

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

OxyNorm 1 mg/ml oraaliliuos
OxyNorm 10 mg/ml oraaliliuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Oksikodonihydrokloridi 1 mg/ml tai 10 mg/ml.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

1 mg/ml: 1 ml oraaliliuosta sisältää 1 mg:n natriumbentsoattia (E211).
10 mg/ml: 1 ml oraaliliuosta sisältää 1 mg:n natriumbentsoattia (E211) ja 0,1 mg paraoranssia (E110).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Oraaliliuos.

Valmisteen kuvaus:

1 mg/ml: Kirkas, väritön liuos.
10 mg/ml: Kirkas, oranssinvärinen liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

OxyNorm on tarkoitettu aikuisille ja nuorille (vähintään 12-vuotiaille) vaikean kivun hoitoon, jota voidaan hallita riittävästi ainoastaan opioidikipulääkkeillä.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Useimmat potilaat, joita hoidetaan pitkävaikutteisilla opioididepottableteilla, tarvitsevat läpilyöntikipujen hoitoon lyhytvaikutteisen opioidin. Jos opioideja käytetään depotlääkemuodon lisäksi lisälääkkeenä välittömästi vapauttavassa lääke muodossa ja lisälääkitystä tarvitaan enemmän kuin kaksi annosta vuorokaudessa, voi olla syytä nostaa depotmuotoisen opioidin annostusta.

Aikuiset

Annostelu on yksilöllinen ja määräytyy potilaan sairauden, yleistilan, iän ja aikaisemman kipulääkityksen mukaan. Oikea annos kullekin potilaalle on pienin annos, jolla kipua voidaan hallita riittävästi ilman haittavaikutuksia tai siten, että haittavaikutukset ovat siedettäviä.

Potilailla, jotka eivät ole käyttäneet aiemmin opioideja, tavanomainen aloitusannos on 5 mg 6 tunnin välein. Potilaan kivunlievitystarpeen perusteella voidaan kuitenkin harkita myös suurempien aloitusannosten käyttöä. Jos kipu reagoi opioideihin, annosta voidaan suurentaa päivittäin, kunnes haluttu teho saavutetaan tai potilaalle kehittyy sietämättömiä haittavaikutuksia.

Jos potilas on ennen OxyNorm-hoitoa käyttänyt morfiinia suun kautta, vuorokausiannos lasketaan seuraavan kaavan perusteella: 10 mg suun kautta otettavaa oksikodonia vastaa 20 mg suun kautta

otettavaa morfiinia. Tässä yhteydessä on painotettava, että tämä on vain ohje tarvittavan oksikodoniannoksen määrittämiseksi. Potilaskohtaisen vaihtelun vuoksi sopiva annos tulee aina määrittää huolella ja tapauskohtaisesti. Aluksi voi olla suositeltavaa käyttää pienempää kuin vastaavaa annosta.

Kivunhoidon tavoite on saavuttaa pitkävaikutteisella opioidilla riittävä kivunlievitys mahdollisimman vähäisillä haittavaikutuksilla. Hoidon aikana tulisi lyhytvaikutteisen opioidin tarve läpilyöntikipuihin olla mahdollisimman vähäinen. Jos OxyNorm-oraaliliuosta käytetään läpilyöntikipuihin pitkävaikutteisten oksikodonidepottablettien kanssa, on kerta-annos 1/6-1/8 osa oksikodonin vuorokausiannoksesta.

Hoidon aloittamisen jälkeen lääkärin on seurattava säännöllisesti kivunlievityksen onnistumista ja opioidien muita vaikutuksia, jotta annosta voidaan muuttaa tehokkaan kivunlievityksen saavuttamiseksi ja mahdolliset haittavaikutukset voidaan hoitaa.

Vaihtaminen suun kautta annettavasta oksikodonihoidosta parenteraaliseen oksikodonihoidon tai toisinpäin

Annos lasketaan seuraavan kaavan perusteella: 2 mg suun kautta annettavaa oksikodonia vastaa 1 mg:aa parenteraalisesti annettavaa oksikodonia. Tässä yhteydessä on painotettava, että tämä on vain ohje tarvittavan annoksen määrittämiseksi. Potilaskohtaisen vaihtelun vuoksi kunkin potilaan annos tulee titrata huolellisesti asianmukaiselle tasolle.

Pediatriiset potilaat

Opioideja saa käyttää vain hyväksytyihin käyttöaiheisiin, ja niitä saa määrätä vain lasten vaikean kivun hoitoon perehtynyt erikoislääkäri huolellisen hyötyjen ja riskien arvioinnin jälkeen.

Nuoret (vähintään 12-vuotiaat)

Tavanomainen aloitusannos on 5 mg OxyNorm-valmistetta 6 tunnin välein potilaille, jotka eivät ole aiemmin käyttäneet opioideja ja joiden vaikea kipu ei ole hoidettavissa heikoilla opioideilla. Annos on titrattava huolellisesti, tarvittaessa päivittäin, kunnes saavutetaan riittävä kivunlievitys. Antoväli voidaan tarvittaessa pienentää 4 tuntiin, mutta valmistetta ei saa ottaa yli 6 kertaa päivässä.

Aloitusannos voi olla suurempi potilaille, jotka jo käyttävät opioideja, riippuen siitä, miten opioidihoito on aiemmin sujunut.

Alle 12-vuotiaat lapset

Oksikodonin tehoa ja turvallisuutta alle 12-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Iäkkäät potilaat

Annosta ei yleensä tarvitse muuttaa iäkkäillä potilailla.

Munuaisten tai maksan vajaatoimintapotilaat

Näiden potilaiden aloitusannosta määrättäessä on noudatettava konservatiivista käytäntöä. Suositeltavasta aikuisten aloitusannoksesta annetaan puolet (esim. 10 mg kokonaisvuorokausiannos suun kautta potilaille, jotka eivät ole aiemmin käyttäneet opioideja), ja annos titrataan riittävän kivunhallinnan saavuttamiseksi kunkin potilaan kliinisen tilanteen mukaan.

Antotapa

Suun kautta.

Hoidon tavoitteet ja lopettaminen

Ennen OxyNorm-hoidon aloittamista on sovittava yhdessä potilaan kanssa hoitosuosituksen mukaisesta kivunhoitostrategiasta, mukaan lukien hoidon kesto, hoitotavoitteet ja hoidon lopettamissuunnitelma. Hoidon aikana lääkärin ja potilaan on oltava säännöllisesti yhteydessä, jotta hoidon jatkamista voidaan arvioida, hoidon lopettamista voidaan harkita ja annoksia voidaan muuttaa

tarvittaessa. Kun oksikodonihoito ei enää ole tarpeen, annoksen pienentäminen vähitellen voi olla aiheellista vieroitusoireiden välttämiseksi. Jos kipulääkitys ei tehoa toivotulla tavalla, on otettava huomioon kipuperkkyuden, toleranssin ja taustalla olevan sairauden etenemisen mahdollisuus (ks. kohta 4.4).

Hoidon kesto

Oksikodonihoitoa ei pidä jatkaa pidempään kuin on välttämätöntä. Katso kohta 4.4 koskien tarvetta seurata huolellisesti riippuvuuden ja väärinkäytön kehittymistä.

4.3 Vasta-aiheet

OxyNorm-valmiste on vasta-aiheinen

- jos potilas on yliherkkä oksikodonille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- opioidien käyttö on jostain syystä vasta-aiheista
- jos potilaalla on vaikea keuhkohtaumatauti
- jos potilaalla on keuhkosydänsairaus (cor pulmonale)
- jos potilaalla on vaikea astma
- jos potilaalla on vaikea hengityslama, johon liittyy hypoksiaa ja/tai hyperkapnia
- jos potilaalla on paralyttinen ileus.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varovaisuutta on noudatettava, kun oksikodonia annetaan heikkokuntoisille iäkkäille potilaille, potilaille, joilla on vaikea keuhkojen vajaatoiminta, maksan tai munuaisten vajaatoiminta, myksedeema, hypotyreoosi, Addisonin tauti, toksinen psykoosi, eturauhasen liikakasvu, lisämunuaiskuoren vajaatoiminta, alkoholismi, delirium tremens, uniapnea, sappitiesairaus, haimatulehdus, tulehduksellinen suolistosairaus, hypotensio, hypovolemia tai pään vamma (aivopaineen suurenemisriskin vuoksi), tai potilaille, jotka käyttävät bentsodiatsepiineja, muita keskushermostoa lamaavia aineita (mukaan lukien alkoholi) tai MAO-estäjiä.

Tärkein liian suuriin opioidiannoksiin liittyvä vaara on hengityslama.

Unenaikaiset hengityshäiriöt

Opioidit voivat aiheuttaa unenaikaisia hengityshäiriöitä, kuten sentraalista uniapneaa (CSA) ja unenaikaista hypoksemiaa. Opioidien käyttö suurentaa sentraalisen uniapnean riskiä annoksesta riippuvalla tavalla. Jos potilaalla esiintyy sentraalista uniapneaa, on harkittava opioidien kokonaisannoksen pienentämistä.

Oksikodonin ja sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja niiden kaltaisten lääkkeiden, samanaikainen käyttö voi aiheuttaa sedaatiota, hengityslamaa, koomaa ja kuoleman. Näiden riskien vuoksi näitä sedatiivisia lääkkeitä voidaan määrätä samanaikaisesti oksikodonin kanssa vain sellaisille potilaille, joille muut hoitovaihtoehdot eivät sovi. Jos potilaalle päätetään määrätä oksikodonia samanaikaisesti sedatiivisten lääkkeiden kanssa, on määrättävä pienin tehoava annos ja hoidon on oltava mahdollisimman lyhykestoinen. Potilasta on seurattava tarkkaan hengityslaman ja sedaation merkkien ja oireiden varalta. On erittäin suositeltavaa neuvoa potilasta ja hänen läheisiään tarkkailemaan näitä oireita (ks. kohta 4.5).

OxyNorm-valmiste saattaa lamata yskänrefleksin.

Kuten kaikkia opioidivalmisteita, oksikodonivalmisteita tulee käyttää varovasti vatsan alueen leikkauksen jälkeen, koska opioidien tiedetään heikentävän suolen motiliteettia. Tästä syystä niitä ei tule käyttää ennen kuin lääkäri on varmistanut, että suolen toiminta on normalisoitunut.

Opioidien käyttöhäiriö (väärinkäyttö ja riippuvuus)

Opioidien, kuten oksikodonin, toistuva käyttö voi aiheuttaa toleranssin kehittymistä ja fyysistä ja/tai psyykkistä riippuvuutta.

OxyNorm-valmisteen toistuva käyttö voi johtaa opioidien käyttöhäiriöön (opioid use disorder, OUD). Suuremmilla annoksilla ja pidemmän aikaa annettu opioidihoito voi lisätä opioidien käyttöhäiriön kehittymisen riskiä. OxyNorm-valmisteen väärinkäyttö tai tahallinen virheellinen käyttö voi johtaa yliannostukseen ja/tai kuolemaan. Opioidien käyttöhäiriön (OUD) kehittymisen riski on suurempi, jos potilaalla tai hänen perheessään (vanhemmilla tai sisaruksilla) on aiemmin esiintynyt päihteiden väärinkäyttöä (mukaan lukien alkoholin väärinkäyttöä), jos potilas tupakoi tai jos potilaalla on aiemmin esiintynyt muita mielenterveysongelmia (esim. vakavaa masennusta tai ahdistuneisuutta tai persoonallisuushäiriöitä).

Ennen OxyNorm-hoidon aloittamista ja hoidon aikana on sovittava yhdessä potilaan kanssa hoidon tavoitteista ja lopettamisesta (ks. kohta 4.2). Ennen hoidon aloittamista ja hoidon aikana potilaalle on myös tiedotettava opioidien käyttöhäiriön riskeistä ja oireista. Jos näitä oireita ilmenee, potilasta on neuvottava ottamaan yhteyttä lääkäriin.

Potilaita on seurattava päihdehakuksen käyttäytymisen havaitsemiseksi (esim. ennenaikaiset reseptin uusimispyynnöt). Tähän sisältyy myös samanaikaisesti käytettyjen opioidien ja psykoaktiivisten lääkkeiden (kuten bentsodiatsepiinien) tarkistus. Jos potilaalla esiintyy opioidien käyttöhäiriön merkkejä ja oireita, on harkittava riippuvuuden hoitoon erikoistuneen lääkärin konsultointia.

Pitkäaikaisen käytön yhteydessä potilaalle saattaa kehittyä toleranssi, jolloin kivunlievityksessä tarvitaan jatkuvasti suurempia annoksia. Valmisteen pitkäaikainen käyttö voi aiheuttaa fyysistä riippuvuutta, ja hoidon äkillinen keskeyttäminen voi johtaa vieroitusoireisiin. Kun oksikodonihoito ei enää ole tarpeen, annosta on syytä pienentää vähitellen vieroitusoireiden välttämiseksi. Vieroitusoireita voivat olla mm. haukottelu, mustuaisten laajeneminen, kyynelvuoto, voimakas nuha, vapina, voimakas hikoilu, ahdistuneisuus, kiihtyneisyys, kouristukset ja unettomuus.

Etenkin suuria annoksia käytettäessä voi esiintyä hyperalgesiaa, joka ei reagoi oksikodoniannoksen suurentamiseen. Tällöin on ehkä pienennettävä oksikodoniannosta tai siirryttävä käyttämään toista opioidia.

Opioidit eivät ole ensisijainen hoito krooniseen ei-maligniin kipuun, eikä niitä suositella ainoaksi hoidoksi. Opioideja pitäisi käyttää osana kokonaisvaltaista hoito-ohjelmaa, johon kuuluu muuta lääkitystä ja muita hoitomuotoja. Kroonisesta ei-malignista kivusta kärsiviä potilaita on arvioitava ja seurattava riippuvuuden ja väärinkäytön havaitsemiseksi.

Maksa ja sappi

Oksikodoni voi aiheuttaa Oddin sulkijalihaksen toimintahäiriöitä ja kouristuksia, mikä nostaa sappitehyn sisäistä painetta ja lisää sappitehoireiden ja haimatulehduksen riskiä. Siksi oksikodonia on annettava varoen potilaille, joilla on haimatulehdus ja sappiteiden sairauksia.

Suun kautta otettavien lääkemuuotojen parenteraalisen väärinkäytön voidaan olettaa aiheuttavan vakavia haittatapahtumia, jotka voivat johtaa kuolemaan (ks. kohta 4.9).

Alkoholin ja OxyNorm-valmisteen samanaikainen käyttö saattaa lisätä oksikodonin haittavaikutuksia. Tämän takia samanaikaista käyttöä tulee välttää.

OxyNorm-valmistetta tulee käyttää varoen preoperatiivisesti sekä ensimmäisten 12–24 tunnin kuluttua leikkauksesta.

Opioidit, kuten oksikodoni, voivat vaikuttaa hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisakseliin tai hypotalamus-aivolisäke-sukupuolirauhasakseliin. Mahdollisia muutoksia ovat esimerkiksi seerumin prolaktiinipitoisuuksien suureneminen ja plasman kortisoli- ja testosteronipitoisuuksien pieneneminen. Nämä hormonaaliset muutokset saattavat aiheuttaa kliinisesti havaittavia oireita.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per ml, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Tämä lääkevalmiste sisältää 1 mg:n natriumbentsoaattia per ml. Bentsoaatti voi lisätä vastasyntyneen (enintään 4 viikon ikäisen) ikterusta.

OxyNorm 10 mg/ml:n oraalliuos sisältää atsoväriainetta (paraoranssi E110), joka saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Additiivisen keskushermostoa lamaavan vaikutuksen vuoksi opioidien ja sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja niiden kaltaisten lääkkeiden, samanaikainen käyttö lisää sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman riskiä. Annostusta ja samanaikaisen hoidon kestoa on rajoitettava (ks. kohta 4.4). Keskushermostoa lamaavia lääkkeitä ovat mm. muut opioidit, gabapentinoitit kuten pregabaliini, anksiolyytit, unilääkkeet ja rauhoittavat lääkkeet (ml. bentsodiatsepiinit), psykoosilääkkeet, masennuslääkkeet, fentiatsiinit ja alkoholi.

Oksikodonin ja antikolinergien tai antikolinergisesti vaikuttavien lääkkeiden (esim. trisyklisten masennuslääkkeiden, antihistamiinien, psykoosilääkkeiden, lihasrelaksanttien, Parkinson-lääkkeiden) samanaikainen käyttö saattaa lisätä antikolinergisiä haittavaikutuksia.

Oksikodonin samanaikainen anto serotoniinivalmisteiden, kuten selektiivisen serotoniinin takaisinoton estäjän (SSRI) tai serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjän (SNRI), kanssa voi aiheuttaa serotoniinioireyhtymän, jonka oireita voivat olla psyykkisen tilan muutokset (esim. levottomuus, hallusinaatiot, kooma), autonomisen hermoston toimintahäiriö (esim. takykardia, labiili verenpaine, hypertermia), neuromuskulaariset poikkeavuudet (esim. hyperrefleksia, koordinaatiohäiriö, jäykkyys) ja/tai maha-suolikanavan oireet (esim. pahoinvointi, oksentelu, ripuli). Oksikodonin käytössä on noudatettava varovaisuutta, ja annostusta voi olla tarpeen pienentää näitä lääkkeitä käyttäville potilaille.

MAO:n estäjillä tiedetään olevan yhteisvaikutuksia euforisoivien kipulääkkeiden kanssa. MAO:n estäjät aiheuttavat keskushermoston stimulaatiota tai lamaa, johon liittyy hypertensiivinen tai hypotensiivinen kriisi (ks. kohta 4.4). Oksikodonin käytössä tulee noudattaa varovaisuutta, jos potilas käyttää MAO:n estäjää tai on käyttänyt niitä edeltävien kahden viikon aikana (ks. kohta 4.4).

Alkoholi saattaa voimistaa OxyNorm-valmisteen farmakodynaamisia vaikutuksia. Tämän takia samanaikaista käyttöä on vältettävä.

Oksikodoni metaboloituu pääasiassa CYP3A4-välitteisesti, mutta myös CYP2D6-välitteisesti. Näiden metaboliareittien toimintaa voidaan estää tai indusoida useilla samanaikaisesti annettavilla lääkkeillä tai ruokavaliolla.

CYP3A4:n estäjät, kuten makrolidiantibiootit (esim. klaritromysiini, erytromysiini ja telitromysiini), atsolisienilääkkeet (esim. ketokonatsoli, vorikonatsoli, itrakonatsoli ja posakonatsoli), proteaasinestäjät (esim. bosepreviiri, ritonaviri, indinaviiri, nelfinaviiri ja sakinaviiri), simetidiini ja greippimehu, saattavat vähentää oksikodonin puhdistumaa, mikä saattaa lisätä oksikodonin pitoisuuksia plasmassa. Tästä syystä oksikodoniannosta on ehkä muutettava.

Seuraavassa yksityiskohtaisia esimerkkejä:

- 200 mg itrakonatsolia (voimakas CYP3A4:n estäjä) suun kautta viiden päivän ajan suurensi suun kautta otettavan oksikodonin AUC-arvoa. Keskimäärin AUC-arvo oli noin 2,4-kertainen (vaihteluväli 1,5–3,4).

- 200 mg vorikonatsolia (CYP3A4:n estäjä) kahdesti vuorokaudessa neljän päivän ajan (ensimmäiset kaksi annosta 400 mg) suurensi suun kautta otettavan oksikodonin AUC-arvoa. Keskimäärin AUC-arvo oli noin 3,6-kertainen (vaihteluväli 2,7–5,6).
- 800 mg telitromysiinia (CYP3A4:n estäjä) suun kautta neljän päivän ajan suurensi suun kautta otettavan oksikodonin AUC-arvoa. Keskimäärin AUC-arvo oli noin 1,8-kertainen (vaihteluväli 1,3–2,3).
- 200 ml greippimehua (CYP3A4:n estäjä) kolmesti vuorokaudessa viiden päivän ajan suurensi suun kautta otettavan oksikodonin AUC-arvoa. Keskimäärin AUC-arvo oli noin 1,7-kertainen (vaihteluväli 1,1–2,1).

CYP3A4:n indusorit, kuten rifampisiini, karbamatsepiini, fenytoiini ja mäkikuisma, saattavat indusoida oksikodonin metaboliaa ja lisätä oksikodonin puhdistumaa, mikä saattaa pienentää oksikodonin pitoisuutta plasmassa. Tästä syystä oksikodoniannosta on ehkä muutettava.

Seuraavassa yksityiskohtaisia esimerkkejä:

- 300 mg mäkikuismaa (CYP3A4:n indusori) kolmesti vuorokaudessa viidentoista päivän ajan pienensi suun kautta otettavan oksikodonin AUC-arvoa. Keskimäärin AUC-arvo oli noin 50 % pienempi (vaihteluväli 37–57 %).
- 600 mg rifampisiinia (CYP3A4:n indusori) kerran vuorokaudessa seitsemän päivän ajan pienensi suun kautta otettavan oksikodonin AUC-arvoa. Keskimäärin AUC-arvo oli noin 86 % pienempi.

CYP2D6:n estäjät, kuten paroksetiini ja kinidiini, saattavat vähentää oksikodonin puhdistumaa, mikä saattaa suurentaa oksikodonin pitoisuutta plasmassa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Tämän lääkevalmisteen käyttöä raskauden ja imetyksen aikana tulee välttää mahdollisuuksien mukaan.

Raskaus

On vain vähän tietoja oksikodonin käytöstä raskaana oleville naisille. Opioideja synnytystä edeltävien 3–4 viikon aikana käyttäneiden äitien lapsia on seurattava hengityslaman varalta. Oksikodonihoitoa saavien äitien vastasyntyneillä lapsilla voi esiintyä vieroitusoireita.

Imetys

Oksikodoni saattaa erittyä rintamaitoon ja aiheuttaa vastasyntyneelle hengityslamaa. Tästä syystä oksikodonia ei tule antaa imettäville äideille.

Hedelmällisyys

Oksikodonin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoja. Oksikodonihoidolla ei ollut vaikutusta rottien paritteluun tai hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Oksikodoni saattaa heikentää ajokykyä ja koneiden käyttökykyä, etenkin hoidon alussa ja annosta suurennettaessa.

4.8 Haittavaikutukset

Tavallisimpia haittavaikutuksia ovat ummetus ja pahoinvointi, joita kumpaakin esiintyy noin 25–30 %:lla oraalista oksikodonihoitoa saavista potilaista. Jos pahoinvointi tai oksentelu aiheuttaa

ongelmia, OxyNorm-hoitoon voidaan yhdistää jokin antiemeetti. Ummetusta esiintyy todennäköisesti samoin kuin muitakin voimakkaita opioideja käytettäessä, ja se tulee hoitaa asianmukaisesti ulostuslääkkeiden avulla. Jos opioidien liittyvät haittavaikutukset pitkittyvät, tilannetta tulee tutkia tarkemmin siltä varalta, että oireet johtuvat jostakin muusta syystä.

Puhtaiden opioidiagonistien haittavaikutukset (ummetusta lukuun ottamatta) lievittyvät yleensä, kun hoitoa jatketaan. Haittavaikutusten ennakointi ja potilaan asianmukainen hoito voivat parantaa hoitomyöntyvyyttä. Kuten muitakin voimakkaita opioideja käytettäessä, vakavin oksikodonihoitoon liittyvä haittavaikutus on hengityslama (ks. kohta 4.4 ja 4.9). Sitä esiintyy todennäköisimmin iäkkäillä, heikkokuntoisilla tai opioideja huonosti sietävillä potilailla.

Haittavaikutusten arviointi perustuu seuraaviin esiintymistiheyksiin:

Hyvin yleiset ($\geq 1/10$), Yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/100$), Melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), Harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), Hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$), Yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Seuraavia haittavaikutuksia saattaa esiintyä:

Immuunijärjestelmä	
Melko harvinaiset	Yliherkkyys
Yleisyys tuntematon	Anafylaktistyyppiset tai anafylaktiset reaktiot

Aineenvaihdunta ja ravitse mus	
Yleiset	Ruokahalun vähentyminen
Melko harvinaiset	Nestehukka

Psyykkiset häiriöt	
Yleiset	Ahdistuneisuus, sekavuustila, unettomuus, hermostuneisuus, masennus, poikkeava ajattelu
Melko harvinaiset	Agitaatio, aistiharhat, affektilabiilius, euforian tunne, sukupuolivietin heikkeneminen, lääkeriippuvuus (ks. kohta 4.4)
Yleisyys tuntematon	Aggressiivisuus

Hermosto	
Hyvin yleiset	Huimaus, uneliaisuus, päänsärky
Yleiset	Vapina, letargia
Melko harvinaiset	Muistinmenetykset, kouristukset, tahattomat lihassupistukset, hypertensio, hypestesia, parestesiat, puhehäiriöt, pyörtyminen, makuaistin häiriöt
Yleisyys tuntematon	Hyperalgesia

Silmät	
Melko harvinaiset	Näön heikkeneminen, mioosi

Kuulo ja tasapainoelin	
Melko harvinaiset	Kiertohuimaus

Sydän	
Melko harvinaiset	Sydämentykytys (vieroitusoireiden yhteydessä)

Verisuonisto	
---------------------	--

Melko harvinaiset	Vasodilataatio
Harvinaiset	Hypotensio, ortostaattinen hypotensio

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Yleiset	Hengenahdistus
Melko harvinaiset	Hengityslama
Yleisyys tuntematon	Sentraalinen uniapneaoireyhtymä

Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleiset	Ummetus, pahoinvointi, oksentelu
Yleiset	Vatsakipu, ripuli, dyspepsia, suun kuivuminen
Melko harvinaiset	Ruoansulatushäiriöt, ilmavaivat, nielämishäiriöt, ileus, röyhtäily
Yleisyys tuntematon	Hammaskaries

Maksa ja sappi	
Melko harvinaiset	Maksaentsyymiarvojen kohoaminen
Yleisyys tuntematon	Kolestaasi, sappikoliikki, oddin sulkijalihaksen toimintahäiriö

Iho ja ihonalainen kudos	
Hyvin yleiset	Kutina
Yleiset	Ihottuma, voimakas hikoilu
Melko harvinaiset	Ihon kuivuminen
Harvinaiset	Nokkosihottuma

Munuaiset ja virtsatie	
Melko harvinaiset	Virtsaumpi

Sukupuolielimet ja rinnat	
Melko harvinaiset	Erektiohäiriö, hypogonadismi
Yleisyys tuntematon	Kuukautisten poisjäänti

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Yleiset	Astenia, väsymys, hikoilu
Melko harvinaiset	Ääreisosien turvotus, jano, vieroitusoireet, turvotus, vilunväreet, lääketoleranssi, huonovointisuus
Yleisyys tuntematon	Vastasyntyneen vieroitusoireet

Lääkeriippuvuus

Lääkeriippuvuus voi kehittyä toistuvilla OxyNorm-annoksilla, vaikka ne olisivat terapeuttisia. Lääkeriippuvuuden riskiin voivat vaikuttaa potilaan yksilölliset riskitekijät sekä opioidihoidon annostus ja kesto (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Haittavaikutusten esiintymistiheys, tyyppi ja vaikeusaste näyttävät olevan samankaltaisia nuorilla (12–18-vuotiailla) kuin aikuisilla (ks. kohta 5.1).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista.

Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Akuutin oksikodoniyliannostuksen seurauksia voivat olla hengityslama, uneliaisuus, joka etenee horrokseksi tai koomaksi, hypotonia, mioosi, bradykardia, hypotensio, keuhkopöhö ja kuolema. Oksikodonin yliannostuksen yhteydessä on havaittu toksista leukoenkefalopatiaa.

Yliannostuksen hoito

Hengitystiet tulee pitää avoimina. Puhtaat opioidiantagonistit kuten naloksoni ovat opioidiyliannostuksen spesifisiä vastalääkkeitä. Muita tukitoimia on käytettävä tarpeen mukaan.

Tarvittaessa mahantyhjennys, lääkkeitä ja ulostuslääkkeitä. Ensimmäiseksi tulee varmistaa ilmanteiden avoimuus sekä aloittaa hengityksen tukitoimet. Hengitystä ja verenkiertoa pidetään yllä ja tuetaan tarvittaessa tehohoidossa käytettävien keinoin.

Vaikeissa tapauksissa tulee harkita 0,8 mg naloksoniannoksen antamista laskimoon. Tämä toistetaan 2–3 minuutin välein tarpeen mukaan. Vaihtoehtoisesti voidaan käyttää infuusiota, jossa on 2 mg naloksonia 500 millilitrassa fysiologista suolaliuosta tai 5 % glukosiliuosta (0,004 mg/ml).

Infuusion antonopeuden tulee olla suhteessa aiemmin annettuihin bolusannoksiin sekä potilaan vasteen mukainen.

Laskimoon annetun naloksonin vaikutuksen nopeus on 1-2 minuuttia. Ihon alle tai lihakseen annettuna vaikutuksen nopeus on 2-5 minuuttia. Vaikutuksen kesto riippuu annoksesta ja antoreitistä, ja on pidempi lihakseen annettuna kuin laskimoon annettuna. Aikuisilla naloksonin raportoitu puoliintumisaika plasmassa on 60–90 minuuttia.

Naloksonin vaikutusaika on kuitenkin melko lyhyt, joten potilaan tilaa tulee seurata huolellisesti, kunnes spontaani hengitys on alkanut uudelleen ja vakiintunut luotettavaksi. Tämän jälkeen potilasta on suositeltavaa seurata vielä 24–48 tunnin ajan mahdollisen relapsin varalta.

Jos kyseessä on lievempi yliannostustapaus, potilaalle annetaan 0,2 mg naloksonia laskimoon ja sen jälkeen 0,1 mg 2 minuutin välein tarvittaessa.

Naloksonia ei tule antaa, jos potilaalla ei ole oksikodoniyliannostuksen aiheuttamaa kliinisesti merkittävää hengityslamaa tai verenkiertovajausa.

Naloksonin käytössä tulee noudattaa varovaisuutta, jos potilaan tiedetään tai epäillä olevan fyysisesti riippuvainen oksikodonista. Tässä tapauksessa opioidivaikutusten äkillinen tai täydellinen kumoutuminen voi aiheuttaa äkillisiä kipuja tai vieroitusoireita.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: luonnolliset opiumalkaloidit
ATC-koodi: N02AA05

Oksikodoni on puhdas opioididiagonisti, jolla ei ole antagonistista vaikutusta. Oksikodonilla on samankaltainen vaikutus kuin morfiinilla.

Lääkkeen tärkeimmät vaikutukset ovat analgesia, anksiolyyysi, antitussiivinen vaikutus ja sedaatio. Vaikutus välittyy opioidien tavoin vaikuttaviin endogeenisiin yhdisteisiin reagoivien keskushermoston opioidireseptorien kautta.

Umpieritys

Katso kohta 4.4.

Ruoansulatuselimistö

Opioidit saattavat aiheuttaa Oddin sulkijalihaksen spasmeja.

Muut farmakologiset vaikutukset

In vitro ja eläintutkimukset ovat osoittaneet, että luonnon opioidit kuten morfiini vaikuttavat monin eri tavoin immuunijärjestelmän eri osien toimintaan. Ilmiön kliininen merkitys ei ole tiedossa. Ei myöskään tiedetä, vaikuttaako oksikodoni, joka on puolisynteettinen opioidi, immuunijärjestelmään samankaltaisella tavalla kuin morfiini.

Pediatriset potilaat

Kaiken kaikkiaan kliinisissä, farmakodynaamisissa ja farmakokineettisissä tutkimuksissa saadut turvallisuustiedot osoittavat, että oksikodoni on yleisesti hyvin siedetty pediatrisilla potilailla ja haittavaikutukset kohdistuvat pääasiassa maha-suolikanavaan ja hermostoon. Haittavaikutukset olivat yhdenmukaisia oksikodonin sekä muiden vastaavien vahvojen opioidien tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa (ks. kohta 4.8).

Tietoa pitkäaikaisesta käytöstä 12–18-vuotiaille lapsille ei ole saatavilla kliinisistä tutkimuksista.

5.2 Farmakokineetiikka

Terveillä vapaaehtoisilla ja potilailla tehtyjen tutkimuksien mukaan oksikodoniannos korreloi plasman lääkeainepitoisuuden kanssa, ja plasman lääkeainepitoisuus korreloi opioidien tiettyjen odotettavissa olevien vaikutusten kanssa.

Kuten kaikkien opioidien kohdalla, plasman pienimmässä tehokkaassa lääkeainepitoisuudessa on suurta yksilöllistä vaihtelua, etenkin, jos potilasta on hoidettu aiemmin voimakkailla opioidiantagonisteilla. Tästä syystä annos on titrattava yksilöllisesti halutun vaikutuksen saavuttamiseksi.

Absoluuttisen biologisen hyötyosuuden on arvioitu olevan keskimäärin enintään 87 %. Imeytymisen jälkeen oksikodoni jakautuu koko elimistöön. Oksikodonin imeytyminen on nähtävästi voimakkainta iäkkäillä naisilla ja vähäisintä nuorilla miehillä. Oksikodoni sitoutuu plasman proteiineihin noin 45-prosenttisesti, ja jakautumistilavuus vakaassa tilassa on 2,6 l/kg. Sen kokonaispuhdistuma plasmasta on 0,8 l/min ja eliminaation puoliintumisaika plasmasta noin 3 tuntia.

Oksikodoni läpäisee istukan ja erittyy rintamaitoon.

Oksikodoni metaboloituu maksassa CYP3A4- ja CYP2D6-välitteisesti noroksikodoniksi, oksimorfoniksi ja noroksimorfoniksi, jotka taas glukuronoidituvat. Noroksikodoni ja noroksimorfoni ovat tärkeimmät verenkierrossa esiintyvät metaboliitit. Noroksikodoni on heikko myy-opioididiagonisti.

Noroksimorfoni on voimakas myy-opioidiagonisti, mutta se ei kuitenkaan läpäise veri-aivoestettä merkittävässä määrin. Oksimorfoni on voimakas myy-opioidiagonisti, mutta sen pitoisuudet ovat hyvin pieniä oksikodonin annon jälkeen. Minkään näistä metaboliiteista ei arvella vaikuttavan merkittävästi oksikodonin analgeettiseen vaikutukseen.

Vaikuttava aine ja sen metaboliitit erittyvät sekä virtsaan että ulosteeseen.

Ikä vaikuttaa vähäisessä määrin plasman oksikodonipitoisuuksiin, jotka ovat iäkkäillä potilailla 15 % suuremmat kuin nuorilla henkilöillä.

Plasman oksikodonipitoisuudet ovat naisilla keskimäärin jopa 25 % suurempia kuin miehillä suhteessa painoon.

Maksan vajaatoimintapotilailla oksikodonin ja noroksikodonin pitoisuudet plasmassa saattavat olla tavallista suurempia ja oksimorfonin pitoisuudet plasmassa taas tavallista pienempiä. Oksikodonin eliminaation puoliintumisaika saattaa pidentyä, ja myös lääkkeen vaikutukset saattavat voimistua.

Munuaisten vajaatoimintapotilailla oksikodonin ja sen metaboliittien pitoisuudet plasmassa saattavat olla tavallista suuremmat. Oksikodonin eliminaation puoliintumisaika saattaa pidentyä, ja myös lääkkeen vaikutus saattaa voimistua.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Teratogeenisuus

Oksikodoni ei ollut teratogeeninen rotalla ja kanilla edes emolle toksisilla annoksilla. Oksikodoni ei vaikuttanut hedelmällisyyteen eikä lisääntymiseen, eikä sillä ollut haitallista vaikutusta tiineyden loppuvaiheen ja imetyksen aikana oksikodonia saaneiden rottien poikasten (F1-sukupolven) pitkäaikaiskehitykseen. Oksikodoni ei vaikuttanut myöskään F1-sukupolven naaraiden poikasten kehitykseen.

Karsinogeenisuus

Oksikodonin karsinogeenistä potentiaalia ei ole arvioitu eläintutkimuksissa.

Mutageenisuus

Erittäin suuriin oksikodonipitoisuuksiin, kuten muihinkin opioideihin, liittyi geenitoksisuutta joissain *in vitro* -nisäkäskokeissa (hiiren lymfomakokeessa ja ihmisen lymfosyyttien kromosomipoikkeavuuskokeessa, vaikka jälkimmäinen löydös ei ollut toistettavissa). Vaikutuksia ei kuitenkaan ilmennyt bakteereilla tehdyssä mutageenisuustutkimuksessa, jossa käytettiin osittain metabolia-aktivaatiota, eikä hiirillä tehdyssä *in vivo* -mikrotumakokeessa edes kuolemaan johtavilla annoksilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sakkariinatrium, natriumbentsoaatti, sitruunahappomonohydraatti, natriumsitraatti, suolahappo (pH:n säätö), natriumhydroksidi (pH:n säätö), puhdistettu vesi, hypromelloosi (1 mg/ml), paraoranssi (E110) (10 mg/ml).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei tunnettuja yhteensopimattomuuksia.

6.3 Kesto aika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle +30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

1 mg/ml: 100 ml:n ja 250 ml:n pullo. Pakkauksessa on mukana mittaruisku.
10 mg/ml: 30 ml:n ja 120 ml:n pullo. Pakkauksessa on mukana mittaruisku.
Ruskea lasipullo, jossa polyeteeni/polypropyleenikierrekorkki.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityistä. Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Mundipharma Oy
Rajatorpantie 41 B
01640 Vantaa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

1 mg/ml: 14807
10 mg/ml: 14808

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

2.10.2000/14.4.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.01.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

OxyNorm 1 mg/ml oral lösning
OxyNorm 10 mg/ml oral lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Oxikodonhydroklorid 1 mg/ml eller 10 mg/ml.

Hjälpämnen med känd effekt

1 mg/ml: 1 ml oral lösning innehåller 1 mg natriumbensoat (E211).
10 mg/ml: 1 ml oral lösning innehåller 1 mg natriumbensoat (E211) och 0,1 mg para-orange (E110).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Oral lösning.

Beskrivning av läkemedlet:

1 mg/ml: Klar, färglös lösning.
10 mg/ml: Klar, orangefärgad lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

OxyNorm är indicerat för vuxna och ungdomar (från 12 års ålder) för behandling av svår smärta, där endast opioidanalgetika ger tillräcklig effekt.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

De flesta patienter som behandlas med långverkande opioiddepottabletter behöver en kortverkande opioid för att behandla smärtgenombrott. Om en opioidformulering med omedelbar frisättning används som undsättningsläkemedel (rescue medication) utöver förlängd frisättning, kan behovet av mer än två undsättningsläkemedel per dag vara en indikation på att dosen med förlängd frisättning kräver upptitrering.

Vuxna

Dosen ska anpassas individuellt efter patientens sjukdom, allmänna tillstånd, ålder och med hänsyn till eventuell tidigare smärtbehandling. Korrekt dos för den enskilda patienten är den lägsta dosen som tillräckligt kontrollerar smärtan utan eller med tolererbara biverkningar.

Vanlig startdos för patienter som inte tidigare fått opioider är 5 mg var 6:e timme. Högre startdos kan dock övervägas beroende på patientens behov av smärtkontroll. Om smärtan reagerar på opioider kan dosen ökas varje dag tills önskad verkan uppnås eller oacceptabla biverkningar uppstår.

Om patienten har fått oralt morfin innan behandling med OxyNorm inleds beräknas den dagliga dosen enligt följande formel: 10 mg oralt oxikodon motsvarar 20 mg oralt morfin. I detta sammanhang bör

det understrykas att detta endast är riktgivande för bestämning av nödvändig dos oxikodon. Patienternas interindividuella skillnader kräver att dosen noga titreras för varje enskild patient. Initialt kan en lägre dos än motsvarande dos rekommenderas.

Målet med smärtbehandling är att med långverkande opioid uppnå adekvat smärtlindring med minsta möjliga biverkningar. Behovet av en kortverkande opioid för smärtgenombrott bör under behandlingen hållas så litet som möjligt. Om OxyNorm oral lösning används vid smärtgenombrott tillsammans med långverkande oxikodondepottabletter, bör 1/6–1/8 av den totala dygnsdosen ges som engångsdos.

Efter att behandlingen inletts ska läkaren regelbundet kontrollera hur väl smärtlindringen lyckas och de andra opioideffekterna så att dosen kan justeras för att uppnå effektiv smärtlindring och för att kunna behandla eventuella biverkningar.

Byte mellan oral och parenteral oxikodonbehandling

Dosen beräknas enligt följande formel: 2 mg oralt oxikodon motsvarar 1 mg parenteralt oxikodon. Det måste i detta sammanhang understrykas att detta endast är riktgivande för bestämning av dosen som behövs. Patienternas interindividuella skillnader kräver att dosen ska noga titreras till lämplig nivå för varje enskild patient.

Pediatrisk population

Opioider ska endast användas för lämpliga indikationer, efter noggrann bedömning av risk och nytta och förskrivs av en specialist med erfarenhet av hantering av svår smärta hos barn.

Ungdomar (från 12 års ålder)

Vanlig startdos är 5 mg OxyNorm var 6:e timme för icke tidigare opioidbehandlade patienter med svår smärta som inte kontrolleras med svaga opioider.

Dosen ska sedan titreras noggrant, varje dag vid behov, för att få tillräcklig smärtlindring. Intervallet kan minskas till var 4:e timme vid behov men dosen ska inte tas mer än 6 gånger per dygn.

Patienter som redan får opioider kan beroende på tidigare erfarenheter starta på en högre dos.

Barn under 12 år

Säkerhet och effekt för oxikodon i behandling av barn under 12 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Äldre patienter

Vanligtvis är ingen dosjustering nödvändig för äldre patienter.

Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion

Dosinitiering bör följa en konservativ hållning hos dessa patienter. Den rekommenderade startdosen för vuxna bör minskas med 50 % (t.ex. total dygnsdos på 10 mg oralt till opioidnaiva patienter), och dos för varje patient ska titreras tills adekvat smärtdkontroll uppnås i enlighet med patientens kliniska situation.

Administreringssätt

Oral användning.

Behandlingsmål och utsättning av behandlingen

Innan behandling med OxyNorm påbörjas ska en behandlingsstrategi som inkluderar behandlingstid och behandlingsmål, samt en plan för behandlingens avslut, överenskommas med patienten i enlighet med riktlinjer för smärthantering. Under behandlingen ska läkare och patient ha tät kontakt för att utvärdera behovet av fortsatt behandling samt ta ställning till utsättning och justering av doseringen vid behov. När en patient inte längre behöver behandling med oxikodon kan det vara tillrådligt att trappa ned dosen gradvis för att förhindra utsättningsymtom. Om adekvat smärtdkontroll inte uppnås ska möjlig hyperalgesi, tolerans och progression av underliggande sjukdom övervägas (se avsnitt 4.4).

Behandlingstid

Oxikodon ska inte användas längre än nödvändigt. Se avsnitt 4.4 angående behovet av noggrann övervakning för utveckling av beroende och missbruk.

4.3 Kontraindikationer

OxyNorm är kontraindicerat

- om patienten är överkänslig mot oxikodon eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- om användningen av opioider av någon anledning är kontraindicerad
- om patienten har svår obstruktiv lungsjukdom
- om patienten har lunghjärtssjukdom (cor pulmonale)
- om patienten har svår astma
- om patienten har svår andningsdepression med hypoxi och/eller hyperkapni
- om patienten har paralytisk ileus.

4.4 Varningar och försiktighet

Försiktighet bör iakttagas vid administrering av oxikodon till svaga äldre patienter, patienter med kraftigt nedsatt lungfunktion, nedsatt njur- eller leverfunktion, myxödem, hypotyreoos, Addisons sjukdom, toxisk psykos, prostataförstoring, binjurebarksinsufficiens, alkoholism, delirium tremens, sömnapné, sjukdomar i gallgången, pankreatit, inflammatoriska tarmsjukdomar, hypotoni, hypovolemi eller huvudskador (på grund av ökad risk för intrakraniellt tryck) eller patienter som använder bensodiazepiner eller andra CNS-depressiva medel (inklusive alkohol) eller MAO-hämmare.

Den huvudsakliga risken med för stora opioiddoser är andningsdepression.

Sömnrelaterade andningsstörningar

Opioider kan orsaka sömnrelaterade andningsstörningar såsom central sömnapné och sömnrelaterad hypoxemi. Risken för central sömnapné ökar med dosen. Överväg att minska den totala opioiddosen till patienter med central sömnapné.

Samtidig användning av oxikodon och sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel kan leda till sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker ska samtidig förskrivning av dessa sedativa läkemedel med oxikodon begränsas till patienter för vilka andra behandlingsalternativ inte är lämpliga. Om det beslutas att förskriva oxikodon samtidigt med sedativa läkemedel ska lägsta effektiva dos användas och behandlingstiden ska vara så kort som möjligt. Patienterna ska övervakas noggrant för tecken och symtom på andningsdepression och sedering. Det rekommenderas starkt att patienten och dennes närstående rådes att vara uppmärksamma på dessa symtom (se avsnitt 4.5).

OxyNorm kan hämma hostreflexen.

Liksom alla opioidpreparat, bör oxikodonpreparat användas med försiktighet efter bukkirurgi eftersom opioider är kända för att försämra intestinal motilitet. Av denna orsak ska de inte användas förrän läkaren är säker på att tarmfunktionen är normal.

Opioidbrukssyndrom (missbruk och beroende)

Tolerans och fysiskt och/eller psykologiskt beroende kan utvecklas vid upprepad administrering av opioider som oxikodon.

Upprepad användning av OxyNorm kan leda till opioidbrukssyndrom. En högre dos och mer långvarig behandling kan öka risken för att utveckla opioidbrukssyndrom. Missbruk eller avsiktlig felanvändning av OxyNorm kan resultera i överdos och/eller dödsfall. Risken för att utveckla opioidbrukssyndrom är förhöjd hos patienter med en personlig anamnes eller familjeanamnes (föräldrar eller syskon) på drogberoende (inklusive alkoholberoende), hos patienter som använder

tobak eller hos patienter med andra psykiska sjukdomar i anamnesen (t.ex. egentlig depression, ångest och personlighetsstörningar).

Innan behandling med OxyNorm påbörjas och under behandlingen ska behandlingsmål och en utsättningsplan överenskommas med patienten (se avsnitt 4.2). Före och under behandling ska patienten också informeras om riskerna för och tecknen på opioidbrukssyndrom. Om sådana tecken uppstår ska patienten rådås att kontakta läkare.

Patienterna ska övervakas för tecken på drogsökande beteende (t.ex. för tidiga önskemål om påfyllning). Detta inkluderar en genomgång av opioider och psykoaktiva läkemedel (såsom bensodiazepiner) som används samtidigt. Hos patienter med tecken och symtom på opioidbrukssyndrom ska konsultation med en beroendespecialist övervägas.

Patienten kan utveckla tolerans mot läkemedlet vid långvarig användning och då krävs kontinuerligt högre doser för smärtlindring. Långtidsanvändning av läkemedlet kan leda till fysiskt beroende och abstinenssymtom kan förekomma om behandlingen avbryts abrupt. När behandling med oxikodon inte längre behövs, är det skäl att trappa ner dosen gradvis för att förhindra abstinenssymtom. Abstinenssymtom kan vara bl.a. gäspning, mydriasis, lakrimation, rinorré, tremor, hyperhidros, ångest, agitation, kramper och sömnlöshet.

Hyperalgesi som inte svarar på ytterligare dosökning av oxikodon kan förekomma, särskilt vid höga doser. En dosreduktion av oxikodon eller byte till en alternativ opioid kan behövas.

Opioider är inte förstahandsbehandling för kronisk icke-malign smärta, och rekommenderas inte heller som enda behandling. Opioider bör användas som en del av ett omfattande behandlingsprogram som involverar andra läkemedel och behandlingsmetoder. Patienter med kronisk icke-malign smärta bör utvärderas och övervakas med avseende på beroende och missbruk.

Missbruk av orala doseringsformer vid parenteral administration kan förväntas resultera i allvarliga biverkningar som kan vara livshotande (se avsnitt 4.9).

Lever och gallvägar

Oxikodon kan orsaka dysfunktion och spasm i Oddis sfinkter och därmed öka det intrabiliära trycket och risken för gallvägssymtom och pankreatit. Därför måste oxikodon administreras med försiktighet till patienter med pankreatit och sjukdomar i gallvägarna.

Samtidig användning av alkohol och OxyNorm kan förstärka oxikodons biverkningar. Därför ska samtidig användning undvikas.

OxyNorm bör användas med försiktighet preoperativt och inom de första 12–24 timmar postoperativt.

Opioider som oxikodon kan påverka hypotalamus-hypofys-binjurebarkaxeln eller hypotalamus-hypofys-gonadaxeln. Möjliga förändringar är till exempel en ökning av serumprolaktin samt en minskning av kortisol- och testosteronkoncentrationerna i plasma. Kliniska symtom kan uppkomma till följd av dessa hormonförändringar.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per ml, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Detta läkemedel innehåller 1 mg natriumbensoat per ml. Bensoat kan öka risken för gulsot (gulaktig hud och ögon) hos nyfödda (upp till 4 veckors ålder).

OxyNorm 10 mg/ml oral lösning innehåller azofärgämnet (para-orange E110) som kan ge allergiska reaktioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

På grund av den additiva CNS-depressiva effekten ökar samtidig användning av opioider med lugnande läkemedel, såsom bensodiazepiner och motsvarande läkemedel, risken för sedering, andningsdepression, koma och död. Dosering och varaktighet av samtidig behandling ska begränsas (se avsnitt 4.4). Läkemedel som hämmar det centrala nervsystemet är bl.a. andra opioider, gabapentinoider såsom pregabalin, anxiolytika, hypnotika och lugnande medel (inklusive bensodiazepiner), antipsykotika, antidepressiva, fentiaziner och alkohol.

Samtidig användning av oxikodon och antikolinergika eller läkemedel med antikolinerg effekt (t.ex. tricykliska antidepressiva, antihistaminer, antipsykotika, muskelavslappnande medel, antiparkinsonläkemedel) kan förstärka de antikolinerga biverkningarna.

Samtidig administrering av oxikodon och serotonerga medel, såsom selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) eller serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI), kan orsaka serotonergt syndrom, vilket kan innefatta symtom som förändrat mentalt tillstånd (t.ex. rastlöshet, hallucinationer, koma), autonom instabilitet (t.ex. takykardi, labilt blodtryck, hypertermi), neuromuskulära rubbningar (t.ex. hyperreflexi, koordinationsrubbningar, stelhet) och/eller gastrointestinala symtom (t.ex. illamående, kräkningar, diarré). Oxikodon ska användas med försiktighet och dossänkning kan behövas hos patienter som använder dessa läkemedel.

MAO-hämmare är kända för att interagera med narkotiska analgetika. De producerar CNS-excitation eller -depression med hyper- eller hypotensiv kris (se avsnitt 4.4). Oxikodon ska användas med försiktighet om patienten använder MAO-hämmare eller har använt MAO-hämmare under de senaste två veckorna (se avsnitt 4.4).

Alkohol kan förstärka de farmakodynamiska effekterna av OxyNorm. Därför ska samtidig användning undvikas.

Oxikodon metaboliseras huvudsakligen av CYP3A4 men även av CYP2D6. Dessa metabolismvägar kan hämmas eller induceras av flera samtidigt administrerade läkemedel eller kosten.

CYP3A4-hämmare, såsom makrolidantibiotika (t.ex. klaritromycin, erytromycin och telitromycin), azol-antisvampmedel (t.ex. ketokonazol, vorikonazol, itraconazol och posakonazol), proteashämmare (t.ex. boceprevir, ritonavir, indinavir, nelfinavir och saquinavir), cimetidin och grapefruktjuice kan orsaka ett minskat clearance av oxikodon vilket kan leda till en ökning av plasmakoncentrationen av oxikodon. Oxikodondoserna kan därför behöva justeras.

Några specifika exempel ges nedan:

- Efter fem dagars oral administrering av 200 mg itraconazol (potent CYP3A4-hämmare) ökade AUC-värdet för oralt oxikodon. I medeltal var AUC-värdet ungefär 2,4 gånger högre (intervall 1,5–3,4).
- Efter fyra dagars administrering av 200 mg vorikonazol (CYP3A4-hämmare) två gånger dagligen (de första två doserna 400 mg) ökade AUC-värdet för oralt oxikodon. I medeltal var AUC-värdet ungefär 3,6 gånger högre (intervall 2,7–5,6).
- Efter fyra dagars oral administrering av 800 mg telitromycin (CYP3A4-hämmare) ökade AUC-värdet för oralt oxikodon. I medeltal var AUC-värdet ungefär 1,8 gånger högre (intervall 1,3–2,3).
- Efter fem dagars administrering av 200 ml grapefruktjuice (CYP3A4-hämmare) tre gånger dagligen ökade AUC-värdet för oralt oxikodon. I medeltal var AUC-värdet ungefär 1,7 gånger högre (intervall 1,1–2,1).

CYP3A4-inducerare, såsom rifampicin, karbamazepin, fenytoin och johannesört kan inducera metabolismen av oxikodon och orsaka ett ökat clearance av oxikodon vilket kan leda till en minskning av oxikodons plasmakoncentration. Oxikodondoserna kan därför behöva justeras.

Några specifika exempel ges nedan:

- Efter femton dagars administrering av 300 mg johannesört (CYP3A4-inducerare) tre gånger dagligen minskade AUC-värdet för oralt oxikodon. I medeltal var AUC-värdet ungefär 50 % lägre (intervall 37–57 %).
- Efter sju dagars administrering av 600 mg rifampicin (CYP3A4-inducerare) en gång dagligen minskade AUC-värdet för oralt oxikodon. I medeltal var AUC ungefär 86 % lägre.

Läkemedel som hämmar CYP2D6-aktivitet, såsom paroxetin och kinidin kan orsaka minskat clearance av oxikodon vilket kan leda till en ökad plasmakoncentration av oxikodon.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Användning av detta läkemedel under graviditet och amning ska i möjligaste mån undvikas.

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användningen av oxikodon i gravida kvinnor. Nyfödda barn till mödrar som har fått opioider under de sista 3 till 4 veckorna före förlossningen ska övervakas för andningsdepression. Abstinenssymtom kan förekomma hos nyfödda barn till mödrar som behandlas med oxikodon.

Amning

Oxikodon kan utsöndras i bröstmjolk och kan orsaka andningsdepression hos det nyfödda barnet. Därför ska oxikodon inte ges till ammande mödrar.

Fertilitet

Det finns inga humandata på oxikodons effekt på fertilitet tillgängliga. Hos råttor sågs ingen effekt på parning eller fertilitet vid oxikodonbehandling (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Oxikodon kan försämra förmågan att framföra fordon och använda maskiner, framför allt i början av behandlingen och vid ökning av dosen.

4.8 Biverkningar

De vanligaste biverkningarna är förstoppning och illamående som båda uppträder hos 25–30 % av patienterna som får oralt oxikodon. Om illamående eller kräkningar blir besvärande kan OxyNorm kombineras med antiemetika. Såsom med andra starka opioider förekommer förstoppning sannolikt och bör behandlas på lämpligt sätt med laxermedel. Om de opioidrelaterade biverkningarna fortsätter bör de närmare utredas med avseende på alternativa orsaker.

Med undantag för förstoppning tenderar biverkningarna från rena opioidagonister att minska vid fortsatt behandling. Att förutse biverkningar och en adekvat patientvård kan förbättra följsamheten. Liksom med andra starka opioider är den allvarligaste biverkningen som är förknippad med oxikodonbehandling andningsdepression (se avsnitt 4.4 och 4.9). Den förekommer mest sannolikt hos äldre, svaga och opioidintoleranta patienter.

Följande frekvenser utgör grunden för bedömningen av biverkningar:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Följande biverkningar kan förekomma:

Immunsystemet	
Mindre vanliga	Överkänslighet
Ingen känd frekvens	Anafylaktisk eller anafylaktoid reaktion
Metabolism och nutrition	
Vanliga	Minskad aptit
Mindre vanliga	Uttorkning
Psykiska störningar	
Vanliga	Ångest, förvirring, sömnlöshet, nervositet, depression, onormalt tänkande
Mindre vanliga	Agitation, hallucinationer, påverkad labilitet, eufori, minskad libido, läkemedelsberoende (se avsnitt 4.4)
Ingen känd frekvens	Aggression
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga	Yrsel, somnolens, huvudvärk
Vanliga	Tremor, letargi
Mindre vanliga	Amnesi, kramper, ofrivilliga muskelkontraktioner, hypertoni, hypestesi, parestesier, talstörningar, synkope, dysgeusi
Ingen känd frekvens	Hyperalgesi
Ögon	
Mindre vanliga	Nedsatt synförmåga, mios
Öron och balansorgan	
Mindre vanliga	Svindel
Hjärtat	
Mindre vanliga	Palpitationer (i samband med abstinenssymtom)
Blodkärl	
Mindre vanliga	Vasodilatation
Sällsynta	Hypotoni, ortostatisk hypotoni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Vanliga	Dyspné
Mindre vanliga	Andningsdepression
Ingen känd frekvens	Centralt sömnapné syndrom
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga	Förstoppning, illamående, kräkning

Vanliga	Buksmärta, diarré, dyspepsi, muntorrhet
Mindre vanliga	Matsmältningsbesvär, flatulens, dysfagi, ileus, rapning
Ingen känd frekvens	Karies

Lever och gallvägar	
Mindre vanliga	Förhöjda leverenzymmer
Ingen känd frekvens	Kolestas, gallkolik, dysfunktion i Oddis sfinkter

Hud och subkutan vävnad	
Mycket vanliga	Klåda
Vanliga	Utslag, hyperhidros
Mindre vanliga	Torr hud
Sällsynta	Urtikaria

Njurar och urinvägar	
Mindre vanliga	Urinretention

Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Mindre vanliga	Erektill dysfunktion, hypogonadism
Ingen känd frekvens	Amenorré

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Vanliga	Asteni, trötthet, svettning
Mindre vanliga	Perifert ödem, törst, abstinenssymtom, ödem, frossa, läkemedelstolerans, sjukdomskänsla
Ingen känd frekvens	Neonatalt utsättningssyndrom

Läkemedelsberoende

Upprepad användning av OxyNorm kan leda till läkemedelsberoende, även vid terapeutiska doser. Risken för läkemedelsberoende kan variera beroende på patientens individuella riskfaktorer, dosering och opioidbehandlingens längd (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Frekvens, typ och svårighetsgrad av biverkningar hos ungdomar (i åldern 12 till 18 år) verkar likna de samma som hos vuxna (se avsnitt 5.1).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts.

Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 Fimea

4.9 Överdoser

Akut överdosering med oxikodon kan yttra sig i andningsdepression, dåsigheit som utvecklas till dvala eller koma, reducerad skelettmuskeltonus, mios, bradykardi, hypotoni, lungödem och död. Toxisk leukoencefalopati har observerats vid överdosering av oxikodon.

Behandling av överdosering

Se till att luftvägarna hålls öppna. Rena opioidantagonister som naloxon är specifika motgifter mot opioidöverdosering. Andra stödjande åtgärder ska vid behov användas.

Vid behov magtömning, aktivt kol och laxermedel. Primär uppmärksamhet ska ges till att upprätta fria luftvägar och inleda andningsstödjande åtgärder. Andning och blodcirkulation upprätthålls och stöds vid behov med hjälp av intensivvård.

I allvarliga fall bör man överväga att ge 0,8 mg naloxon intravenöst. Detta upprepas med 2–3 minuters intervall vid behov. Alternativt kan en infusion med 2 mg naloxon i 500 ml fysiologisk saltlösning eller 5 % glukoslösning (0,004 mg/ml) användas.

Infusionen bör fortgå i en takt som motsvarar tidigare bolusdos samt i enlighet med patientens svar.

Vid intravenös naloxon ses en effekt efter 1–2 minuter. Vid subkutan eller intramuskulär användning ses en effekt efter 2–5 minuter. Effektduration beror på dos och administreringsätt och är längre vid intramuskulär än vid intravenös administrering. Hos vuxna är den rapporterade halveringstiden för naloxon i plasma 60–90 minuter.

Eftersom naloxon har relativt kortvarig verkan måste patienten noga övervakas till dess spontanandningen har kommit igång på ett tillförlitligt sätt. Övervakning i ytterligare 24–48 timmar rekommenderas vid risk för återkommande symtom.

För mindre allvarliga fall av överdosering ska patienten ges 0,2 mg naloxon intravenöst och vid behov följas upp med 0,1 mg varannan minut.

Naloxon ska inte ges om det inte föreligger kliniskt signifikant andnings- eller cirkulationsdepression till följd av oxikodonöverdosering.

Naloxon bör ges med försiktighet till personer som man vet eller misstänker är fysiskt beroende av oxikodon. Plötslig eller fullständig reversering av opioideffekterna kan i sådana fall orsaka akut smärta eller abstinenssymtom.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Naturliga opiumalkaloider, opiater
ATC-kod: N02AA05

Oxikodon är en ren opioidagonist utan någon antagonistverkan. Oxikodon har en liknande effekt som morfin.

Läkemedlets huvudsakliga effekter är smärtlindring, ångestdämpning, hostdämpande effekt och sedering. Effekten förmedlas genom opioidreceptorer i centrala nervsystemet som svarar på endogena föreningar med opioidliknande aktivitet.

Endokrina systemet

Se avsnitt 4.4.

Magtarmkanalen

Opioider kan inducera spasmer i Oddis sfinkter.

Övriga farmakologiska effekter

In vitro och djurförsök visar att naturliga opioider som morfin har många olika inverkan på olika delar av immunsystemet. Den kliniska betydelsen av detta fenomen är inte känd. Det är inte heller känt huruvida oxikodon som är en halvsyntetisk opioid har en immunologisk effekt som påminner om morfin.

Pediatrik population

Sammantaget visar säkerhetsdata som erhållits med oxikodon i kliniska, farmakodynamiska och farmakokinetiska studier att oxikodon i allmänhet tolereras väl hos pediatrika patienter med biverkningar som huvudsakligen påverkar mag-tarmsystemet och nervsystemet. Biverkningarna överensstämde med den kända säkerhetsprofilen för oxikodon och andra jämförbara starka opioider (se avsnitt 4.8).

Det finns inga data från kliniska prövningar om långtidsanvändning hos barn i åldern 12 till 18 år.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Studier på friska frivilliga och patienter har visat att oxikodondosen korrelerar med läkemedelskoncentrationen i plasma och läkemedelskoncentrationen i plasma korrelerar med vissa förväntade opioideffekter.

Liksom med alla opioider finns det stora individuella skillnader i den lägsta effektiva plasmakoncentrationen, särskilt om patienten tidigare har behandlats med potenta opioidantagonister. Av denna anledning måste dosen titreras individuellt för att uppnå önskad effekt.

Den absoluta biotillgängligheten har uppskattats vara i genomsnitt högst 87 %. Efter absorption distribueras oxikodon i hela kroppen. Absorptionen av oxikodon är uppenbarligen starkast hos äldre kvinnor och svagast hos unga män. Ca 45 % av oxikodonet binds till plasmaproteiner och distributionsvolymen vid steady-state är 2,6 l/kg. Total plasmaclearance är 0,8 l/min och elimineringshalveringstiden i plasma är ca 3 timmar.

Oxikodon passerar placenta och utsöndras i bröstmjolk.

Oxikodon metaboliseras i levern via CYP3A4 och CYP2D6 till noroxikodon, oxymorfon och noroxymorfon som därefter glukuronideras. Noroxikodon och noroxymorfon är de huvudsakliga metaboliterna i blodcirkulationen. Noroxikodon är en svag my-opioidagonist. Noroxymorfon är en potent my-opioidagonist men passerar dock inte blod-hjärnbarriären i någon betydande utsträckning. Oxymorfon är en potent my-opioidagonist men dess koncentrationer är mycket låga efter administrering av oxikodon. Ingen av dessa metaboliter förväntas ha en signifikant effekt på den analgetiska effekten av oxikodon.

Den aktiva substansen och dess metaboliter utsöndras i både urin och feces.

Oxikodonets plasmakoncentrationer påverkas endast nominellt av ålder och är 15 % högre hos äldre jämfört med yngre patienter.

Kvinnliga patienter har i genomsnitt upp till 25 % högre oxikodon plasmakoncentrationer än män med kroppsvikten som utgångspunkt.

Plasmakoncentrationerna av oxikodon och noroxikodon hos patienter med nedsatt leverfunktion kan vara högre än vanligt och koncentrationerna av oxymorfon kan åter vara lägre än vanligt. Elimineringshalveringstiden för oxikodon kan förlängas och även läkemedlets effekter kan förstärkas.

Plasmakoncentrationerna av oxikodon och dess metaboliter kan vara högre än vanligt hos patienter med nedsatt njurfunktion. Elimineringshalveringstiden för oxikodon kan förlängas och även läkemedlets effekt kan förstärkas.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Teratogenicitet

Oxikodon var inte teratogent ens vid maternellt toxiska doser hos råtta och kanin. Oxikodon påverkade inte fertilitet eller reproduktion, eller hade någon negativ påverkan på långsiktig utveckling hos ungar (F1-generation) till råttor som behandlats med oxikodon under sen dräktighet och laktation. Vidare hade inte oxikodon några utvecklingseffekter på ungar till F1-generationens honor.

Karcinogenicitet

Oxikodons karcinogena potential har inte utvärderats i djurstudier.

Mutagenicitet

Mycket höga koncentrationer oxikodon, liksom med andra opioider, associerades med genotoxicitet i vissa *in vitro* däggdjursexperiment (muslymfomtester och human lymfocyt kromosomavvikelsestest även om det senare fyndet inte var reproducerbart). Emellertid observerades inga effekter i ett bakteriellt mutagenicitetstest med partiell metabol aktivering, inte heller i ett mikrokärntest *in vivo* på mus ens vid dödliga doser.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Sackarinnatrium, natriumbensoat, citronsyramonohydrat, natriumcitrat, saltsyra (för justering av pH), natriumhydroxid (för justering av pH), renat vatten, hypromellos (1 mg/ml), para-orange (E110) (10 mg/ml).

6.2 Inkompatibiliteter

Inga kända inkompatibiliteter.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst +30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

1 mg/ml: 100 ml och 250 ml flaska. Mätspruta medföljer förpackningen.

10 mg/ml: 30 ml och 120 ml flaska. Mätspruta medföljer förpackningen.

Brun flaska av glas, med skruvkork av polyeten/polypropylen.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Mundipharma Oy
Råtorpsvägen 41 B
01640 Vanda

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

1 mg/ml: 14807
10 mg/ml: 14808

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2.10.2000/14.4.2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

23.01.2024