidowymi przeciwbólowymi produktami leczniczymi. Inhibitory MAO powodują pobudzenie lub hamowanie centralnego układu nerwowego z przełomami nadciśnienia lub niedociśnienia (patrz punkt 4.4). Należy zachować ostrożność podając oksykodon pacjentom stosującym inhibitory MAO aktualnie lub w okresie ostatnich dwóch tygodni (patrz punkt 4.4).

Alkohol może nasilać działanie farmakodynamiczne oksykodonu, dlatego należy unikać ich jednoczesnego stosowania.

Produkty przeciwcholinergiczne (np. produkty przeciwpsychotyczne, przeciwhistaminowe, przeciwwymiotne, leki przeciw parkinsonizmowi) mogą nasilać niepożądane przeciwcholinergiczne działanie oksykodonu (takie jak zaparcie, suchość w jamie ustnej lub zaburzenia oddawania moczu).

Cymetydyna może hamować metabolizm oksykodonu.

Oksykodon jest metabolizowany głównie przez izoenzym CYP3A4 ze współudziałem CYP2D6. Aktywności tych szlaków metabolicznych mogą być hamowane lub indukowane przez różne jednocześnie stosowane leki i składniki diety.

Inhibitory CYP3A4, takie jak antybiotyki makrolidowe (np. klarytromycyna, erytromycyna, telitromycyna), azolowe leki przeciwgrzybiczne (np. ketokonazol, worykonazol, itraconazol i pozakonazol), inhibitory proteazy (np. boceprewir, rytonawir, indynawir, nelfinawir i sakwinawir), cymetydyna i sok grejpfutowy mogą powodować zmniejszenie klirensu oksykodonu, co może prowadzić z kolei do wzrostu stężenia oksykodonu w osoczu. Dlatego też właściwym może okazać się odpowiednie dostosowanie dawki.

Kilka specyficznych przykładów przedstawiono poniżej:

- Itrakonazol, silny inhibitor CYP3A4, podawany doustnie w dawce 200 mg przez 5 dni, powoduje zwiększenie AUC doustnie przyjętego oksykodonu. Średnio, wartości AUC były około 2,4-rza większe (zakres od 1,5 do 3,4).
- Worykonazol, inhibitor CYP3A4, podawany w dawce 200 mg dwa razy na dobę, przez 4 dni (2 pierwsze dawki wynosiły 400 mg), powoduje zwiększenie AUC doustnie przyjętego oksykodonu. Średnio, wartości AUC były około 3,6-rza większe (zakres od 2,7 do 5,6).
- Telitromycyna, inhibitor CYP3A4, podawany doustnie w dawce 800 mg przez 4 dni, powoduje zwiększenie AUC doustnie przyjętego oksykodonu. Średnio, wartości AUC były około 1,8-rza większe (zakres od 1,3 do 2,3).
- Sok grejpfutowy, inhibitor CYP3A4, spożywany w ilości 200 ml 3 razy na dobę przez 5 dni, powoduje zwiększenie AUC doustnie przyjętego oksykodonu. Średnio, wartości AUC były około 1,7-rza większe (zakres od 1,1 do 2,1).

Induktory CYP3A4, takie jak ryfampicyna, karbamazepina, fenytoina czy ziele dziurawca, mogą indukować metabolizm oksykodonu, powodując zwiększenie jego klirensu, a tym samym zmniejszenie jego stężenia w osoczu. Dawka oksykodonu może wymagać odpowiedniego dostosowania.

Kilka specyficznych przykładów przedstawiono poniżej:

- Ziele dziurawca, induktor CYP3A4, podawany w dawce 300 mg trzy razy na dobę, przez 15 dni, powoduje zmniejszenie AUC doustnie przyjętego oksykodonu. Średnio, wartości AUC były o około 50% mniejsze (zakres od 37 do 57%).

- Ryfampicyna, induktor CYP3A4, podawany w dawce 600 mg raz na dobę, przez 7 dni, powoduje zmniejszenie AUC doustnie przyjętego oksykodonu. Średnio, wartości AUC były o około 86% mniejsze.

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

Wpływ innych odpowiednich inhibitorów izoenzymu na metabolizm oksykodonu nie jest znany. Należy wziąć pod uwagę potencjalne interakcje.

Klinicznie istotne zmiany w INR (Międzynarodowy Współczynnik Znormalizowany) w obu kierunkach obserwowano u pacjentów w sytuacji, gdy antykoagulanty kumaryny były podawane jednocześnie z oksykodonu chlorowodorkiem.

Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ oksykodonu na metabolizm innych substancji czynnych metabolizowanych z udziałem CYP.

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

O ile to możliwe, należy unikać stosowania tego produktu leczniczego u pacjentek w ciąży lub karmiących piersią.

##### Ciąża

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania oksykodonu przez kobiety w ciąży. Noworodki, których matki otrzymywały opioidy przez ostatnie 3-4 tygodnie przed porodem, powinny być obserwowane pod kątem wystąpienia depresji oddechowej. Objawy odstawienne mogą wystąpić u noworodków, których matki poddawane były leczeniu oksykodonem.

##### Karmienie piersią

Oksykodon może być wydzielany do mleka matki i może powodować depresję oddechową u noworodków. Nie należy stosować oksykodonu u kobiet karmiących piersią.

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

Oksykodon może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas ustalonej terapii, całkowity zakaz prowadzenia pojazdów nie jest konieczny. Lekarz prowadzący powinien ocenić indywidualne przypadki.

#### 4.8 Działania niepożądane

Oksykodon może powodować zaburzenia oddychania, zwężenie źrenic, skurcz oskrzeli i skurcz mięśni gładkich oraz zmniejszyć odruch kaszlowy.

Działania niepożądane, które zostały uznane za co najmniej możliwie związane z leczeniem zostały wymienione w poniższej tabeli, są sklasyfikowane według układów i narządów oraz częstości występowania.

System układów i narządów	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)	Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)



Zaburzenia krwi i układu chłonnego				limfadenopatia	
Zaburzenia układu chłonnego			nadwrażliwość		reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia układu endokrynologicznego			zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego		
Metabolizm i zaburzenia odżywiania		zmniejszony apetyt	odwodnienie		
Zaburzenia psychiatryczne		niepokój, stan splątania, depresja, bezsenność, nerwowość, nieprawidłowe myślenie, amnezja, pojedyncze przypadki zaburzenia mowy	pobudzenie, chwiejność emocjonalna, euforia, omamy, zmniejszenie libido, uzależnienie od leków (patrz punkt 4.4), depersonalizacja, zmiana smaku, zaburzenia widzenia, nadwrażliwość na dźwięki		agresja
Zaburzenia układu nerwowego	senność, zawroty głowy, ból głowy	astenia, drżenie	amnezja, drgawki, hipertonia, zarówno zwiększenie i zmniejszenie napięcia mięśni, mimowolne skurcze mięśni, niedoczulica, zaburzenia koordynacji, złe samopoczucie, zaburzenia mowy, omdlenie, parestezja, zaburzenia smaku		nadmierne odczuwanie bólu (hiperalgezja)
Zaburzenia oka			zaburzenia widzenia, zaburzenia łzawienia, zwężenie źrenic		
Zaburzenia ucha i błędnika			zawroty głowy pochodzenia błędnikowego		
Zaburzenia serca			tachykardia nadkomorowa, kołatanie serca (związane z zespołem odstawienia)		
Zaburzenia			rozszerzenie	niedociśnienie,	

naczyniowe			naczyń	niedociśnienie ortostatyczne	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		duszność, skurcz oskrzeli	nasilony kaszel, zapalenie gardła, zapalenie błony śluzowej nosa, zmiany głosu, depresja oddechowa		
Zaburzenia żołądka i jelit	zaparcia, nudności, wymioty	suchość w jamie ustnej, któremu rzadko towarzyszy pragnienie, zaburzenia przewodzenia pokarmowego, takie jak: ból brzucha, biegunka, niestrawność, utrata apetytu	owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie dziąseł, zapalenie jamy ustnej, wzdęcia, zaburzenia połykania, odbijanie, niedrożność jelit	krwawienie dziąseł, zwiększenie apetytu, smoliste stolce, przebarwienia zębów	próchnica
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych		cholestaza, kolka żółciowa
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	świąd	wykwity skórne, w tym wysypka, w rzadkich przypadkach zwiększona nadwrażliwość na światło, w pojedynczych przypadkach pokrzywka lub złuszczone zapalenie skóry, nadmierne pocenie się	suchość skóry	opryszczka zwykła, pokrzywka	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		zaburzenia oddawania moczu (zwiększone parcie na mocz)	zatrzymanie moczu	krwiomocz	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			osłabiony popęd płciowy, zaburzenia erekcji		brak miesiączki
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		pocenie się, stany osłabienia	przypadkowe urazy, ból (np. ból w klatce piersiowej), obrzęk, migrena, uzależnienie	zmiany w masie ciała (zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała), zapalenie tkanki	

			fizyczne z objawami odstawiennymi, tolerancja na lek, dreszcze, złe samopoczucie, obrzęk obwodowy, pragnienie	łącznej podskórnej (cellulitis)	
--	--	--	---	---------------------------------	--

Może rozwinąć się tolerancja i uzależnienie.

#### 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.

#### **4.9 Przedawkowanie**

##### Objawy przedawkowania

Zwężenie źrenic, depresja oddechowa, senność, zmniejszenie napięcia mięśni szkieletowych i spadek ciśnienia krwi. W ciężkich przypadkach może wystąpić zapaść krążeniowa, otępienie, śpiączka, bradykardia, niekardiologiczny obrzęk płuc, niedociśnienie i zgon; nadużywanie dużych dawek silnych opioidów, takich jak oksykodon, może spowodować zgon.

##### Leczenie przedawkowania

W pierwszej kolejności należy udrożnić drogi oddechowe oraz rozpocząć wspomaganą lub kontrolowaną wentylację.

W przypadku przedawkowania może być wskazane podanie dożylnie antagonisty opioidów (np. 0,4-2 mg naloksonu podanego dożylnie). Podawanie pojedynczych dawek musi być powtarzane w zależności od sytuacji klinicznej w odstępach 2-3 minut. Możliwe jest podanie poprzez wlew dożylny 2 mg naloksonu w 500 ml izotonicznego roztworu soli lub 5% roztworu glukozy (co odpowiada 0,004 mg naloksonu/ml). Szybkość wlewu powinna być dostosowana do poprzedniej dawki w bolusie i odpowiedzi pacjenta.

Należy rozważyć płukanie żołądka. Można również wziąć pod uwagę podanie węgla aktywowanego (50 g dla dorosłych, 10-15 g dla dzieci) w ciągu 1 godziny od momentu przedawkowania produktu leczniczego, zapewniając drożność dróg oddechowych. Uzasadnione może być stwierdzenie, że w przypadku produktu leczniczego w postaci o przedłużonym uwalnianiu późne podanie węgla aktywowanego może być skuteczne, jednak nie ma na to dowodów.

W celu przyspieszenia pasażu można zastosować odpowiedni środek przeczyszczający (np. roztwór glikolu polietylenowego [ang. polyethylene glycol – PEG]).

Jeśli konieczne, należy podjąć działania podtrzymujące (sztuczne oddychanie, podawanie tlenu, podanie środków zwężających naczynia i leczenie płynami dożylnymi) w leczeniu towarzyszącego wstrząsu krążeniowego. W razie zatrzymania akcji serca lub arytmii serca, może być wskazany masaż serca lub defibrylacja. Jeśli konieczne, należy zastosować wentylację wspomaganą jak również utrzymanie równowagi wodnej i elektrolitowej.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

## 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Naturalne alkaloidy opium. Kod ATC: N02A A05

Oksykodon wykazuje powinowactwo do receptorów opioidowych kappa, mi i delta w mózgu i rdzeniu kręgowym. Działa na te receptory jako agonista opioidowy bez działania antagonistycznego. Działanie terapeutyczne polega głównie na znieczuleniu i uspokojeniu. W porównaniu z oksykodonom w postaci tabletek o szybkim uwalnianiu, podawanym w monoterapii lub w połączeniu z innymi substancjami, tabletki o przedłużonym uwalnianiu zapewniają usunięcie bólu na wyraźnie dłuższy okres bez zwiększonej częstości występowania działań niepożądanych.

### Układ hormonalny

Opioidy mogą mieć wpływ na oś podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczową oraz oś podwzgórzowo-przysadkowo-gonadową. Niektóre ze zmian, jakie można zaobserwować to m.in. zwiększenie stężenia prolaktyny, a także zmniejszenie stężenia kortyzolu i testosteronu w osoczu. Takie zmiany hormonalne mogą przejawiać się wystąpieniem objawów klinicznych.

### Inne efekty farmakologiczne

Badania *in-vitro* oraz badania na zwierzętach wskazują na różne skutki stosowania naturalnych opioidów, takich jak morfina, na elementy układu odpornościowego i znaczenie kliniczne tych wyników nie jest znane. Działanie oksykodonu, który jest opioidem półsyntetycznym, na układ odpornościowy jest podobne do działania morfiny i nie zostało do końca poznane.

### Badania kliniczne

Wykazano skuteczność stosowania oksykodonu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu bólu nowotworowego, bólów pooperacyjnych oraz ciężkich bólów pochodzenia nienowotworowego takich jak ból towarzyszący neuropatii cukrzycowej, nerwoból poopryszczkowy, bóle pleców i bóle występujące przy chorobie zwyrodnieniowej stawów. W ostatnim z wymienionych schorzeń leczenie kontynuowano przez okres do 18 miesięcy i okazało się ono skuteczne u wielu chorych, w przypadku których stosowanie tylko niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) nie przynosiło oczekiwanej ulgi. Skuteczność stosowania oksykodonu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu bólu neuropatycznego została potwierdzona w trzech kontrolowanych placebo badaniach klinicznych.

U pacjentów cierpiących z powodu przewlekłego bólu pochodzenia nienowotworowego wykazano utrzymanie analgezji z zachowaniem stałej dawki przez okres do 3 lat.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Biodostępność względna oksykodonu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu jest porównywalna do biodostępności oksykodonu w postaci o szybkim uwalnianiu z maksymalnym stężeniem w osoczu osiąganym po około 3 godzinach dla tabletek o przedłużonym uwalnianiu i 1 do 1,5 godziny dla postaci o szybkim uwalnianiu. Największe stężenie w osoczu i wahania w stężeniach oksykodonu z postaci o przedłużonym uwalnianiu i szybkim uwalnianiu są porównywalne, jeśli podawane są w takich samych dawkach dobowych co 12 i co 6 godzin, odpowiednio.

Przyjmowanie tabletek po posiłku bogatym w tłuszcze nie ma wpływu na maksymalne stężenie oksykodonu lub stopień jego wchłaniania.

Tabletki nie wolno kruszyć, dzielić ani rozgryzać, ponieważ prowadzi to do szybkiego uwalniania oksykodonu i wchłonięcia potencjalnie śmiertelnej dawki oksykodonu z powodu zniszczenia właściwości przedłużonego uwalniania.

### Dystrybucja

Całkowita biodostępność oksykodonu odpowiada w około dwóch trzecich pozajelitowemu podaniu. W stanie równowagi dynamicznej objętość dystrybucji oksykodonu wynosi 2,6 l/kg; wiązanie z białkami osocza wynosi 38-45%; okres półtrwania wynosi od 4 do 6 godzin, a klirens w osoczu wynosi 0,8 l/min.

### Metabolizm

Oksykodon jest metabolizowany w jelitach i wątrobie do noroksykodonu i oksymorfonu oraz do kilku pochodnych glukuronidu. W tworzeniu, odpowiednio, noroksykodonu i oksymorfonu biorą prawdopodobnie udział izoenzymy CYP3A i CYP2D6. Oksymorfon wykazuje działanie przeciwbólowe, ale obecny jest w osoczu w małych stężeniach i nie jest uznawany za substancję mającą wpływ na działanie farmakologiczne oksykodonu.

### Eliminacja

Oksykodon i jego metabolity wydalane są z moczem i kałem. Oksykodon przekracza barierę łożyskową i przenika do mleka ludzkiego.

### Liniiowość lub nieliniiowość

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu są biorównoważne w dawce proporcjonalnej w odniesieniu do substancji czynnej jak również wskaźnika wchłaniania.

### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu (AUC), u pacjentów w podeszłym wieku, jest o 15% większe niż u młodych pacjentów.

### *Płeć*

Średnie stężenie oksykodonu w osoczu jest o 25% wyższe u kobiet niż u mężczyzn uwzględniając wskaźnik skorygowanej masy ciała. Przyczyna tej różnicy nie jest znana.

### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Pacjenci z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek wykazali odpowiednio o 1,1-, 1,4- i 1,7- razy zwiększone stężenia w osoczu w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Wartości AUC zwiększyły się średnio odpowiednio o 1,5-, 1,7- i 2,3- razy w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Okres półtrwania w fazie eliminacji dla oksykodonu wydłużył się odpowiednio o 1,5-, 1,2- i 1,4- razy w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek.

### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

Pacjenci z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby wykazali odpowiednio o 1,2-, 2- i 1,9- razy zwiększone stężenia w osoczu w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Wartości AUC zwiększyły się średnio odpowiednio o 1,4-, 3,2- i 3,2- razy w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Okres półtrwania w fazie eliminacji dla oksykodonu wydłużył się odpowiednio o 1,1-, 1,8- i 1,8- razy w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

### Teratogenność

Oksykodon nie wpływa na płodność i wczesny rozwój zarodka u szczurów płci męskiej i żeńskiej w dawce do 8 mg/kg masy ciała i nie wywołuje wad rozwojowych u szczurów w dawce do 8 mg/kg i królików w dawkach 125 mg/kg masy ciała. Jednak u królików, gdy ocenie poddano pojedyncze płody stwierdzono statystycznie istotne, zależne od dawki zwiększenie częstości wad rozwojowych (zwiększenie częstości występowania 27 kręgów przedkrzyżowych oraz dodatkowych par żeber). W trakcie oceny miotów stwierdzono u zarodków zwiększenie liczby kręgów przedkrzyżowych do 27 tylko w grupie

zwierząt otrzymujących oksykodon w dawce 125 mg/kg, była to również dawka wywołująca ciężką farmakotoksyczność u ciężarnych zwierząt. W badaniach nad przed- i poporodowym rozwojem szczurów w pokoleniu F1 zaobserwowano zmniejszenie masy ciała o 6 mg/kg/dobę, w porównaniu do masy ciała w grupie kontrolnej w dawkach, które powodowały zmniejszenie masy ciała matek oraz ilość spożywanej żywności (NOAEL 2 mg/kg masy ciała). Nie zaobserwowano wpływu na parametry rozwoju fizycznego, ruchowego oraz rozwoju zmysłów, jak również na wskaźniki behawioralne i reprodukcyjne. W badaniach nad około- i poporodowym rozwojem szczurów zaobserwowano spadek masy ciała oraz ilość spożywanej żywności przez matki po podaniu dawki  $\geq 2$  mg/kg/dobę, w porównaniu do grupy kontrolnej. Masa ciała w pokoleniu F1 była mniejsza u szczurów pochodzących od matek z grupy otrzymującej 6 mg/kg/dobę. Nie stwierdzono żadnego wpływu na parametry rozwoju fizycznego, ruchowego oraz rozwoju zmysłów, jak również na wskaźniki behawioralne i reprodukcyjne potomstwa F1 (NOEL dla potomstwa F1 2 mg/kg/dobę na podstawie masy ciała, efekt widoczny przy dawce 6 mg/kg/dobę). Nie wykazano wpływu na pokolenie F2 w żadnym z przeprowadzonych badań po zastosowaniu różnych dawek.

#### Rakotwórczość

Nie przeprowadzano długoterminowych badań dotyczących rakotwórczości.

#### Mutagenność

Wyniki badań *in-vitro* i *in-vivo* wykazują, iż ryzyko genotoksycznego działania oksykodonu na ludzi jest minimalne lub nie występuje ze względu na ogólnoustrojowe stężenie oksykodonu osiągnęte po podaniu dawki terapeutycznej.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna

Hypromeloza

Powidon K 30

Kwas stearynowy

Magnezu stearynian

Krzemionka koloidalna bezwodna

#### Otoczka tabletki

5 mg:

Alkohol poliwinylowy

Tytanu dwutlenek (E171)

Makrogol 3350

Talk

Indygotyna, lak aluminiowy (E132)

Żelaza tlenek żółty (E172)

10 mg:

Tytanu dwutlenek (E171)

Hypromeloza

Makrogol 400

Polisorbat 80

15 mg:

Alkohol poliwinylowy

Tytanu dwutlenek (E171)  
Makrogol 3350  
Talk  
Żelaza tlenek czarny (E172)  
Żelaza tlenek żółty (E172)

20 mg:  
Alkohol poliwinylowy  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Makrogol 3350  
Talk  
Żelaza tlenek czerwony (E172)

30 mg:  
Alkohol poliwinylowy  
Makrogol 3350  
Talk  
Żelaza tlenek czerwony (E172)  
Żelaza tlenek czarny (E172)  
Indygotyna, lak aluminiowy (E132)

40 mg:  
Alkohol poliwinylowy  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Makrogol 3350  
Talk  
Żelaza tlenek żółty (E172)

60 mg:  
Alkohol poliwinylowy  
Makrogol 3350  
Talk  
Żelaza tlenek czerwony (E172)  
Koszenila (E120)  
Żelaza tlenek czarny (E172)

80 mg:  
Alkohol poliwinylowy  
Makrogol 3350  
Talk  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Indygotyna, lak aluminiowy (E132)  
Żelaza tlenek żółty (E172)

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

2 lata.

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

*Blistry:*

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

*Pojemniki HDPE:*

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry (PVC/PVdC/Al/PET/papier) z zabezpieczeniem przed otwarciem przez dzieci.

Wielkości opakowań:

5 mg: 1, 20, 28, 30, 50, 56, 60 i 100 tabletek o przedłużonym uwalnianiu

10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg: 1, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98 i 100 tabletek o przedłużonym uwalnianiu

15 mg: 1, 20, 28, 30, 56, 98 i 100 tabletek o przedłużonym uwalnianiu

30 mg, 60 mg: 1, 20, 28, 30, 50, 56, 98 i 100 tabletek o przedłużonym uwalnianiu

Blistry (PVC/Al) w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań:

5 mg: 1, 20, 28, 30, 50, 56, 60 i 100 tabletek o przedłużonym uwalnianiu

10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg: 1, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98 i 100 tabletek o przedłużonym uwalnianiu

15 mg: 1, 20, 28, 30, 56, 98 i 100 tabletek o przedłużonym uwalnianiu

30 mg, 60 mg: 1, 20, 28, 30, 50, 56, 98 i 100 tabletek o przedłużonym uwalnianiu

Białe, okrągłe pojemniki HDPE z wieczkiem z LDPE.

Wielkości opakowań: 98 i 100 tabletek o przedłużonym uwalnianiu

Białe, okrągłe pojemniki HDPE z zabezpieczeniem przed otwarciem przez dzieci z wieczkiem z LDPE

Wielkości opakowań: 98 i 100 tabletek o przedłużonym uwalnianiu

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

*Instrukcja stosowania blisterów z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci:*

1. Nie wyciskać tabletki bezpośrednio z gniazda tabletki.
2. Oddzielić jedną komórkę z blistra za pomocą perforacji.
3. Ostrożnie odkleić folię, żeby otworzyć gniazdo tabletki.

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

Actavis Group PTC ehf.  
Reykjavíkurvegi 76-78  
220 Hafnarfjörður  
Islandia

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**



5 mg: 21980  
10 mg: 21981  
15 mg: 21982  
20 mg: 21983  
30 mg: 21984  
40 mg: 21985  
60 mg: 21986  
80 mg: 21987

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 07 lipiec 2014

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

16.07.2014