

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Accordeon, 5 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Accordeon, 10 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Accordeon, 20 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Accordeon, 40 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Accordeon, 80 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Dla 5 mg: 1 tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 5 mg oksykodonu chlorowodorku, co odpowiada 4,5 mg oksykodonu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 1 tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera maksymalnie 15 mg sacharozy.

Dla 10 mg: 1 tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 10 mg oksykodonu chlorowodorku, co odpowiada 9,0 mg oksykodonu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 1 tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera maksymalnie 30 mg sacharozy.

Dla 20 mg: 1 tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 20 mg oksykodonu chlorowodorku, co odpowiada 17,9 mg oksykodonu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 1 tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera maksymalnie 12 mg sacharozy.

Dla 40 mg: 1 tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 40 mg oksykodonu chlorowodorku, co odpowiada 36 mg oksykodonu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 1 tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera maksymalnie 24 mg sacharozy.

Dla 80mg: 1 tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 80 mg oksykodonu chlorowodorku, co odpowiada 72 mg oksykodonu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 1 tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera maksymalnie 48 mg sacharozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

Accordeon, 5 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Białe lub prawie białe, o wymiarach 5,2–5,3 mm, okrągłe, obustronnie wypukłe, tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

Accordeon, 10 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Różowe, podłużne tabletki o przedłużonym uwalnianiu o długości 10,3–10,4 mm i szerokości 4,7–4,8 mm, obustronnie wypukłe, z linią podziału po obu stronach służącą do przełamania. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Accordeon, 20 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Białe lub prawie białe, podłużne tabletki o przedłużonym uwalnianiu o długości 10,3–10,4

i szerokości 4,7–4,8, obustronnie wypukłe, z linią podziału po obu stronach służącą do przełamania. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Accordeon, 40 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Bładoróżowe, podłużne tabletki o przedłużonym uwalnianiu o długości 12,4–12,5 mm i szerokości 5,8–5,9 mm, obustronnie wypukłe, z linią podziału po obu stronach służącą do przełamania. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Accordeon, 80 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Czerwone, podłużne wypukłe tabletki o przedłużonym uwalnianiu o długości 15,6–15,7 mm i szerokości 7,5–7,6 mm obustronnie, z linią podziału po obu stronach. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Silny ból, który wymaga leczenia opioidowymi lekami przeciwbólowymi.

Produkt leczniczy jest wskazany u dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

Dla dawek niemożliwych do zrealizowania przy pomocy niniejszego produktu leczniczego, dostępne są inne moce i inne produkty lecznicze.

Produkt leczniczy jest wskazany u dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat.

Zazwyczaj zaleca się następujące dawkowanie:

Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat

Dostosowanie dawki

Zazwyczaj stosowana dawka początkowa dla pacjentów nie zażywających 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 leczenie można rozpocząć większymi dawkami, biorąc pod uwagę ich uprzednie doświadczenie z leczeniem opioidami.

Produkt leczniczy Accordeon nie jest przeznaczony do stosowania jako lek przeciwbólowy prn (pro re nata, czyli w razie konieczności).

Według badań klinicznych z dobrze dobraną grupą kontrolną 10 do 13 mg chlorowodoru oksykodonu w postaci o przedłużonym uwalnianiu odpowiada około 20 mg siarczanu morfiny w postaci o przedłużonym uwalnianiu.

Z uwagi na indywidualne różnice we wrażliwości na różne opioidy, w przypadku zmiany terapii z innych opioidów, zaleca się rozpoczynać leczenie produktem leczniczym Accordeon tabletki o przedłużonym uwalnianiu, podając 50%–75% wyliczonej dawki oksykodonu.

Niektórzy pacjenci przyjmujący produkt leczniczy Accordeon, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, zgodnie z ustalonym schematem, potrzebują środków przeciwbólowych w postaci o szybkim uwalnianiu w celu zniesienia bólu, tzw. przebijającego. Produkt leczniczy Accordeon, tabletki

o przedłużonym uwalnianiu nie jest zalecany do leczenia bólu ostrego i (lub) przebijającego. Pojedyncza dawka produktu leczniczego szybko przynoszącego ulgę powinna wynosić 1/6 dawki dobowej produktu leczniczego Accordeon, tabletki o przedłużonym uwalnianiu. Stosowanie produktu leczniczego szybko przynoszącego ulgę więcej niż dwa razy na dobę oznacza, że należy zwiększyć dawkę produktu leczniczego Accordeon, 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 podawanych 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 tolerowanymi działaniami niepożądanymi oraz stosowaniem tak niewielkiej dawki produktu leczniczego szybko znoszącego ból, jak to możliwe, w czasie trwania całego leczenia.

Dla większości pacjentów skuteczne jest podawanie takiej samej dawki rano i wieczorem (co 12 godzin). Dla niektórych pacjentów korzystne może być nierówne rozłożenie dawek w ciągu doby. Należy podawać najmniejszą skuteczną dawkę.

W leczeniu bólu nienowotworowego zazwyczaj wystarczająca jest dawka 40 mg na dobę, ale większa dawka może być konieczna. 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 Accordeon, 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 wystarczającą ilością płynu.

Accordeon, 5 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Tabletki należy połykać w całości, nie należy ich żuć ani rozkruszać.

Accordeon, 10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Tabletki należy połykać w całości lub przełamać tabletkę na dwie części (tabletkę można przełamać na dwie części wzdłuż linii podziału), nie należy ich żuć ani rozkruszać.

Przyjmowanie rozkruszonych tabletek lub ich żucie prowadzi do szybkiego uwalniania i wchłaniania potencjalnie śmiertelnej dawki oksykodonu (patrz punkt 4.4 i 4.9).

Nie należy przyjmować produktu leczniczego Accordeon z napojami alkoholowymi (patrz punkt 4.4).

Dzieci

Produkt leczniczy Accordeon, tabletki o przedłużonym uwalnianiu nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

Pacjenci w wieku powyżej 65 lat

U starszych pacjentów, o ile nie mają objawów zaburzenia czynności wątroby i (lub) nerek, zazwyczaj nie ma potrzeby dostosowania dawki.

Jednakże, u pacjentów o złym stanie odżywienia, w podeszłym wieku, którzy nie stosowali wcześniej opioidów, zazwyczaj stosowana dawka początkowa to 5 mg chlorowodoru oksykodonu co 12 godzin.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek

Stężenie w osoczu w tej populacji może być większe. U tych pacjentów należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie. Zalecaną dawkę początkową u dorosłych powinno się zmniejszyć o 50% (np. całkowita dawka dobową 10 mg doustnie u pacjentów, którzy nie stosowali wcześniej opioidów) oraz

dostosować do uzyskania odpowiedniego uśmierzania bólu zależnie od sytuacji klinicznej danego pacjenta.

Stosowanie w leczeniu bólu nienowotworowego

Opioidy nie są lekami pierwszego rzutu w leczeniu przewlekłego bólu nienowotworowego, jak również nie są zalecane w monoterapii. Wykazano, że silne opioidy łagodzą następujące rodzaje przewlekłego bólu: przewlekły ból związany z chorobą zwyrodnieniową stawów i choroba krążka międzykręgowego. Konieczność dalszego leczenia w przypadku bólu nienowotworowego należy oceniać w regularnych odstępach czasu.

Czas trwania leczenia

Produktu leczniczego Accordeon nie należy stosować dłużej niż jest to konieczne. Jeśli konieczne jest długotrwałe leczenie ze względu na rodzaj i stopień nasilenia choroby, wymagane jest staranne i regularne sprawdzanie, czy i w jakim zakresie należy kontynuować leczenie.

Przerwanie leczenia

Jeśli leczenie opioidami nie jest już wskazane, zaleca się stopniowe zmniejszenie dawki dobowej, aby zapobiec objawom zespołu odstawienia.

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na oksykodon lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. Oksykodon nie może być stosowany w sytuacji, kiedy przeciwwskazane są opioidy:
- ciężka niewydolność oddechowa z niedotlenieniem narządów i tkanek
- podwyższone stężenie dwutlenku węgla we krwi
- ciężka przewlekła choroba obturacyjna płuc
- zespół serca płucnego
- ciężka astma oskrzelowa
- porażenna niedrożność jelit
- zespół ostrego brzucha, opóźnione opróżnianie żołądka
- każda sytuacja, w której leki opioidowe są przeciwwskazane
- umiarkowane do ciężkich zaburzenia czynności wątroby
- przewlekłe zaparcia
- pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przyjmowanie rozkruszonych tabletek lub ich żucie prowadzi do szybkiego uwalniania i wchłaniania potencjalnie śmiertelnej dawki oksykodonu (patrz punkt 4.9).

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu leczniczego Accordeon u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Nie określono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w tej grupie pacjentów i dlatego stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 12 lat nie jest wskazane.

Największym zagrożeniem związanym z nadmiarem opioidów jest depresja oddechowa. Należy zachować ostrożność podczas podawania oksykodonu osłabionym osobom w podeszłym wieku, pacjentom z ciężką niewydolnością płuc, zaburzeniami czynności wątroby lub nerek, obrzękiem śluzowatym, niedoczynnością tarczycy, chorobą Addisona, majaczeniem alkoholowym (*delirium tremens*), zapaleniem trzustki, chorobami dróg żółciowych, niedociśnieniem, hipowolemią, psychozą po zatruciu, chorobami zapalnymi jelit, przerostem gruczołu krokowego, niewydolnością kory nadnerczy, u pacjentów z podwyższonym ciśnieniem wewnątrzczaszkowym, urazem głowy (ze względu na ryzyko wzrostu ciśnienia wewnątrzczaszkowego) oraz u pacjentów stosujących inhibitory MAO.

Produkt leczniczy Accordeon, tabletki o przedłużonym uwalnianiu nie należy stosować u pacjentów, u których możliwe jest wystąpienie porażennej niedrożności jelit. Jeśli istnieje podejrzenie wystąpienia porażennej niedrożności jelit lub wystąpi ona podczas przyjmowania produktu leczniczego Accordeon, tabletki o przedłużonym uwalnianiu należy niezwłocznie zaprzestać stosowania leku.

Produktu leczniczego Accordeon nie zaleca się w okresie przedoperacyjnym oraz w ciągu pierwszych 12-24 godzin po zabiegu.

Podobnie jak w przypadku wszystkich preparatów opioidowych, produkty zawierające oksykodon należy ostrożnie stosować po zabiegach chirurgicznych w obrębie jamy brzusznej, ponieważ opioidy upośledzają perystaltykę jelit i nie powinny być stosowane, dopóki lekarz nie upewni się, że czynność jelit jest prawidłowa.

Pacjenci poddawani dodatkowym procedurom leczenia bólu (np. zabiegi operacyjne, blokada splotów nerwowych) nie powinni przyjmować produktu leczniczego Accordeon, tabletki o przedłużonym uwalnianiu w ciągu 12 godzin przed planowanym zabiegiem. Jeśli wskazana jest pooperacyjna terapia produktem leczniczym Accordeon, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, dawka powinna zostać odpowiednio dostosowana.

Produkt leczniczy Accordeon, tabletki o przedłużonym uwalnianiu o mocy 80 mg nie powinien być stosowany przez pacjentów nie leczonych wcześniej lekami opioidowymi. Dawka leku może spowodować u tych pacjentów depresję oddechową prowadzącą do zgonu.

U pacjentów cierpiących z powodu przewlekłego bólu pochodzenia nienowotworowego, opioidy powinny być stosowane jako część kompleksowego programu leczenia z zastosowaniem innych produktów leczniczych i metod terapii. Kluczowym elementem decydującym o prowadzeniu sposobu leczenia pacjenta z przewlekłym bólem pochodzenia nienowotworowego jest analiza historii uzależnienia pacjenta i nadużywania substancji.

Jeśli właściwym jest podjęcie leczenia pacjenta lekami opioidowymi, główny celem postępowania nie jest zmniejszanie dawki leku opioidowego, lecz ustalenie dawki optymalnej uśmierzającej ból ograniczając do minimum działania niepożądane. Pacjent powinien być w stałym kontakcie z lekarzem prowadzącym, tak aby możliwe było odpowiednie dostosowanie dawki. Zdecydowanie zaleca się, aby lekarz oceniał wyniki leczenia zgodnie z obowiązującymi wytycznymi dotyczącymi leczenia bólu. Lekarz wspólnie z pacjentem mogą podjąć decyzję o przerwaniu leczenia, jeśli oczekiwane cele nie zostają osiągnięte.

Podczas długotrwałego stosowania u pacjenta może wystąpić tolerancja na lek, co wymaga stopniowego zwiększania dawki w celu utrzymania opanowania bólu. Długotrwałe stosowanie tego produktu może prowadzić do uzależnienia fizycznego, a po nagłym zaprzestaniu terapii może wystąpić zespół odstawienia. Kiedy pacjent nie wymaga już leczenia oksykodonom zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki, aby zapobiec objawom odstawienia. Zespół abstynencji lub odstawienia opioidów charakteryzuje się niektórymi lub wszystkimi z poniższych objawów: niepokój, łzawienie, wyciek z nosa, ziewanie, pocenie się, dreszcze, ból mięśni, rozszerzenie źrenic i kołatanie serca. Mogą również wystąpić inne objawy, w tym: drażliwość, lęk, ból pleców, bóle stawów, osłabienie, skurcze brzucha, bezsenność, nudności, jadłowstręt, wymioty, biegunka oraz wzrost ciśnienia krwi, częstości oddychania lub akcji serca.

Może wystąpić przeczulica bólowa, która nie reaguje na dalsze zwiększanie dawki oksykodonu, szczególnie podczas stosowania dużych dawek. Może być konieczna redukcja dawki oksykodonu lub zmiana na inny opioid.

Accordeon, tabletki o przedłużonym uwalnianiu jest lekiem uzależniającym podobnie do pozostałych silnie działających opioidów. Oksykodon może być nadużywany przez osoby z utajonymi lub

jawnymi zaburzeniami typu uzależnień. Istnieje możliwość rozwoju uzależnienia psychicznego od opioidowych leków przeciwbólowych, w tym oksykodonu. Należy zachować szczególną ostrożność stosując produkt leczniczy Accordeon u pacjentów z nadużywaniem alkoholu i leków w wywiadzie.

Podobnie jak w przypadku innych leków opioidowych, noworodki urodzone przez matki uzależnione od leków opioidowych mogą przejawiać objawy zespołu odstawiennego oraz depresję oddechową w czasie porodu.

Nadużywanie doustnych postaci farmaceutycznych podawanych pozajelitowo może powodować inne poważne działania niepożądane, takie jak miejscowa martwica tkanek, zakażenie, zwiększone ryzyko zapalenia wsierdza, ziarniniak płuc i choroba zastawek serca, które mogą prowadzić do zgonu. Przyjmowanie rozkruszonych tabletek lub ich żucie, prowadzi do szybkiego uwalniania i wchłaniania potencjalnie śmiertelnej dawki oksykodonu (patrz punkt 4.9).

Jednoczesne stosowanie alkoholu i produktu leczniczego Accordeon może nasilić działania niepożądane: należy unikać ich jednoczesnego stosowania.

Ryzyko związane z równoczesnym stosowaniem leków uspokajających, takich jak benzodiazepiny lub podobnych:

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Accordeon i leków uspokajających, takich jak benzodiazepiny lub podobnych, może powodować sedację, depresję oddechową, śpiączkę i zgon. Z tego względu jednoczesne przepisywanie leków uspokajających powinno być zarezerwowane dla pacjentów, u których alternatywne opcje leczenia nie są możliwe. Jeśli zostanie podjęta decyzja o przepisaniu produktu leczniczego Accordeon jednocześnie z lekami uspokajającymi, należy zastosować najniższą skuteczną dawkę, a czas trwania leczenia powinien być jak najkrótszy.

Pacjentów należy ściśle obserwować w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych depresji oddechowej i sedacji. W związku z tym zdecydowanie zaleca się poinformowanie pacjentów i ich opiekunów o tych objawach (patrz punkt 4.5).

Ostrzeżenie antydopingowe

Sportowcy muszą mieć świadomość, że stosowanie produktu leczniczego Accordeon może powodować dodatnie wyniki kontroli antydopingowych.

Używanie leku jako środka dopingującego może stanowić niebezpieczeństwo dla zdrowia.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkty lecznicze hamujące czynność ośrodkowego układu nerwowego i inne leki opioidowe

Jednoczesne stosowanie leków, które mają wpływ na OUN, takich jak leki uspokajające, znieczulające, nasenne, przeciwdepresyjne, uspokajające, pochodne fenotiazyny, leki neuroleptyczne, inne opioidy, leki zwiotczające mięśnie i leki przeciwnadciśnieniowe może nasilać hamujący wpływ leku na OUN.

Leki przeciwcholinergiczne

Jednoczesne stosowanie oksykodonu z lekami przeciwcholinergicznymi lub lekami o działaniu przeciwcholinergicznym (np. trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki przeciwhistaminowe, leki przeciwpyschotyczne, leki zwiotczające mięśnie, leki przeciw chorobie Parkinsona) może powodować zwiększenie działań niepożądanych związanych z działaniem przeciwcholinergicznym. Oksykodon należy stosować ostrożnie, a dawkowanie może wymagać zmniejszenia u pacjentów stosujących te leki.

Alkohol

Alkohol może nasilać działanie farmakodynamiczne produktu leczniczego Accordeon. Należy unikać ich jednoczesnego stosowania.

Inhibitory monoaminooksydazy

Inhibitory monoaminooksydazy (ang. monoamine oxidase, MAO) mogą wchodzić w interakcje z narkotycznymi lekami przeciwbólowymi. Powodują one pobudzenie lub hamowanie ośrodkowego układu nerwowego z przypadkami nadciśnienia lub niedociśnienia (patrz punkt 4.4).

Należy zachować szczególną ostrożność podczas podawania oksykodonu pacjentom otrzymującym jednocześnie inhibitory MAO lub którzy przyjmowali takie leki w ciągu ostatnich dwóch tygodni (patrz punkt 4.4.).

Oksykodon jest metabolizowany głównie przez izoenzym CYP3A4 ze współdziałaniem CYP2D6. Aktywność tych szlaków metabolicznych może być hamowana lub indukowana poprzez różne stosowane jednocześnie produkty lecznicze jak i elementy diety.

Inhibitory CYP3A4

Inhibitory CYP3A4 takie, jak antybiotyki makrolidowe (np. klarytromycyna, erytromycyna i telitromycyna), azolowe leki przeciwgrzybicze (np. ketokonazol, worikonazol, itraconazol i pozakonazol), inhibitory proteazy (np. boceprewir, rytonawir, indynawir, nelfinawir i sakwinawir), cymetydyna i sok grejpfrutowy mogą powodować zmniejszenie klirensu oksykodonu, co może prowadzić z kolei do wzrostu stężenia oksykodonu w osoczu. Dlatego należy odpowiednio dostosować dawkę oksykodonu.

Niektóre szczególne przykłady omówiono poniżej

- Itrakonazol, silnie działający inhibitor CYP3A4, podawany w dawce 200 mg doustnie przez 5 dni, zwiększał AUC podawanego doustnie oksykodonu. AUC było wyższe średnio o 2,4 razy (w zakresie 1,5-3,4).
- Worykonazol, inhibitor CYP3A4, podawany w dawce 200 mg dwa razy na dobę przez 4 dni (pierwsze dwie dawki wynosiły po 400 mg) zwiększał AUC podawanego doustnie oksykodonu. AUC było wyższe średnio około 3,6 razy (w zakresie 2,7-5,6).
- Telitromycyna, inhibitor CYP3A4, podawana w dawce 800 mg doustnie przez 4 dni zwiększała AUC podawanego doustnie oksykodonu. AUC było wyższe średnio o 1,8 razy (w zakresie 1,3-2,3).
- Sok grejpfrutowy, inhibitor CYP3A4 spożywany w ilości 200 ml trzy razy na dobę przez 5 dni zwiększał AUC przyjmowanego doustnie oksykodonu. Średnio AUC było wyższe około 1,7 razy (w zakresie 1,1-2,1).

Induktory CYP3A4

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. Dlatego należy odpowiednio dostosować dawkę oksykodonu

Niektóre szczególne przykłady omówiono poniżej

- Ziele dziurawca, induktor CYP3A4, podawane w dawce 300 mg trzy razy na dobę przez 15 dni zmniejszało AUC podawanego doustnie oksykodonu. Średnio wartość AUC była niższa o 50% (w zakresie 37%-57%).
- Ryfampicyna, induktor CYP3A4, podawana raz na dobę w dawce 600 mg przez 7 dni zmniejszała AUC podawanego doustnie oksykodonu. Średnio wartość AUC była niższa o około 86%

Inhibitory CYP2D6

Produkty lecznicze hamujące cytochrom CYP2D6 takie jak paroksetyna, fluoksetyna czy chinidyna mogą powodować zmniejszenie klirensu oksykodonu, co może prowadzić do wzrostu stężenia oksykodonu w osoczu.

Jednoczesne podawanie chinidyny oraz inhibitorów P450-2D6 powoduje wzrost C_{max} oksykodonu o 11%, wzrost wartości AUC o 13% oraz okresu połowicznej eliminacji leku ($t_{1/2\ elim}$) o 14%.

Obserwowano również zwiększenie stężenia noroksykodonu (wzrost C_{max} - o 50%, AUC o 85%, $t_{1/2\ elim}$ - o 42%). Efekt farmakodynamiczny oksykodonu nie uległ zmianie.

Leki uspokajające, takie jak benzodiazepiny lub podobne leki:

Jednoczesne stosowanie opioidów z lekami uspokajającymi, takimi jak benzodiazepiny lub podobnymi lekami zwiększa ryzyko sedacji, depresji oddechowej, śpiączki i śmierci ze względu na dodatkowy efekt depresyjny na ośrodkowy układ nerwowy. Dawka i czas jednoczesnego stosowania powinny być ograniczone (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 u pacjentów przyjmujących wymienione leki może być konieczne zmniejszenie dawki.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Należy unikać stosowania tego produktu leczniczego przez pacjentki będące w ciąży lub w okresie karmienia piersią.

Ciąża

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania oksykodonu przez kobiety w ciąży.

Noworodki urodzone przez matki, które otrzymywały opioidy w okresie ostatnich 3–4 tygodni przed porodem należy monitorować w kierunku zaburzeń oddychania. U noworodków matek leczonych oksykodonem można obserwować objawy odstawienia.

Karmienie piersią

Oksykodon może być wydzielany do mleka matki wywołując depresję oddechową u noworodka. Dlatego też produkt leczniczy Accordeon nie powinien być stosowany w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Accordeon wywiera znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jest to szczególnie prawdopodobne w trakcie rozpoczynania leczenia, podczas zwiększania dawki leku lub jego zmiany na inny oraz jeśli podczas stosowania Accordeon spożywa się alkohol lub przyjmuje inne produkty lecznicze działające hamująco na ośrodkowy układ nerwowy. Przy zrównoważonej terapii całkowity zakaz prowadzenia pojazdów może nie być konieczny. Lekarz powinien ocenić indywidualnie zdolność pacjenta do prowadzenia pojazdów.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane są typowe dla czystych agonistów receptorów opioidowych. W trakcie stosowania może wystąpić tolerancja i uzależnienie (patrz punkt 4.4).

Zaparciom można zapobiegać, stosując odpowiednie środki przeczyszczające. Jeśli występowanie nudności i wymiotów jest uciążliwe, stosowanie oksykodonu może być połączone z podawaniem leków przeciwwymiotnych.

Działania niepożądane sklasyfikowano w oparciu o częstość występowania:

bardzo często	($\geq 1/10$)
często	($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
niezbyt często	($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)
rzadko	($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)
bardzo rzadko	($< 1/10\ 000$)
częstość nieznaną	(nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często: nadwrażliwość

Częstość nieznana: reakcja anafilaktyczna, reakcja rzekomoanafilaktyczna

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: obniżony apetyt

Niezbyt często: odwodnienie

Zaburzenia psychiczne

Często: lęki, stan splątania, depresja, bezsenność, nerwowość, niezwykle sny, zaburzenia myślenia

Niezbyt często: omamy, pobudzenie, zmienny nastrój, niepokój, dezorientacja, dysforia, euforyczny nastrój, obniżone libido, chwiejność emocjonalna, uzależnienie od leku (patrz punkt 4.4)

Częstość nieznana: agresja

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: senność, zawroty głowy, ból głowy

Często: drżenie, letarg, uspokojenie polekowe (sedacja)

Niezbyt często: amnezja, zwiększone napięcie mięśniowe, niedoczulica, zaburzenia mowy, drgawki, mimowolne skurcze mięśni, parestezje, zaburzenia smaku, omdlenia

Częstość nieznana: nasilone odczuwanie bólu (hiperalgezia)

Zaburzenia oka

Niezbyt często: zwężenie źrenic, zaburzenia widzenia

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często: zawroty głowy pochodzenia błędnikowego

Zaburzenia serca

Niezbyt często: częstoskurcz nadkomorowy, kołatanie serca (w kontekście zespołu odstawienia)

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często: rozszerzenie naczyń krwionośnych, zaczerwienienie twarzy

Rzadko: niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: osłabienie kaszlu, skurcz oskrzeli, duszność

Niezbyt często: zaburzenia oddychania, czkawka

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: zaparcia, nudności, wymioty

Często: suchość w jamie ustnej, ból brzucha, biegunka, niestrawność,

Niezbyt często: zaburzenia połykania (dysfagia), odbijanie się ze zwracaniem treści żołądkowej lub gazu, zapalenie żołądka, niedrożność jelit, wzdęcia z oddawaniem wiatrów

Częstość nieznana: próchnica

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, kolka żółciowa

Częstość nieznana: cholestaza

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo często: świąd

Często: wysypka, nadmierne pocenie się

Niezbyt często: sucha skóra, złuszczące 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

Częstość nieznana: brak miesiączki

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: astenia, zmęczenie

Niezbyt często: zespół odstawienia, złe samopoczucie, obrzęk, obrzęki obwodowe, tolerancja na lek, pragnienie, gorączka, dreszcze

Częstość nieznana: zespół odstawienia u noworodków

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Działania niepożądane można zgłaszać również do podmiotu odpowiedzialnego.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania

Ostre przedawkowanie oksykodonu może powodować zwężenie źrenic, depresję oddechową, niedociśnienie i omamy. W cięższych przypadkach może wystąpić niewydolność krążenia i senność przechodzącą w stan osłupienia (stupor) lub pogłębiająca się śpiączka, hipotonia, bradykardia, obrzęk płuc i zgon.

Skutki przedawkowania będą nasilone przez jednoczesne spożywanie alkoholu lub stosowanie leków psychotropowych.

Leczenie przedawkowania

W pierwszej kolejności należy udrożnić drogi oddechowe oraz rozpocząć wspomaganą lub kontrolowaną wentylację. Swoistym antidotum na objawy przedawkowania opioidów są "czyści" antagoniści opioidów, np. nalokson. W razie potrzeby należy zastosować inne środki wspomagające.

Może być wskazane podanie dożylnie antagonisty opiatów (np. 0,4 – 2 mg naloksonu podanego dożylnie dla osób dorosłych i 0,01 mg/kg masy ciała dla dzieci) w przypadku, gdy pacjent znajduje się w śpiączce lub wystąpi depresja oddechowa. Podawanie pojedynczych dawek należy powtarzać, w zależności od sytuacji klinicznej, w odstępach 2 – 3 minut. Jeśli wymagane jest podanie dawki wielokrotnej infuzję należy kontynuować, podając 60% dawki początkowej na godzinę.

Rozpuszczenie 10 mg naloksonu w 50 ml glukozy pozwala uzyskać roztwór o stężeniu 200 mikrogramów/ml do podawania za pomocą pompy infuzyjnej IV (dawka powinna być dostosowana w zależności od odpowiedzi klinicznej). Infuzje nie zastąpią częstego monitorowania stanu klinicznego pacjenta.

W razie braku możliwości zastosowania pompy infuzyjnej IV, alternatywnie można podać nalokson domięśniowo. Ponieważ czas działania naloksonu jest stosunkowo krótki, pacjent powinien być uważnie monitorowany do czasu, kiedy będzie pewne, że spontaniczny oddech został przywrócony. Nalokson jest antagonistą kompetytywnym, dlatego w przypadku ciężkich zatruc może być wymagane zastosowanie dużych dawek (4 mg).

Przy mniej ciężkich zatruciach należy podawać nalokson dożylnie w dawce 0,2 mg, zwiększając w uzasadnionych przypadkach dawkę o 0,1 mg co 2 minuty.

Pacjent powinien pozostać pod obserwacją przez co najmniej 6 godzin od podania ostatniej dawki naloksonu.

Naloksonu nie należy podawać w przypadku braku istotnych klinicznie oznak depresji oddechowej lub krążenia będących wynikiem przedawkowania oksykodonu. Nalokson należy podawać ostrożnie pacjentom, o których wiadomo lub u których istnieje podejrzenie fizycznego uzależnienia od oksykodonu. W takich przypadkach nagłe lub całkowite odwrócenie efektów działania opioidów może wywołać ból oraz wystąpienie ostrego zespołu odstawiennego.

Dodatkowe (inne) uwagi

- Należy wziąć pod uwagę podanie węgla aktywowanego (50 g u dorosłych, 10–15 g u dzieci) w ciągu 1 godziny od momentu przedawkowania produktu leczniczego, jednak pod warunkiem zapewnienia ochrony dróg oddechowych. Uzasadnione jest stwierdzenie, że późne podanie węgla aktywowanego może być skuteczne w przypadku tabletek o przedłużonym uwalnianiu, jednak nie ma dowodów potwierdzających to stwierdzenie.
- Accordeon w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu jest uwalniany stopniowo w czasie do 12 godzin od podania, dlatego sposób postępowania w przypadku przedawkowania powinien być odpowiednio dostosowywany. Koniecznym może okazać się opróżnienie żołądka w celu usunięcia leku, który nie uległ jeszcze wchłonięciu, w szczególności w przypadku zastosowania leku w postaci o przedłużonym uwalnianiu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwbólowe. Opioidy. 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 usuwaniu bólu i uspokojeniu (sedacji). W porównaniu z oksykodonem w formie 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 pokarmowy

Opioidy mogą wywołać skurcz zwieracza Oddiego.

Układ hormonalny

Opioidy mogą mieć wpływ na osie podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczową oraz podwzgórzowo-przysadkowo-gonadową. Niektóre ze zmian, jakie można zaobserwować, to m.in. wzrost stężenia prolaktyny, a także spadek stężenia kortyzolu i testosteronu w osoczu. Objawy kliniczne mogą odzwierciedlać takie zmiany hormonalne.

Inne działania farmakologiczne

Badania *in-vitro* oraz badania na zwierzętach wskazują na różne skutki stosowania naturalnych opioidów, takich jak morfina na elementy układu odpornościowego. Znaczenie kliniczne tych wyników nie są 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 produktu leczniczego Accordeon 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, okazało się one skuteczne u wielu chorych w przypadku

których stosowanie tylko niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) nie przynosiło oczekiwanej ulgi. Skuteczność stosowania produktu leczniczego Accordeon w leczeniu bólu neuropatycznego została potwierdzona w trzech badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo.

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

W porównaniu z morfiną, której bezwzględna biodostępność wynosi około 30%, oksykodon cechuje wysoka bezwzględna biodostępność na poziomie do 87% po podaniu doustnym. Okres półtrwania oksykodonu wynosi około 3 godzin i jest on metabolizowany głównie do noroksykodonu i oksymorfonu. Oksymorfon wykazuje pewne działanie przeciwbólowe, jednak ze względu na jego małe stężenie w osoczu nie ma on wpływu na farmakologiczne działanie oksykodonu.

Wchłanianie

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

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

Tabletek nie wolno kruszyć ani rozgryzać, ponieważ prowadzi to do szybkiego uwalniania 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. Okres półtrwania oksykodonu w formie o przedłużonym uwalnianiu wynosi 4–5 godzin ze stanem równowagi dynamicznej osiąganym po średnio 1 dobie.

Metabolizm

Główne szlaki metaboliczne oksykodonu to N-demetylacja (CYP3A4) do nieaktywnego noroksykodonu i O-demetylacja (CYP2D6) do aktywnego oksymorfonu. Oksykodon jest intensywnie metabolizowany przez wiele szlaków metabolicznych prowadzących do powstania noroksykodonu, oksymorfonu i noroksymorfonu, które ulegają następnie glukuronidacji. Głównymi metabolitami w krążeniu są noroksykodon i noroksymorfon. Głównym szlakiem metabolicznym oksykodonu jest N-demetylacja do noroksykodonu za pośrednictwem izoenzymu CYP3A4, mniejsze znaczenie ma O-demetylacja do oksymorfonu przez CYP2D6. Dlatego też stosowanie innych produktów leczniczych może teoretycznie wpływać na powstawanie tych metabolitów (patrz punkt 4.4).

Noroksykodon cechuje bardzo słaba siła oddziaływania antynocyceptywnego w porównaniu z oksykodonem, który jednak ulega dalszemu utlenieniu w wyniku czego powstaje noroksymorfon, który działa na receptory opioidowe. Pomimo tego, iż noroksymorfon jest aktywnym metabolitem i jego stężenie w krwioobiegu jest stosunkowo duże, nie wydaje się, aby przenikał przez barierę krew-mózg w znacznym stopniu. Oksymorfon występuje w osoczu tylko w mniejszych stężeniach i ulega dalszemu metabolizmowi do pochodnych glukuronidu i noroksymorfonu. Wykazano, iż oksymorfon posiada właściwości przeciwbólowe, ale jego udział w zniesieniu bólu po podaniu oksykodonu uważa się za nieistotny klinicznie. Pozostałe metabolity (α – i β - oksykodol, noroksykodol i oksymorfol) mogą być obecne w bardzo małych stężeniach i wykazują ograniczone przenikanie do mózgu w porównaniu z oksykodonem. Enzymy odpowiedzialne za redukcję ketonu i metaboliczny szlak glukuronidacji oksykodonu nie zostały poznane.

Polimorfizm genetyczny CYP2D6 może wpływać na farmakodynamikę oksykodonu. Opisano kilka przypadków osłabionego działania przeciwbólowego oksykodonu u osób ze spowolnionym metabolizmem CYP2D6 (patrz Samer CF *et al*). Polimorfizm genetyczny oraz interakcje leków modulujących aktywność CYP2D6 oraz CYP3A mają istotny wpływ na przeciwbólową skuteczność i bezpieczeństwo stosowania oksykodonu (Br J Pharmacol. 2010. 160: 919-930, wraz z piśmiennictwem do tej pozycji).

Eliminacja

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

Liniowość lub nielineowość

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu 5, 10, 20, 40 i 80 mg są równoważne biologicznie w sposób proporcjonalny do dawki pod względem ilości wchłanianej substancji czynnej, jak również są porównywalne pod względem szybkości wchłaniania.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Płeć

Średnie stężenie oksykodonu w osoczu jest średnio do 25% większe u kobiet niż u mężczyzn, uwzględniając skorygowany wskaźnik masy ciała. Przyczyna tej różnicy nie jest znana.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Wstępne wyniki badań z udziałem pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności nerek wykazały maksymalne stężenie oksykodonu i noroksykodonu w osoczu większe odpowiednio o około 50% i 20%, oraz wartość AUC dla oksykodonu, noroksykodonu i oksymorfonu większe odpowiednio o około 60%, 60% i 40% w porównaniu do zdrowych pacjentów. Nastąpiło wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji oksykodonu tylko o 1 godzinę.

Pacjenci z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby

Maksymalne stężenie oksykodonu i noroksykodonu w osoczu u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby było wyższe odpowiednio o 50% i 20% w porównaniu ze zdrowymi pacjentami. Wartości AUC były wyższe odpowiednio o 95% i 75%. Maksymalne stężenie oksymorfonu w osoczu oraz wartości AUC były niższe o 15% do 50%. Okres połowicznej eliminacji oksykodonu zwiększył się o 2,3 godziny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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. Jednakże, 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/d, w porównaniu do masy ciała w grupie kontrolnej, w dawkach, które powodowały zmniejszenie masy ciała matek oraz ilość spożywanej żywności (poziom niestwierdzenia działań niepożądanych, ang. no observed adverse effect level, NOAEL: 2 mg/kg masy ciała). Nie zaobserwowano wpływu na parametry rozwoju fizycznego, odruchowego oraz rozwoju zmysłów, jak również na wskaźniki behawioralne i reprodukcyjne.

W badaniach nad około- i poporodowym rozwojem szczurów zaobserwowano spadek masy ciała oraz ilości spożywanej żywności przez matki po podaniu dawki ≥ 2 mg/kg/d, w porównaniu do grupy

kontrolnej. Masa ciała w pokoleniu F1 była niższa u szczurów pochodzących od matek z grupy otrzymującej 6 mg/kg/d. Nie stwierdzono żadnego wpływu na właściwości fizyczne, odruchy lub parametry rozwoju zmysłów albo behawioralne i reprodukcyjne wskaźniki potomstwa F1 (NOAEL dla potomstwa F1 2 mg/kg/d na podstawie masy ciała, efekt widoczny przy dawce 6 mg/kg/d). Nie wykazano wpływu na pokolenie F2 w żadnym z przeprowadzonych badań po zastosowaniu różnych dawek).

Rakotwórczość

Nie przeprowadzano długoterminowych badań dotyczących rakotwórczości. Badania z zastosowaniem oksykodonu na zwierzętach z oceną jego działania rakotwórczego nie były prowadzone ze względu na bogate doświadczenie kliniczne stosowanej substancji.

Mutagenność

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

Oksykodon nie wykazywał genotoksyczności w bakteryjnym teście mutagenności oraz badaniu mikrojądrowym *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 mg/ml.

Przeprowadzono również dwie próby aberracji chromosomalnych *in vitro* z wykorzystaniem ludzkich limfocytów. W pierwszej próbie bez aktywacji metabolicznej oksykodon dał wynik negatywny, natomiast wynik pozytywny dała próba z wykorzystaniem aktywatora S9 w punkcie czasowym po 24 godzinach, pomiary w pozostałych punktach czasowych lub 48 godzin po ekspozycji dały również wynik negatywny.

W drugiej próbie oksykodon nie wykazał potencjału klastogennego z zastosowaniem lub bez użycia aktywacji metabolicznej w żadnym punkcie czasowym

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń:

Sacharoza, ziarenka (zawierające sacharozę, skrobię kukurydzianą, hydrolizaty skrobi, substancje barwiące)

Hypromeloza

Talk

Etyloceluloza

Hydroksypropyloceluloza

Glikol propylenowy

Karmeloza sodowa

Celuloza mikrokrystaliczna

Magnezu stearynian

Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka dla mocy 5 mg i 20 mg:

Tytanu dwutlenek (E171)

Makrogol 3350

Talk

Otoczka dla mocy 10 mg i 40 mg:

Tytanu dwutlenek (E171)

Makrogol 3350

Talk

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Otoczka dla mocy 80 mg:

Makrogol 3350

Talk

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PE/PVDC/Aluminium z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci, w tekturowym pudełku.

Butelki z HDPE z zakrętką z PP zabezpieczającą przed dostępem dzieci, w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań:

10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 i 120 tabletek o przedłużonym uwalnianiu w blistrach.

10, 20, 30, 50, 100 tabletek o przedłużonym uwalnianiu w butelkach z HDPE.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

ul. Taśmowa 7

02-677 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

19784, 19785, 19786, 19787, 19788

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29.02.2012

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10.04.2015

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

26.03.2019