

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Oxycodone Accord 5 mg tvrdé tobolky
Oxycodone Accord 10 mg tvrdé tobolky
Oxycodone Accord 20 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Oxycodone Accord 5 mg tvrdé tobolky
Jedna tvrdá tobolka obsahuje 5 mg oxykodon-hydrochloridu, což odpovídá 4,48 mg oxykodonu.

Oxycodone Accord 10 mg tvrdé tobolky
Jedna tvrdá tobolka obsahuje 10 mg oxykodon-hydrochloridu, což odpovídá 8,96 mg oxykodonu.

Oxycodone Accord 20 mg tvrdé tobolky
Jedna tvrdá tobolka obsahuje 20 mg oxykodon-hydrochloridu, což odpovídá 17,93 mg oxykodonu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

Oxycodone Accord 5 mg tvrdé tobolky
Tvrdá tobolka velikosti 4 (přibližně 14 mm na délku) s tmavě růžovým tělem a hnědým víčkem. Na víčku vytištěno „LP“ a na těle „1“ černým inkoustem.

Oxycodone Accord 10 mg tvrdé tobolky
Tvrdá tobolka velikosti 4 (přibližně 14 mm na délku) s bílým tělem a hnědým víčkem. Na víčku vytištěno „LP“ a na těle „2“ černým inkoustem.

Oxycodone Accord 20 mg tvrdé tobolky
Tvrdá tobolka velikosti 4 (přibližně 14 mm na délku) se světle růžovým tělem a hnědým víčkem. Na víčku vytištěno „LP“ a na těle „3“ černým inkoustem.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Silná bolest, kterou lze odpovídajícím způsobem zvládnout pouze pomocí opioidních analgetik.
Oxycodone Accord je indikován u dospělých a dospívajících od 12 let.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávkování závisí na intenzitě bolesti a pacientově individuální vnímavosti k léčbě. Obecně platí, že má být zvolena nejnižší analgeticky účinná dávka. Pro dávkování platí následující obecná doporučení:

Dospělí a dospívající (od 12 let)

Počáteční dávka

Obecně platí, že počáteční dávka u pacientů, kterým nebyly podávány opioidy, je 5 mg oxykodon-hydrochloridu podávaných v 6hodinových intervalech. Pacienti, kteří již opioidy užívali, mohou zahájit léčbu vyššími dávkami (s ohledem na jejich zkušenosti s dřívější léčbou opioidy). Pacienti, kteří před léčbou oxykodonem užívali perorální morfin, mají mít svoji denní dávku založenou na následujícím poměru: 10 mg perorálního oxykodon-hydrochloridu je ekvivalentní přibližně 20 mg perorálního morfin-sulfátu. Je třeba poznamenat, že toto je návod pro výpočet požadované dávky tvrdých tobolek oxykodon-hydrochloridu. Individuální variabilita vyžaduje, aby dávka pro každého pacienta byla titrována do odpovídající dávky.

Úprava dávky

Zvyšující se intenzita bolesti bude vyžadovat zvýšenou dávku. Dávka musí být opatrně titrována, pokud je to nutné, až jednou denně, aby se dosáhlo úlevy od bolesti. Během titrování dávky může být dávkovací interval zkrácen až na 4 hodiny. Správná dávka pro každého jednotlivého pacienta je taková dávka, která kontroluje bolest a je dobře snášena po celou dobu léčby.

U pacientů, kteří užívají oxykodon v lékové formě s prodlouženým uvolňováním, může být Oxycodone Accord použit ke kontrole průlomové bolesti. Dávka má být nastavena podle pacientovy potřeby, ale jako obecné pravidlo platí, že jednotlivá dávka záchranné medikace má odpovídat 1/8 - 1/6 denní dávky lékové formy (přípravku) s prodlouženým uvolňováním. Záchranná medikace se nemá používat více než šestkrát denně.

Jestliže je záchranná medikace potřebná více než dvakrát denně, může být nutné zvýšit dávku přípravku obsahujícího oxykodon v lékové formě s prodlouženým uvolňováním. Cílem je určit pro pacienta specifickou dávku přípravku obsahujícího oxykodon v lékové formě s prodlouženým uvolňováním, která bude podávána dvakrát denně a která poskytne adekvátní analgezii s tolerovatelnými nežádoucími účinky a co nejmenší potřebou záchranné medikace po tak dlouhou dobu, dokud je léčba bolesti nutná.

Délka léčby

Oxycodone Accord nemá být užíván déle, než je nutné. Pokud je vzhledem k typu a závažnosti onemocnění nutná dlouhodobá léčba, je třeba terapii převést na pravidelné podávání lékových forem s prodlouženým uvolňováním dvakrát denně.

Starší pacienti

U starších pacientů bez klinických projevů poruchy funkcí jater a/nebo ledvin obvykle není nutná úprava dávky.

Pacienti s poruchou funkce ledvin nebo jater

U těchto pacientů má být počáteční dávka stanovena konzervativním způsobem. Doporučená úvodní dávka pro dospělé pacienty má být snížena o 50 % (například celková denní perorální dávka 10 mg u pacientů dosud neléčených opioidy) a dávka u každého pacienta má být titrována tak, aby odpovídajícím způsobem vedla ke kontrole bolesti podle klinického stavu každého pacienta. Z toho důvodu nejnižší doporučená dávka, tj. 5 mg užívaných každých 6 hodin, nemusí být vhodná jako úvodní dávka.

Další rizikovní pacienti

Pacientům s nízkou tělesnou hmotností nebo pacientům s pomalým metabolismem léčivých přípravků, kterým dosud nebyly opioidy podávány, je zpočátku nutno podávat polovinu doporučené dávky.

Z toho důvodu nejnižší doporučená dávka, tj. 5 mg užívaných každých 6 hodin, nemusí být vhodná jako úvodní dávka.

Pediatriká populace

Bezpečnost a účinnost oxykodonu u dětí do 12 let nebyla dosud stanovena. Proto se Oxycodone Accord nedoporučuje podávat dětem do 12 let.

Způsob podání

Perorální podání.

Oxycodone Accord se podává v určené dávce podle pevně stanoveného léčebného schématu, ale ne častěji než každých 4 až 6 hodin.

K léčbě průlomové bolesti se může Oxycodone Accord užívat dle potřeby. Tvrdé tobolky lze užívat s jídlem nebo nezávisle na jídle s dostatečným množstvím tekutiny.

Tento léčivý přípravek se nesmí užívat s alkoholickými nápoji.

Cíle léčby a ukončení léčby

Před zahájením léčby přípravkem Oxycodone Accord má být s pacientem v souladu s metodickými pokyny pro léčbu bolesti dohodnuta strategie léčby včetně délky léčby a cílů léčby a plán ukončení léčby. Během léčby má být lékař v častém kontaktu s pacientem, aby mohl vyhodnotit potřebu další léčby, zvážit její ukončení a v případě potřeby upravit dávkování. Když pacient již léčbu oxycodonem nepotřebuje, může být prospěšné snižovat dávku postupně, aby se předešlo příznakům z vysazení. Není-li dosaženo dostatečné kontroly bolesti, má se zvážit možnost hyperalgie, tolerance a progresu primárního onemocnění (viz bod 4.4).

Délka léčby:

Oxycodon se nemá používat déle, než je nezbytné.

4.3 Kontraindikace

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- závažná respirační deprese s hypoxií a/nebo s hyperkapnií
- závažná chronická obstrukční plicní nemoc
- cor pulmonale
- závažné astma bronchiale
- paralytický ileus

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hlavním rizikem předávkování opioidů je respirační deprese.

Musí se dbát opatrnosti při podávání oxycodonu:

- starším nebo oslabeným pacientům
- pacientům se závažnou poruchou funkce plic, při poruše funkce jater nebo ledvin,
- u syndromu spánkové apnoe (viz text níže),
- pacientům s myxedémem,
- hypotyreózou,
- při Addisonově chorobě,
- při hypertrofii prostaty
- při toxické psychóze,
- při alkoholismu, deliriu tremens, toleranci k opioidům, známé závislosti na opioidech
- při onemocnění žlučových cest,
- pankreatitidě,
- obstrukčních a zánětlivých střevních onemocněních,
- zácpě,
- při poranění hlavy (z důvodu rizika zvýšeného intrakraniálního tlaku)
- při hypotenzi,
- hypovolemii,
- při epilepsii nebo predispozici k epileptickým záchvatům
- u pacientů užívajících sedativa, jako jsou benzodiazepiny nebo jiné centrálně tlumivé látky včetně alkoholu (viz také bod 4.5),
- u pacientů užívajících inhibitory MAO nebo během 2 týdnů po ukončení jejich užívání (viz také bod 4.5).

Poruchy jater a žlučových cest

Oxykodon může způsobit dysfunkci a spasmus Oddiho svěrače, a tím zvýšit intrabiliární tlak a zvýšit riziko příznaků postihující žlučové cesty a pankreatitidy. Proto se musí oxykodon podávat s opatrností u pacientů s pankreatitidou a onemocněním žlučových cest.

V případě podezření na paralytický ileus se musí podávání oxykodonu okamžitě ukončit.

Riziko plynoucí ze současného užívání se sedativy, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky
Současné užívání oxykodonu a sedativ, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky, může vést k sedaci, respirační depresi, kómatu a úmrtí. Vzhledem k těmto rizikům je současné předepisování těchto sedativ vyhrazeno pro pacienty, u nichž nejsou alternativní možnosti léčby. V případě rozhodnutí předepsat oxykodon současně se sedativy, je nutné předepsat nejnižší účinnou dávku na nejkratší možnou dobu léčby.

Pacienty je nutné pečlivě sledovat kvůli možným známkám a příznakům respirační deprese a sedace. V této souvislosti se důrazně doporučuje informovat pacienty a jejich pečovatele, aby o těchto symptomech věděli (viz bod 4.5).

Poruchy dýchání související se spánkem

Opioidy mohou způsobovat poruchy dýchání související se spánkem včetně centrální spánkové apnoe (CSA) a hypoxemie související se spánkem. Používání opioidů zvyšuje riziko CSA v závislosti na dávce. U pacientů, u kterých se vyskytne CSA, zvažte snížení celkové dávky opioidů.

Tolerance a závislost

Při dlouhodobém užívání se u pacienta může rozvinout tolerance k léčivé látce a je nutné postupně zvyšovat dávky, aby byla zajištěna kontrola bolesti. Dlouhodobé užívání tohoto léčivého přípravku může vést k fyzické závislosti a při náhlém ukončení léčby se může objevit syndrom z vysazení. Pokud stav pacienta již léčbu oxykodonem nevyžaduje, doporučuje se dávku snižovat postupně, aby se předešlo vzniku abstinenčních příznaků. Abstinenční příznaky mohou zahrnovat zívání, mydriázu, slzení, rinoreu, tremor, hyperhidrózu, úzkost, agitovanost, konvulze, nespavost nebo myalgii.

Opioidy nejsou terapií první volby u chronické nemaligní bolesti a ani se nedoporučují jako jediná léčba. Opioidy mají být používány jako součást komplexního léčebného programu zahrnujícího další léky a léčebné modalitty. U pacientů s chronickou nemaligní bolestí mají být sledovány známky závislosti a zneužívání. Dosažení cílů léčby má být pravidelně kontrolováno v souladu s pokyny pro léčbu bolesti. Je-li to vhodné, dávku je třeba upravit. V případě, že cíle léčby nejsou splněny, je třeba zvážit přerušování léčby.

Hyperalgezie, která nebude reagovat na další zvýšení dávky oxykodonu, se může objevit zejména při vysokých dávkách. Může být zapotřebí snížení dávky oxykodonu nebo změna na alternativní opioid.

Alkohol

Souběžné podání alkoholu a přípravku Oxycodone Accord může zvýraznit nežádoucí účinky oxykodonu; souběžnému podání je nutné se vyhnout.

Chirurgické zákroky

Oxycodone Accord se musí používat s opatrností před operací a během prvních 12 až 24 hodin po operaci. V závislosti na typu a rozsahu operace, zvoleném anestetickém postupu, další souběžné medikaci a individuálním stavu pacienta a na pečlivém posouzení rizika a přínosu u každého jednotlivého pacienta závisí přesné načasování zahájení pooperační léčby přípravkem Oxycodone Accord.

Přípravky obsahující oxykodon se musí používat s opatrností po břišních operacích, protože je známo, že opioidy narušují střevní motilitu, a nemají se používat, dokud se lékař neujistí, že funkce střeva je normální.

Endokrinní systém

Opioidy mohou ovlivňovat osu hypothalamus-hypofýza-nadledviny nebo hypothalamus-hypofýza-gonády. Některé pozorovatelné změny zahrnují zvýšení hladiny prolaktinu v séru a snížení plazmatické hladiny kortizolu a testosteronu.

Z těchto hormonálních změn mohou plynout klinické příznaky.

Porucha z užívání opioidů (zneužívání a závislost)

Při opakovaném podávání opioidů, jako je například oxykodon, se může vyvinout tolerance a fyzická a/nebo psychická závislost.

Opakované používání přípravku Oxycodone Accord může vést k poruše z užívání opioidů (opioid use disorder, OUD). Vyšší dávkování a delší léčba opioidy mohou zvýšit riziko vývoje OUD. Zneužívání nebo úmyslné nesprávné používání přípravku Oxycodone Accord může způsobit předávkování a/nebo úmrtí. U pacientů s osobní či rodinnou anamnézou (rodiče nebo sourozenci) zahrnující poruchy ze zneužívání návykové látky (včetně onemocnění z užívání alkoholu), u současných uživatelů tabáku nebo u pacientů s jinými poruchami duševního zdraví v osobní anamnéze (např. deprese, úzkost a poruchy osobnosti) je zvýšené riziko vývoje OUD.

Před zahájením léčby přípravkem Oxycodone Accord i během ní je třeba s pacientem dohodnout cíle léčby a plán jejího ukončení (viz bod 4.2). Před léčbou i během ní má být pacient také informován o rizicích a známkách OUD. Pokud se tyto známky objeví, musí být pacienti poučeni, aby kontaktovali svého lékaře.

Pacienti budou vyžadovat sledování zaměřené na známky chování vedoucí k vyhledávání léku (např. příliš časté žádosti o doplnění). To se týká i kontroly souběžně podávaných opioidů a psychoaktivních léků (jako jsou benzodiazepiny). U pacientů se známkami a příznaky OUD se má zvážit konzultace se specialistou na léčbu závislostí.

Oxycodone Accord je určen pouze k perorálnímu podání. Obsah tobolky může vyvolat závažné a potenciálně fatální účinky v případech nesprávného použití zahrnujícího parenterální žilní injekci.

Dopingové upozornění

Sportovci si musí být vědomi toho, že tento léčivý přípravek může způsobit pozitivní výsledky při dopingové kontrole. Použití oxykodonu jako dopingové látky může vést k ohrožení zdraví.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Sedativa, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky:

Současné užívání opioidů spolu se sedativy, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky, zvyšuje riziko sedace, respirační deprese, kómatu a úmrtí v důsledku aditivního tlumivého účinku na CNS. Je nutné omezit dávku a délku trvání jejich současného užívání (viz bod 4.4).

Látky tlumící CNS jsou například sedativa (včetně benzodiazepinů), hypnotika, fenothiaziny, neuroleptika, antidepresiva, antihistaminika, antiemetika nebo jiné opioidy.

Alkohol může zvýraznit farmakodynamické účinky přípravku Oxycodone Accord; souběžnému podání je nutné se vyhnout.

Současné podávání oxykodonu s léčivými přípravky ovlivňujícími serotonin, jako je selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nebo inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a norepinefrinu (SNRI), může způsobit serotoninovou toxicitu. Příznaky serotoninové toxicity mohou zahrnovat změny v psychickém stavu (např. agitovanost, halucinace, kóma), nestabilitu autonomního nervového systému (např. tachykardie, nestálý tlak krve, hypertermie), neuromuskulární abnormality (např. hyperreflexie, ztráta koordinace, ztuhlost) a/nebo gastrointestinální příznaky (např. nauzea, zvracení, průjem). U pacientů užívajících tato léčiva je třeba používat oxykodon s opatrností a může být nutné snížení dávky.

Léčivé přípravky s anticholinergními účinky (např. tricyklická antidepresiva, antihistaminika, antiemetika, psychotropní léčivé přípravky, myorelaxancia, léčivé přípravky proti Parkinsonově chorobě) mohou zesílit anticholinergní nežádoucí účinky oxykodonu, jako je zácpa, sucho v ústech nebo dysfunkce vylučování moči.

Oxykodon se má používat s opatrností u pacientů, kteří užívají inhibitory MAO nebo je užívali během posledních dvou týdnů.

U jednotlivých pacientů byly při současném podávání oxykodonu a kumarinových antikoagulancií pozorovány klinicky relevantní změny v mezinárodním normalizovaném poměru (INR) v obou směrech.

Oxykodon je metabolizován převážně pomocí CYP3A4 a částečně pomocí CYP2D6. Aktivity těchto metabolických drah mohou být inhibovány nebo indukovány společným podáváním s různými léčivými přípravky nebo doplňky stravy. V následujících odstavcích jsou tyto interakce podrobně vysvětleny.

Inhibitory CYP3A4, jako např. makrolidová antibiotika (např. klarithromycin, erythromycin a telithromycin), azolová antimykotika (např. ketokonazol, vorikonazol, itraconazol a posakonazol), inhibitory proteáz (např. boceprevir, ritonavir, indinavir, nelfinavir a sachinavir), cimetidin a grapefruitová šťáva mohou způsobit snížení clearance oxykodonu, což může vést ke zvýšení plazmatických koncentrací oxykodonu. Proto může být nutné dávku oxykodonu odpovídajícím způsobem upravit.

Některé konkrétní příklady inhibice enzymu CYP3A4 jsou uvedeny níže:

- Itraconazol, silný inhibitor CYP3A4, podávaný v dávce 200 mg perorálně po dobu pěti dnů, zvýšil AUC perorálně podávaného oxykodonu. AUC byla v průměru přibližně 2,4krát vyšší (rozmezí 1,5 - 3,4).
- Vorikonazol, inhibitor CYP3A4, podávaný v dávce 200 mg dvakrát denně po dobu čtyř dnů (v prvních dvou dávkách podáno 400 mg), zvýšil AUC perorálně podávaného oxykodonu. AUC byla v průměru přibližně 3,6krát vyšší (rozmezí 2,7 - 5,6).
- Telithromycin, inhibitor CYP3A4, podávaný v dávce 800 mg perorálně po dobu čtyř dnů, zvýšil AUC perorálně podávaného oxykodonu. AUC byla v průměru přibližně 1,8krát vyšší (rozmezí 1,3 - 2,3).
- Grapefruitová šťáva, inhibitor CYP3A4, podávaná v dávce 200 ml třikrát denně po dobu pěti dnů, zvýšila AUC perorálně podávaného oxykodonu. AUC byla v průměru přibližně 1,7krát vyšší (rozmezí 1,1 - 2,1).

Induktory CYP3A4, např. rifampicin, karbamazepin, fenytoin a třezalka tečkovaná, mohou indukovat metabolismus oxykodonu a způsobit zvýšení clearance oxykodonu, což může způsobit snížení plazmatických koncentrací oxykodonu. Může být nutné dávku oxykodonu odpovídajícím způsobem upravit.

Některé konkrétní příklady indukce enzymu CYP3A4 jsou uvedeny níže:

- Třezalka tečkovaná, induktor CYP3A4, podávaná v dávce 300 mg třikrát denně po dobu patnácti dnů, snížila AUC perorálně podávaného oxykodonu. AUC byla v průměru přibližně o 50 % nižší (rozmezí 37-57 %).
- Rifampicin, induktor CYP3A4, podávaný v dávce 600 mg jednou denně po dobu sedmi dnů, snížil AUC perorálně podávaného oxykodonu. AUC byla v průměru přibližně o 86 % nižší.

Léčivé přípravky, které inhibují aktivitu CYP2D6, jako paroxetin a chinidin, mohou způsobit snížení clearance oxykodonu, což může vést ke zvýšení plazmatických koncentrací oxykodonu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

U pacientek, které jsou těhotné nebo kojí, je zapotřebí se použití tohoto léčivého přípravku v maximální možné míře vyhnout.

Těhotenství

K dispozici jsou pouze omezené údaje o podávání oxykodonu těhotným ženám. Oxykodon prochází placentou. Děti narozené matkám, kterým byly podávány opioidy během posledních 3 až 4 týdnů před porodem, je třeba sledovat vzhledem k riziku respirační deprese. U novorozenců matek léčených oxykodonem je možné pozorovat abstinenci příznaky.

Kojení

Oxykodon se může vylučovat do mateřského mléka a může u kojence způsobit respirační depresi. Proto se oxykodon nemá podávat kojícím matkám.

Fertilita

Údaje o účinku oxykodonu na fertilitu u člověka nejsou k dispozici. Studie na potkanech neprokázaly žádné účinky na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Oxykodon může narušit schopnost řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje. To je pravděpodobné zejména na počátku léčby oxykodonem, při zvýšení dávky nebo změně léčby a v případě, že se oxykodon kombinuje s jinými přípravky tlumícími CNS.

Pacienti, u nichž je konkrétní dávka stabilizována, nemusí být nutně omezováni. Lékař proto má rozhodnout, zda pacient může řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Kvůli svým farmakologickým vlastnostem může oxykodon způsobit respirační depresi, miózu, bronchiální spasmy a spasmy hladkého svalstva a může potlačit kašlací reflex.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou nauzea (zejména na počátku léčby) a zácpa.

Respirační deprese je hlavním rizikem předávkování opioidy a vyskytuje se nejčastěji u starších nebo oslabených pacientů.

Níže uvedené frekvence jsou podkladem pro klasifikaci nežádoucích účinků:

Velmi časté: $\geq 1/10$

Časté: $\geq 1/100$ až $< 1/10$

Méně časté: $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$

Vzácné: $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$

Velmi vzácné: $\geq 1/10\ 000$

Není známo: z dostupných údajů nelze určit

Infekce a infestace

Vzácné: herpes simplex

Poruchy imunitního systému

Méně časté: hypersenzitivní reakce

Není známo: anafylaktické reakce, anafylaktoidní reakce

Poruchy metabolismu a výživy

Časté: snížená chuť k jídlu, ztráta chuti k jídlu

Méně časté: dehydratace

Vzácné: zvýšená chuť k jídlu

Psychiatrické poruchy

Časté: úzkost, stav zmatenosti, deprese, snížená aktivita, neklid, psychomotorická hyperaktivita, nervozita, nespavost, abnormální myšlení

Méně časté: agitovanost, afektivní lability, euforická nálada, poruchy vnímání, jako jsou halucinace, derealizace; snížené libido, drogová závislost (viz bod 4.4)

Není známo: agresivita

Poruchy nervového systému

Velmi časté: somnolence, sedace, závrať, bolest hlavy

Časté: třes, letargie

Méně časté: amnézie, epileptické záchvaty (zejména u osob s epileptickou poruchou nebo predispozicí ke křečím), porucha koncentrace, migréna, hypertonie, mimovolní svalové kontrakce, hypestezie, porucha koordinace, poruchy řeči, synkopa, parestezie, dysgeuzie
Není známo: hyperalgie

Poruchy oka

Méně časté: porucha zraku, mióza

Poruchy ucha a labyrintu

Méně časté: poškození sluchu, vertigo

Srdeční poruchy

Méně časté: tachykardie, palpitace (v kontextu syndromu z vysazení)

Cévní poruchy

Méně časté: vazodilatace

Vzácné: hypotenze, ortostatická hypotenze

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Časté: dyspnoe, bronchospasmus

Méně časté: respirační deprese, dysfonie, kašel

Není známo: syndrom centrální spánkové apnoe

Gastrointestinální poruchy

Velmi časté: zácpa, zvracení, nauzea

Časté: bolest břicha, průjem, sucho v ústech, škytavka, dyspepsie

Méně časté: orální ulcerace, stomatitida, dysfagie, flatulence, eruktace, ileus

Vzácné: meléna, poruchy zubů, krvácení z dásní

Není známo: zubní kaz

Poruchy jater a žlučových cest

Méně časté: zvýšení hodnot jaterních enzymů

Není známo: cholestáza, biliární kolika, dysfunkce Oddiho svěrače

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Velmi časté: pruritus

Časté: kožní reakce/vyrážka, hyperhidróza

Méně časté: suchá kůže

Vzácné: kopřivka

Poruchy ledvin a močových cest

Časté: dysurie, nucení na močení

Méně časté: retence moči

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Méně časté: erektilní dysfunkce, hypogonadismus

Není známo: amenorea

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Časté: astenické stavy, únava

Méně časté: zimnice, abstinenční syndrom, bolest (např. bolest na hrudi), malátnost, otok, periferní otok, léková tolerance, žízeň

Vzácné: zvýšení tělesné hmotnosti, snížení tělesné hmotnosti

Není známo: syndrom z vysazení léku u novorozenců

Poranění, otravy a procedurální komplikace

Méně časté: náhodné zranění

Závislost

Opakované používání přípravku Oxycodone Accord, a to i v terapeutických dávkách, může vést k závislosti. Riziko závislosti se u jednotlivých pacientů může lišit podle rizikových faktorů, dávkování a délky léčby opioidy (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Příznaky předávkování

Akutní předávkování oxykodonem se může projevit jako respirační deprese, somnolence progredující až do stuporu nebo kómatu, hypotonie, mióza, bradykardie, hypotenze, plicním edém a úmrtí.

Při předávkování oxykodonem byla pozorována toxická leukoencefalopatie.

Léčba předávkování

Musí být zachovány průchodné dýchací cesty. Čistí antagonisté opioidů, jako je naloxon, jsou specifická antidota proti symptomům předávkování opioidy. Podle potřeby mají být použita další podpůrná opatření.

Opioidní antagonisté: Naloxon (např. 0,4 – 2 mg intravenózně). Podání jednotlivých dávek musí být opakováno v závislosti na klinickém stavu pacienta v intervalech 2 až 3 minut. Je možná intravenózní infuze 2 mg naloxonu v 500 ml roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) nebo v roztoku glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5%) (0,004 mg/ml naloxonu). Rychlost infuze se musí nastavit podle předchozích bolusových injekcí a odpovědi pacienta.

V případě potřeby lze použít podpůrné prostředky (umělé dýchání, kyslík, vazopresory a infuze) kvůli zvládnutí oběhového šoku při předávkování. Při srdeční zástavě nebo arytmií je třeba provést srdeční masáž nebo defibrilaci. Je třeba zachovat metabolismus tekutin a elektrolytů.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Analgetika; Přírodní opiové alkaloidy

ATC kód: N02AA05

Oxykodon vykazuje afinitu ke kappa, mí a delta opioidním receptorům v mozku, míše a periferních orgánech. Na těchto receptorech působí jako opioidní agonista bez antagonistického účinku. Terapeutický účinek je hlavně analgetický a sedativní.

Endokrinní systém

Viz bod 4.4.

Gastrointestinální systém

Opioidy mohou vyvolat spasmus Oddiho svěrače.

Pediatrická populace

Celkově údaje o bezpečnosti získané s perorálním oxykodonem v 9 klinických, farmakodynamických a farmakokinetických studiích zahrnujících celkem 629 kojenců a dětí (ve věku od 2 měsíců do 17 let)

prokazují, že perorální oxykodon je u pediatrických pacientů dobře snášen s pouze malými nežádoucími účinky postihujícími především gastrointestinální a nervový systém. Pozitivní bezpečnostní údaje získané u perorálního oxykodonu jsou potvrzeny 9 studiemi provedenými s bukalně, intramuskulárně a intravenózně podávaným oxykodonem u celkem 1860 kojenců a dětí, u kterých se také vyskytly pouze lehké nežádoucí účinky srovnatelné s těmi, které byly pozorovány při užívání perorálního oxykodonu.

Dávka oxykodonu podávaná parenterálně kojencům a dětem v klinických studiích byla v rozmezí 0,025 mg/kg až 0,1 mg/kg, přičemž nejčastěji používanou dávkou byla 0,1 mg/kg následovaná 0,05 mg/kg. Intravenózní dávka oxykodonu byla v rozmezí 0,025 mg/kg až 0,1 mg/kg, přičemž 0,1 mg/kg byla nejčastěji používaná dávka, po níž následovalo 0,05 mg/kg. Intramuskulární dávka oxykodonu byla v rozmezí 0,02 mg/kg až 0,1 mg/kg. Dávka perorálně podávaného oxykodonu byla v rozmezí 0,1 mg/kg (počáteční dávka) až 1,24 mg/kg/den. Bukálně podaná dávka oxykodonu byla 0,1 mg/kg.

Celkově se zdá, že nežádoucí účinky v těchto studiích oxykodonu u kojenců a dětí jsou v souladu se známým bezpečnostním profilem oxykodonu vypracovaným v četných klinických studiích provedených u dospělých. V těchto studiích nebyly identifikovány žádné nové nebo neočekávané bezpečnostní signály. Všechny hlášené nežádoucí účinky byly v souladu se známým bezpečnostním profilem oxykodonu i jiných srovnatelně silných opioidů. Nicméně Oxykodon Accord se nedoporučuje u dětí do 12 let kvůli nedostatečným údajům o bezpečnosti a účinnosti.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Absolutní biologická dostupnost oxykodonu je 42-87 % po perorálním podání ve srovnání a parenterální aplikaci a maximální plazmatická koncentrace je dosažena přibližně za 1 až 1,5 hodiny.

Distribuce

V ustáleném stavu je distribuční objem oxykodonu 2,6 l/kg a vazba na plazmatické bílkoviny 38-45 %.

Biotransformace

Oxykodon se metabolizuje ve střevě a v játrech prostřednictvím systému cytochromu P450 na noroxykodon (CYP3A4) a oxymorfon (CYP2D6) a také na několik glukuronidových konjugátů. Přispění metabolitů k celkovému farmakodynamickému účinku není relevantní.

Eliminace

Plazmatický eliminační poločas je 4 až 6 hodin. Oxykodon a jeho metabolity jsou vylučovány močí i stolicí. Oxykodon také prochází placentou a může být detekován v mateřském mléce.

Linearita/nelinearita

Po podání oxykodon-hydrochloridu v lékové formě tobolky se plazmatická koncentrace zvyšovala lineárně v rozmezí dávek 5 až 20 mg.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Reprodukční a vývojová toxikologie

Oxykodon neměl žádný vliv na fertilitu nebo raný embryonální vývoj u samců a samic potkanů v dávkách až 8 mg/kg/den. Oxykodon také nezpůsobil žádné malformace u potkanů v dávkách až 8 mg/kg/den nebo u králíků v dávkách až 125 mg/kg/den. U králíků bylo při statistickém hodnocení jednotlivých plodů pozorováno zvýšení vývojových změn v souvislosti s dávkou (zvýšený výskyt nadbytečných (27) presakrálních obratlů, další páry žeber). Když však byly stejné údaje analyzovány s použitím vrhů na rozdíl od jednotlivých plodů, nedošlo k žádnému na dávce závislému zvýšení vývojových odchylek, ačkoli výskyt nadbytečných presakrálních obratlů zůstal významně vyšší ve skupině s dávkou 125 mg/kg/den ve srovnání s kontrolní skupinou. Vzhledem k tomu, že tato úroveň dávky byla spojena se závažnými farmakotoxickými účinky u březích zvířat, nálezy u plodu mohly být sekundárním důsledkem závažné mateřské toxicity.

Ve studii prenatalního a postnatalního vývoje u potkanů byla tělesná hmotnost matky a parametry příjmu potravy sníženy u dávek ≥ 2 mg/kg/den ve srovnání s kontrolní skupinou. Tělesné hmotnosti byly nižší v F1 generaci od matek potkanů ve skupině s dávkou 6 mg/kg/den. Nebyl pozorován účinek na fyzické, reflexologické a smyslové vývojové parametry ani na indexy chování a reprodukce u mláďat F1 (NOEL pro mláďata F1 byla 2 mg/kg/den na základě účinků na tělesnou hmotnost pozorovaných při dávce 6 mg/kg/den). Ve studii nebyly pozorovány žádné účinky na generaci F2 v žádné dávce.

Genotoxicita

Výsledky studií *in vitro* a *in vivo* ukazují, že genotoxické riziko oxykodonu pro člověka je minimální nebo žádné při systémových koncentracích oxykodonu, kterých je dosaženo terapeuticky. Oxykodon nebyl genotoxický v testu bakteriální mutagenity nebo v *in vivo* mikronukleárním testu u myši. Oxykodon vyvolal pozitivní odpověď v *in vitro* testu myšního lymfomu v přítomnosti metabolické aktivace potkaních jater S9 při hladinách dávek vyšších než 25 $\mu\text{g/ml}$. Byly provedeny dva *in vitro* testy chromozomálních aberací s lidskými lymfocyty. V prvním testu byl oxykodon negativní bez metabolické aktivace, ale byl pozitivní s metabolickou aktivací S9 v časovém bodě 24 hodin, ale ne 48 hodin po expozici. Ve druhém testu oxykodon nevykazoval žádnou klastogenitu ani s metabolickou aktivací, ani bez ní v jakékoli koncentraci nebo časovém bodě.

Kancerogenita

Kancerogenita byla hodnocena ve 2leté studii orální sondou prováděné na potkanech kmene Sprague-Dawley. Oxykodon nezvyšoval výskyt nádorů u samců a samic potkanů v dávkách až 6 mg/kg/den. Dávky byly omezeny farmakologickými účinky oxykodonu souvisejícími s opioidy.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolek:

Mikrokrytalická celulóza
Magnesium-stearát

Tobolka:

Želatina
Oxid titaničitý (E 171)
Žlutý oxid železitý (E 172)
Červený oxid železitý (E 172)
Indigokarmín (E 132)

Potiskový inkoust:

Šelak
Propylenglykol (E 1520)
Černý oxid železitý (E 172)
Hydroxid draselný (E 525)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Tobolky jsou baleny v blistrech (PVC/PVDC-Al) a poté umístěny do krabiček. V krabičce je -

5 mg: 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98 a 100 tvrdých tobolek

10 mg: 20, 28, 30, 50, 56, 98 a 100 tvrdých tobolek

20 mg: 20, 28, 30, 50, 56, 98 a 100 tvrdých tobolek

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord Healthcare Polska Sp. Z o.o.

Ul. Tasmowa 7,

02-677 Varšava, Mazowieckie

Polsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

5 mg: 65/398/21-C

10 mg: 65/399/21-C

20 mg: 65/400/21-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. 9. 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

24. 3. 2025