CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Oxycodone Kalceks, 10 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań/do infuzji
Oxycodone Kalceks, 50 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań/do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Oxycodone Kalceks ***10 mg/ml***:
Jedna ampułka o pojemności 1 ml zawiera 10 mg oksykodonu chlorowodorku (co odpowiada 9 mg oksykodonu).
Jedna ampułka o pojemności 2 ml zawiera 20 mg oksykodonu chlorowodorku (co odpowiada 18 mg oksykodonu).

Oxycodone Kalceks ***50 mg/ml***:
Jedna ampułka o pojemności 1 ml zawiera 50 mg oksykodonu chlorowodorku (co odpowiada 45 mg oksykodonu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań/do infuzji (płyn do wstrzykiwań/do infuzji).
Klarowny, bezbarwny roztwór, wolny od widocznych cząstek.
pH 4.5-5.5.
Osmolalność wynosi około 285 mOsmol/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Do leczenia bólu o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u pacjentów chorych na nowotwory oraz w leczeniu bólu pooperacyjnego.
Do leczenia silnego bólu wymagającego użycia silnego opioidu.
Oxycodone Kalceks jest wskazany do stosowania tylko u dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkowanie należy dostosować do nasilenia bólu, ogólnego stanu pacjenta oraz stosowanych poprzednio i obecnie leków.

Dorośli w wieku powyżej 18 lat
Zalecane są następujące dawki początkowe. Stopniowe zwiększenie dawki może być konieczne, jeśli działanie przeciwbólowe jest niedostateczne lub gdy natężenie bólu wzrasta.

Dożylnie, *iv.* (bolus): Produkt leczniczy należy rozcieńczyć do 1 mg/ml w 9 mg/ml (0,9%) roztworze chlorku sodu, w 50 mg/ml (5%) roztworze dekstrozy lub w wodzie do wstrzykiwań. Zaleca się podawanie w powolnym wstrzyknięciu(bolus) dawki 1-10 mg oksykodonu chlorowodorku przez 1-2 minuty.
Dawki nie powinny być podawane częściej niż co 4 godziny.

Dożylnie, *iv.* (infuzja): Produkt leczniczy należy rozcieńczyć do 1 mg/ml w 9 mg/ml (0,9%) roztworze chlorku sodu, w 50 mg/ml (5%) roztworze dekstrozy lub w wodzie do wstrzykiwań. Zalecana dawka początkowa wynosi 2 mg na godzinę.

Dożylnie, *iv.* (PCA): Produkt leczniczy należy rozcieńczyć do 1 mg/ml w 9 mg/ml (0,9%) roztworze chlorku sodu, w 50 mg/ml (5%) roztworze dekstrozy lub w wodzie do wstrzykiwań. Dawka 0,03 mg/kg mc., podawana w powolnym wstrzyknięciu (bolus), z czasem refrakcji minimum 5 minut. (PCA - ang. patient controlled analgesia, znieczulenie kontrolowane przez pacjenta).

Podskórnie, *sc.* (bolus): Stosować stężenie 10 mg/ml. Oxycodone Kalceks 50 mg/ml należy rozcieńczyć 9 mg/ml (0,9%) roztworze chlorku sodu, w 50 mg/ml (5%) roztworze dekstrozy lub w wodzie do wstrzykiwań. Zalecana dawka początkowa to 5 mg, dawkę można powtarzać w odstępach co 4 godziny.

Podskórnie, *sc.* (infuzja): W razie potrzeby produkt leczniczy należy rozcieńczyć w 9 mg/ml (0,9%) roztworze chlorku sodu, w 50 mg/ml (5%) roztworze dekstrozy lub w wodzie do wstrzykiwań. Dawka początkowa wynosi 7,5 mg/dobę i jest zalecana u pacjentów nieleczonych wcześniej opioidami. Dawkę należy stopniowo zwiększać zależnie od objawów.
Pacjenci z nowotworami, u których doszło do zamiany oksykodonu doustnego na oksykodon pozajelitowy mogą wymagać znacznie silniejszej dawki (patrz poniżej).

Zmiana z postaci doustnej na postać parenteralną oksykodonu:
Do ustalenia dawki można zastosować następujący przelicznik: 2 mg oksykodonu w postaci doustnej odpowiada 1 mg oksykodonu w postaci parenteralnej. Należy podkreślić, że jest to orientacyjna wymagana dawka. Z powodu różnic między pacjentami odpowiednią dawkę należy dobierać indywidualnie. Należy dokładnie monitorować pacjenta do uzyskania stabilnego stanu po zmianie postaci opioidu.

Zmiana postaci dożylnej morfiny na postać dożylną oksykodonu:
U pacjentów, którzy otrzymywali morfinę w postaci dożylnej przed podaniem dożylnie oksykodonu dzienna dawka powinna być wyznaczona na podstawie współczynnika równoważności 1:1. Należy podkreślić, że jest to wskazówka dotycząca wymaganej dawki. Z powodu różnic między pacjentami odpowiednią dawkę należy dobierać indywidualnie. Należy dokładnie monitorować pacjenta do uzyskania stabilnego stanu po zmianie postaci opioidu.

Pacjenci w podeszłym wieku
U osób w podeszłym wieku leczenie należy prowadzić z zachowaniem ostrożności. Należy podać najmniejszą dawkę i ostrożnie ją zwiększać w celu opanowania bólu.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i wątroby:
W tej grupie pacjentów dawki początkowej należy ustalić ostrożnie na zachowawczych założeniach. Zalecana początkowa dawka dla osób dorosłych powinna zostać zmniejszona o 50% (na przykład całkowita dawka dobowa 10 mg doustnie u pacjentów wcześniej nieleczonych opioidami), następnie należy oszacować indywidualnie dawkę skuteczną u danego pacjenta, dostosowując ją do sytuacji klinicznej pacjenta (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież
Brak danych dotyczących stosowania oksykodonu w postaci do wstrzykiwań u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

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

Cele leczenia i jego zakończenie

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Oxycodone Kalceks 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 wcelu 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:
Oksykodonu nie należy stosować dłużej niż to konieczne.

Sposób podawania
Podskórne wstrzyknięcie lub infuzja.
Dożylne wstrzyknięcie lub infuzja.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na oksykodonu chlorowodorek lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
Oksykodonu nie wolno stosować w żadnej sytuacji, w której stosowanie opioidów jest przeciwwskazane:
- wrażliwośc na morfinę lub inne opioidy;
- ciężka depresja oddechowa i hipoksja;
- ciężka przewlekła obturacyjna choroba płuc;
- serce płucne;
- ciężka astma oskrzelowa;
- podwyższony poziom dwutlenku węgla we krwi;
- niedrożność porażenna jelit;
- zespół ostrego brzucha;
- przewlekłe zaparcia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Ryzyko związane z równoczesnym stosowaniem leków uspokajających, takich jak benzodiazepiny lub pokrewne leki
Jednoczesne stosowanie benzodiazepin i opioidów może powodować sedację, depresję oddechową, śpiączkę i śmierć. Z tego względu jednoczesne przepisywanie leków uspokajających, takich jak benzodiazepiny lub leki z opioidami, powinno być zarezerwowane dla pacjentów, u których alternatywne opcje leczenia nie są możliwe. Jeśli zostanie podjęta decyzja o przepisaniu benzodiazepin jednocześnie z opioidami, należy zastosować najmniejszą skuteczną dawkę, a czas trwania leczenia powinien być jak najkrótszy (patrz również ogólne zalecenie dotyczące dawkowania w punkcie 4.2). Pacjentów należy ściśle obserwować w celu wykrycia objawów depresji oddechowej i sedacji. W związku z tym zdecydowanie zaleca się poinformowanie pacjentów i ich otoczenia, aby byli świadomi możliwości wystąpienia tych objawów (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia żołądka i jelit
Produkt leczniczy Oxycodone Kalceks nie powinien być stosowany, gdy istnieje ryzyko niedrożności porażennej jelit. W razie podejrzenia lub wystąpienia niedrożności porażennej jelit podczas stosowania produktu leczniczego Oxycodone Kalceks leczenie należy niezwłocznie przerwać.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych
Oksykodon może powodować dysfunkcję oraz skurcz zwieracza Oddiego, w ten sposób 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.

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

Podobnie jak w przypadku wszystkich opioidów, produkty lecznicze zawierające oksykodon należy stosować ostrożnie po zabiegach chirurgicznych w obrębie jamy brzusznej, ponieważ opioidy spowalniają perystaltykę jelit i nie należy stosować ich dopóki prawidłowa czynność jelit nie zostanie potwierdzona przez lekarza.

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

Jeśli terapię opioidami uzna się za wskazaną u danego pacjenta, wówczas głównym celem leczenia nie jest stosowanie jak najmniejszej dawki opioidu, ale takiej dawki, która zapewnia odpowiednie uśmierzenie bólu i jak najmniejsze działania niepożądane.

Układ endokrynologiczny
Opioidy mogą wpływać na oś przysadka-podwzgórze-nadnercza lub gonady. Niektóre zmiany, które można zaobserwować, obejmują zwiększenie stężenia prolaktyny w surowicy i zmniejszenie stężenia kortyzolu i testosteronu w osoczu. Te zmiany hormonalne mogą powodować objawy kliniczne.

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.

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 Kalceks 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 Kalceks 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 Kalceks 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.

Tolerancja
Przewlekłe stosowanie produktu leczniczego może spowodować rozwój tolerancji oksykodonu, w wyniku której pacjent może wymagać coraz większych dawek w celu kontroli bólu. Dłuższe stosowanie tego produktu leczniczego może prowadzić do uzależnienia fizycznego, a po nagłym przerwaniu leczenia może wystąpić zespół odstawienny.

Zespół odstawienny
Jeśli pacjent nie wymaga dalszego leczenia oksykodonem, zalecane może być stopniowe zmniejszenie dawki, aby nie dopuścić do wystąpienia objawów odstawiennych. Abstynencja opioidowa lub zespół odstawienny charakteryzuje się wystąpieniem wszystkich lub niektórych z następujących objawów: niepokój, łzawienie, wodnisty wyciek z nosa, ziewanie, potliwość, dreszcze, bóle mięśni, rozszerzenie źrenic i kołatanie serca. Mogą również wystąpić inne objawy, m.in. drażliwość, stany lękowe, bóle pleców, bóle stawów, osłabienie, skurcze w jamie brzusznej, bezsenność, nudności, utrata apetytu, wymioty, biegunka, podwyższone ciśnienie krwi, zwiększona częstotliwość oddechów lub tętna.

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

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

Alkohol
Jednoczesne stosowanie alkoholu i produktu leczniczego Oxycodone Kalceks może nasilić działania niepożądane Oxycodone Kalceks; należy unikać ich jednoczesnego stosowania.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na 1 ml, jest uznawany za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie leków uspokajających, takich jak benzodiazepiny lub podobne leki, takie jak opioidy, zwiększa ryzyko sedacji, depresji oddechowej, śpiączki i śmierci ze względu na możliwe wystąpienie depresji OUN. Dawkowanie i czas jednoczesnego stosowania powinny być ograniczone (patrz pukt 4.4).
Podczas jednoczesnego stosowania z lekami działającymi na OUN, takimi jak leki trankwilizujące, znieczulające, nasenne, przeciwdepresyjne, niebenzodiazepinowe leki uspokajające, pochodne fenotiazyny, leki neuroleptyczne, alkohol, inne opioidy, leki zwiotczające mięśnie i leki hipotensyjne, może wystąpić nasilenie hamującego działania na OUN.

Jednoczesne stosowanie oksykodonu z lekami przeciwcholinergicznymi lub lekami o działaniu antycholinergicznym (np. trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi, lekami antyhistaminowymi, lekami antypsychotycznymi, środkami zwiotczającymi mięśnie, lekami przeciwko chorobie Parkinsona) może powodować zwiększenie antycholinergicznych działań niepożądanych. Oksykodon należy stosować ostrożnie, a u pacjentów stosujących te leki może być konieczne zmniejszenie dawki.

Wiadomo, że inhibitory MAO wchodzą w interakcje z narkotycznymi środkami przeciwbólowymi. Inhibitory MAO powodują pobudzenie lub depresję OUN związane z przełomem nadciśnieniowym

lub hipotensyjnym (patrz punkt 4.4). Oksykodon należy stosować ostrożnie u pacjentów stosujących inhibitory MAO lub u pacjentów, którzy stosowali inhibitory MAO w ciągu ostatnich dwóch tygodni (patrz punkt 4.4).

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

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

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

Inhibitory CYP3A4, takie jak antybiotyki makrolidowe (np. klarytromycyna, erytromycyna i telitromycyna), azolowe leki przeciwgrzybicze (np. ketokonazol, worykonazol, itrakonazol i pozakonazol), inhibitory proteazy (np. boceprewir, rytonawir, indynawir, nelfinawir i sakwinawir), cymetydyna i sok grejpfrutowy mogą powodować zmniejszenie klirensu oksykodonu, co może prowadzić do zwiększenia stężenia oksykodonu w osoczu. Wówczas konieczne może być dostosowanie dawki oksykodonu.

Poniżej podano niektóre konkretne przykłady:
- itrakonazol, silnie działający inhibitor CYP3A4, w dawce 200 mg doustnie przez pięć dni zwiększył wartość 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 wartość 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 wartość AUC doustnego oksykodonu. Średnio, wartość AUC była około 1,8 razy wyższa (zakres 1,3-2,3).
- sok grejpfrutowy, inhibitor CYP3A4, podawany w ilości 200 ml trzy razy na dobę przez pięć dni zwiększył wartości AUC doustnego oksykodonu. Średnio, wartość AUC była około 1,7 razy wyższa (zakres 1,1-2,1).

Induktory CYP3A4, takie jak ryfampicyna, karbamazepina, fenytoina i dziurawiec zwyczajny, mogą indukować metabolizm oksykodonu i powodować zwiększenie klirensu oksykodonu, co może prowadzić do zmniejszenia stężenia oksykodonu w osoczu. Z tego względu może być konieczne odpowiednie dostosowanie dawki oksykodonu.
Poniżej podano niektóre konkretne przykłady:
- dziurawiec zwyczajny, induktor CYP3A4, w dawce 300 mg trzy razy na dobę przez piętnaści dni zmniejszył wartości AUC doustnego oksykodonu. Średnio, wartość AUC była o około 50% niższa (zakres 37-57%).
- ryfampicyna, induktor CYP3A4, podawany w dawce 600 mg raz na dobę przez siedem dni zmniejszył wartości AUC doustnego oksykodonu. Średnio, wartość AUC była o około 86% niższa.

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

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, należy monitorować czy nie wystąpiu nich zahamowanie oddychania.
Objawy odstawienne mogą wystąpić u noworodków, których matki stosowały oksykodon.

Karmienie piersią
Oksykodon może przenikać do mleka kobiecego i może wywołać sedację oraz depresję oddechową u karmionego dziecka. Dlatego też matki karmiące piersią nie powinny go otrzymywać.

Płodność
Nie przeprowadzono badań wpływu na płodność ani skutków wewnątrzmacicznego narażenia na działanie produktu leczniczego w okresie pourodzeniowym.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Oksykodon może zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Oksykodon może w różnym stopniu wpływać na reakcje pacjentów, zależnie od dawki i indywidualnej podatności.
W takich przypadkach pacjenci nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane produktu leczniczego są typowe dla pełnych agonistów receptorów opioidowych. Może wystąpić tolerancja i uzależnienie (patrz punkt 4.4). Zaparciom można zapobiec, stosując odpowiedni środek przeczyszczający. Jeśli nudności lub wymioty są zbyt uciążliwe, oksykodon można stosować w skojarzeniu z lekiem przeciwwymiotnym.

W ocenie działań niepożądanych uwzględnia się następującą częstość ich występowania:

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
Bardzo rzadko	< 1/10 000
Częstość nieznana	Częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

Zaburzenia układu immunologicznego:
Niezbyt często: nadwrażliwość.
Częstość nieznana: reakcja anafilaktyczna, reakcja anafilaktoidalna.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:
Często: utrata apetytu.
Niezbyt często: odwodnienie.

Zaburzenia psychiczne:
Często: lęk, stan splątania, depresja, bezsenność, nerwowość, nieprawidłowe myślenie, koszmary senne.
Niezbyt często: pobudzenie, chwiejność emocjonalna, euforia, omamy, zmniejszone libido, uzależnienie od leków (patrz punkt 4.4), dezorientacja, zmiany nastroju, niepokój, zaburzenia nastroju.
Częstość nieznana: agresja.

Zaburzenia układu nerwowego:
Bardzo często: senność, ośrodkowe zawroty głowy, bóle głowy.
Często: drżenie, letarg, sedacja.
Niezbyt często: amnezja, drgawki, nadciśnienie, zaburzenia czucia, mimowolne skurcze mięśni, zaburzenia mowy, omdlenia, parestezje, zaburzenia smaku, hipotonia.
Częstość nieznana: hiperalgezja.

Zaburzenia oka:
Niezbyt często: zaburzenia widzenia, zwężenie źrenic.

Zaburzenia ucha i błędnika:
Niezbyt często: układowe zawroty głowy.

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

Zaburzenia naczyniowe:
Niezbyt często: rozszerzenie naczyń, zaczerwienienie twarzy.
Rzadko: hipotensja, hipotensja ortostatyczna.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:
Często: duszność, skurcz oskrzeli, osłabienie odruchu kaszlowego.
Niezbyt często: depresja oddechowa, czkawka.
Częstość nieznana: ośrodkowy bezdech senny (CSA, ang. central sleep apnoea).

Zaburzenia żołądka i jelit:
Bardzo często: zaparcia, nudności, wymioty.
Często: ból brzucha, biegunka, suchość w ustach, niestrawność.
Niezbyt często: dysfagia, wzdęcia, odbijanie, niedrożność jelit, zapalenie żołądka.
Częstość nieznana: próchnica zębów.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:
Niezbyt często: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, kolka żółciowa.
Częstość nieznana: cholestaza, dysfunkcja zwieracza Oddiego.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:
Bardzo często: świąd.
Często: wysypka, potliwość.
Niezbyt często: suchość skóry, złuszczające zapalenie skóry.
Rzadko: pokrzywka.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:
Niezbyt często: zatrzymanie moczu, skurcz moczowodu.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:
Niezbyt często: zaburzenia erekcji, hipogonadyzm.
Częstość nieznana: zanik miesiączki.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:
Często: astenia, zmęczenie.
Niezbyt często: zespół odstawienny, złe samopoczucie, obrzęk, obrzęki obwodowe, tolerancja leku, pragnienie, gorączka, dreszcze.
Częstość nieznana: zespół odstawienny u noworodków.

Uzależnienie od leku

Wielokrotne stosowanie produktu Oxycodone Kalceks 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 zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania
Ostre przedawkowanie oksykodonu może przejawiać się zwężeniem źrenic, depresją oddechową, hipotensją i omamami. W lżejszych przypadkach często występują nudności i wymioty. Po dożylnym wstrzyknięciu analgetyków opioidowych szczególnie często występuje niekardiogenny obrzęk płuc i rozpad mięśni prążkowanych. W cięższych przypadkach może wystąpić niewydolność krążenia i senność postępująca do osłupienia lub śpiączki, hipotonia, bradykardia, obrzęk płuc i zgon.
W związku z przedawkowaniem oksykodonu obserwowano przypadki toksycznej leukoencefalopatii.

Skutki przedawkowania nasila jednoczesne spożycie alkoholu lub innych środków psychotropowych.

Leczenie przedawkowania
Podstawowe znaczenie ma zapewnienie drożności dróg oddechowych i zastosowanie wentylacji wspomaganej lub kontrolowanej. Specyficznymi odtrutkami w przypadku wystąpienia objawów przedawkowania opioidów są czyści antagoniści receptorów opioidowych np. nalokson. W razie potrzeby należy stosować inne środki wspomagające.

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

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

Przy mniej ciężkich przedawkowaniach, należy podać dożylnie nalokson 0,2 mg, a następnie zwiększać o 0,1 mg co 2 minuty, jeśli to konieczne.

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

Naloksonu nie należy podawać przy braku klinicznie znaczącej depresji oddechowej lub krążenia, wynikającej z przedawkowania oksykodonu. Należy zachować ostrożność podczas podawania naloksonu osobom, u których stwierdzono lub podejrzewa się uzależnienie fizyczne od oksykodonu. W takich przypadkach gwałtowne lub całkowite odwrócenie działania opioidu może wywołać ból i ostry zespół odstawienny.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Naturalne alkaloidy opioidowe.
Kod ATC: N02AA05

Oksykodon jest czystym agonistą receptorów opioidowych, bez właściwości antagonistycznych. Wykazuje powinowactwo do receptorów opioidowych κ (kappa), μ (mi)i δ (delta) w mózgu i rdzeniu kręgowym. Działanie oksykodonu podobne jest do działania morfiny. Produkt leczniczy wykazuje głównie działanie przeciwbólowe, przeciwlękowe, przeciwkaszlowe i uspokajające.

Układ żołądkowo-jelitowy
Opioidy mogą zwiększyć siłę skurczu zwieracza Oddiego.

Układ endokrynologiczny
Patrz punkt 4.4.

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Badania farmakokinetyczne u zdrowych ochotników wykazały równoważną dostępność oksykodonu po podaniu dawki 5 mg oksykodonu drogą dożylną i podskórną, w postaci pojedynczego wstrzyknięcia (bolus)j lub ciągłej ośmiogodzinnej infuzji.
U kobiet stwierdza się średnio do 25% większe stężenia oksykodonu w osoczu niż u mężczyzn po uwzględnieniu różnic w masie ciała.

Dystrybucja
Po wchłonięciu oksykodon ulega ogólnoustrojowej dystrybucji. Lek w około 45% wiąże się z białkami osocza. Przenika on przez łożysko i może być obecny w mleku kobiecym.

Metabolizm i eliminacja
Jest metabolizowany w wątrobie do noroksykodonu, oksymorfonu i różnych związków sprzężonych z kwasem glukuronowym. Działanie analgetyczne metabolitów jest klinicznie nieistotne. Aktywny lek i jego metabolity są wydzielane zarówno z moczem, jak i kałem.

Szczególne grupy pacjentów

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

Zaburzenia czynności wątroby i nerek

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

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

W przeciwieństwie do preparatów zawierających morfinę, podawanie oksykodonu nie powoduje znaczącego wzrostu poziomu aktywnych metabolitów. Jednak stężenie oksykodonu w tej grupie pacjentów może być zwiększone w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek lub wątroby. W literaturze opisywano badania z wykorzystaniem innych dożylnych produktów oksykodonu, podawanych jako bolus, sześciu pacjentom z końcową marskością wątroby i dziesięciu pacjentom ze schyłkową niewydolnością nerek. W każdym przypadku upośledzona była eliminacja oksykodonu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na szczurach oksykodon nie wywierał niekorzystnego wpływu na reprodukcję i wczesny rozwój zarodkowy. Jednakże, u królików, przy dawce wykazującej toksyczność względem matek zaobserwowano występowanie zróżnicowanych, zależnych od dawki zmian rozwojowych płodów (większa liczba kręgów krzyżowych, dodatkowa para żeber). W badaniach przed i pourodzeniowego rozwoju szczurów nie stwierdzono wpływu na fizyczne, refleksologiczne i sensoryczne parametry rozwojowe ani na wskaźniki behawioralne i reprodukcyjne.

Dane z badań genotoksyczności z użyciem oksykodonu nie wykazują szczególnego zagrożenia dla ludzi. Nie przeprowadzono długotrwałych badań nad potencjalnym działaniem rakotwórczym.

W niektórych badaniach *in vitro* oksykodon wykazał potencjał klastogenny. Jednak w warunkach *in vivo* nie zaobserwowano takich wyników, nawet po zastosowaniu dawek toksycznych. Wyniki wskazują, że ryzyko działania mutagennego wynikające ze stosowania oksykodonu u ludzi w stężeniach terapeutycznych można z wystarczającą pewnością wykluczyć.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas cytrynowy jednowodny
Sodu cytrynian
Sodu chlorek
Kwas solny (do ustalenia pH)
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

Cyklizyna w stężeniach 3 mg/ml lub mniejszych po zmieszaniu z produktem leczniczym Oxycodone Kalceks, w stanie nierozcieńczonym lub rozcieńczonym wodą do wstrzykiwań, nie powoduje wytrącania się osadu w okresie przechowywania trwającym 24 godziny w temperaturze pokojowej. Wykazano wytrącanie się osadu w mieszaninach oksykodonu do wstrzykiwań z cyklizyną w stężeniach przekraczających 3 mg/ml lub po rozcieńczeniu roztworem soli fizjologicznej 9 mg/ml (0,9%). Jednakże, jeśli dawka produktu leczniczego Oxycodone Kalceks jest mała, a roztwór jest

wystarczająco rozcieńczony wodą do wstrzykiwań, można stosować stężenia większe niż 3 mg/ml. Zaleca się stosowanie wody do wstrzykiwań jako rozcieńczalnika, gdy cyklizyna i chlorowodorek oksykodonu są podawane jednocześnie dożylnie lub podskórnie w postaci wlewu.
Prochlorperazyna jest chemicznie niezgodna z produktem leczniczym Oxycodone Kalceks.

6.3 Okres ważności

Opakowanie nieotwarte: 2 lata

Okres ważności po pierwszym otwarciu: Po pierwszym otwarciu produkt leczniczy powinien zostać natychmiast zużyty.

Okres ważności po rozcieńczeniu:
Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną w ciągu 24 godzin w temperaturze 25 °C i w 2-8 °C. Z punktu widzenia czystości mikrobiologicznej produkt leczniczy należy podać natychmiast po rozcieńczeniu. Jeśli produkt leczniczy nie zostanie natychmiast zużyty, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania przed użyciem ponosi użytkownik, przy czym zasadniczo okres ten nie powinien być dłuższy niż 24 godziny, jeżeli roztwór jest przechowywany w temperaturze od 2 do 8 °C, chyba że rozcieńczenie miało miejsce w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego. Nie zamrażać.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu lub pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułki z bezbarwnego szkła typu I o pojemności 1 ml lub 2 ml, w tekturowym pudełku
Ampułki są oznakowane specjalnym kodem w formie pierścienia o kolorze innym dla każdej mocy i objętości.
Wielkość opakowania:

Oxycodone Kalceks ***10 mg/ml***
5, 10 lub 25 ampułek o objętości 1 ml
5 lub 10 ampułek o objętości 2 ml

Oxycodone Kalceks ***50 mg/ml***
5 lub 10 ampułek o objętości 1 ml

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Ten produkt leczniczy należy podać natychmiast po otwarciu ampułki. Po otwarciu wszystkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego należy wyrzucić.
Oxycodone Kalceks 10 mg/ml, nierozcieńczony lub rozcieńczony do stężenia 1 mg/ml w 9 mg/ml (0,9%) roztworem chlorku sodu, w 50 mg/ml (5%) roztworem dekstrozy lub wodą do wstrzykiwań oraz Oxycodone Kalceks 50 mg/ml nierozcieńczony lub rozcieńczony do stężenia 3 mg/ml w 9 mg/ml (0,9%) roztworem chlorku sodu, w 50 mg/ml (5%) roztworem dekstrozy lub wodą do wstrzykiwań jest fizycznie i chemicznie stabilny w kontakcie z reprezentatywnymi markami strzykawek polipropylenowych lub poliwęglanowych, przewodów polietylenowych lub PCV oraz worków infuzyjnych z PCV lub EVA przez 24 godziny w temperaturze pokojowej (25 °C) i w 2-8 °C.

Oxycodone Kalceks zarówno nierozcieńczony jak i rozcieńczony w płynach infuzyjnych stosowanych w tych badaniach i zawartych w różnych zestawach nie musi być chroniony przed światłem.
Produkt leczniczy wykazuje zgodność również z następującymi produktami leczniczymi: hioscyny butylobromek, hioscyny bromowodorek, deksametazonu sodu fosforan, haloperydol, midazolamu chlorowodorek, metoklopramidu chlorowodorek, lewomepromazyny chlorowodorek, glikopironium bromek, ketaminy chlorowodorek.

Nieprawidłowe obchodzenie się z nierozcieńczonym produktem leczniczym po otwarciu ampułki, jak i z rozcieńczonym roztworem może narazić sterylność produktu.

Nie stosować tego produktu leczniczego, jeśli zauważy się jakiekolwiek widoczne oznaki zepsucia (np. wytrącenie się cząstek w roztworze).

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AS KALCEKS
Krustpils iela 71E
1057 Rīga
Łotwa
Tel.: +371 67083320
E-mail: kalceks@kalceks.lv

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr:

25304
25305

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 kwietnia 2019 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13 lipca 2023 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

27.02.2025 r.