

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Oxyratio Depot 10 mg depottabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi depottabletti sisältää 10 mg oksikodonihydrokloridia, mikä vastaa 8,96 mg:aa oksikodonia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi depottabletti sisältää enintään 28 mg sakkaroosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti

Punaruskea, kaksoiskupera, pitkänomainen depottabletti, jossa on kummallakin puolella jakouurre.

Depottabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vaikea-asteinen kipu, jota pystytään riittävästi hallitsemaan vain opioidikipulääkkeillä.

Oxyratio Depot on tarkoitettu aikuisten ja vähintään 12 vuotta täyttäneiden nuorten hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Annos määritetään kivun voimakkuuden ja potilaan yksilöllisen hoitovasteen mukaan. Yleiset annostussuositukset ovat seuraavat:

Aikuiset ja vähintään 12-vuotiaat nuoret

Aloitusannos

Aloitusannos on opioidihoitoa aiemmin saamattomille potilaille tai potilaille, joiden vaikea kipu ei ole pysynyt hallinnassa miedommilla opioideilla, tavallisesti 10 mg oksikodonihydrokloridia 12 tunnin välein. Joillekin potilaille 5 mg:n aloitusannos on sopivampi haittavaikutusten esiintymisen minimoimiseksi.

Ennestään opioideja saavien potilaiden hoito voidaan aloittaa suuremmalla annostuksella ottaen huomioon heidän kokemuksensa aiemmista opioidihoidoista.

Sopivan annostuksen valintaan on saatavilla 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg tai 80 mg oksikodonihydrokloridia sisältäviä depottabletteja.

Koska herkkyudessa eri opioideille on yksilöllisiä eroja, suositellaan, että muista opioideista Oxyratio Depot-depottabletteihin siirtyminen tehdään varovaisesti siten, että aluksi käytetään 50–75 %:a laskennallisesta oksikodoniannoksesta.

Annoksen muuntaminen morfiiniksi

Potilaskohtaisen vaihtelun vuoksi kunkin potilaan annos tulee titrata huolellisesti asianmukaiselle tasolle. Alussa voi olla suositeltavaa käyttää ns. vastaavaa annosta pienempää annosta. Jos potilas on käyttänyt suun kautta otettavaa morfiinia ennen siirtymistään oksikodonihoitoon, hänen vuorokausiannoksensa on laskettava seuraavan kaavan mukaan: 10 mg suun kautta otettavaa oksikodonia vastaa 20 mg suun kautta otettavaa morfiinia.

Annosmuutokset

Jotkut kiinteän aikataulun mukaisesti Oxyratio Depot -depottabletteja käyttävät potilaat tarvitsevat varalääkkeeksi nopeasti lääkeainetta vapauttavia kipulääkkeitä läpilyöntikivun hoitoon. Oxyratio Depot -depottabletit eivät sovi akuutin kivun eivätkä läpilyöntikivun hoitoon. Yhden varalääkekertannoksen tulee vastata neljäsosaa Oxyratio Depot -depottablettien vuorokausiannoksesta, ja annoksen voi ottaa 6 tunnin välein. Jos varalääkettä joudutaan käyttämään useammin kuin kahdesti vuorokaudessa, Oxyratio Depot -depottablettien annostusta on syytä suurentaa. Annosta voidaan muuttaa enintään kerran 1–2 vuorokaudessa, kunnes saavutetaan vakaa annostus kahdesti vuorokaudessa.

Sen jälkeen, kun 12 tunnin välein otettava annos on suurennettu 10 mg:sta 20 mg:aan, annostuksen muutokset tulee tehdä siten, että vuorokausiannos muuttuu noin kolmanneksen. Tavoitteena on potilaalle yksilöllinen, kahdesti vuorokaudessa otettava annostus, jonka avulla saavutetaan riittävä kivunhallinta siedettävillä haittavaikutuksilla ja mahdollisimman vähällä varalääkityksellä niin pitkään kuin kivunhoito on tarpeen.

Useimmille potilaille sopii kiinteää aikataulua seuraava (12 tunnin välein) annostelu ja lääkeannoksen tasainen jakaminen (sama annos aamulla ja illalla). Joillekin potilaille voi olla etua siitä, että annos jaetaan epätasaisesti.

Yleisesti tulee valita matalin tehokas annos. Kivun, joka ei liity pahanlaatuisen sairauteen, hoidossa päiväannokseksi riittää yleensä 40 mg; mutta suurempia annoksia voidaan tarvita. Potilaat, joilla on syövästä johtuvaa kipua, voivat tarvita 80–120 mg:n annoksia, joita yksittäistapauksissa voidaan nostaa jopa 400 mg:aan. Jos tarvitaan vielä suurempia annoksia, annostus tulee päättää yksilöllisesti ja punnita hoidon teho verrattuna toleranssin kehittymisen ja haittavaikutusten riskiin.

Hoidon tavoitteet ja lopettaminen

Ennen Oxyratio Depot -hoidon aloittamista on sovittava yhdessä potilaan kanssa hoitosuositusten 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 kipuherkkyyden, toleranssin ja taustalla olevan sairauden etenemisen mahdollisuus (ks. kohta 4.4).

Hoidon kesto

Oksikodonihoitoa ei pidä jatkaa pidempään kuin on välttämätöntä.

Iäkkäät potilaat

Annostusta ei yleensä ole tarpeen muuttaa iäkkäille potilaille, joilla ei ole maksan eikä munuaisten vajaatoiminnan kliinisiä merkkejä.

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Näillä potilailla aloitusannoksen suhteen on noudatettava konservatiivista lähestymistapaa. Suositeltua aikuisten aloitusannosta on pienennettävä 50 % (esimerkiksi 10 mg kokonaisvuorokausiannos suun

kautta potilailla, jotka eivät ole aiemmin käyttäneet opioideja), ja jokaisen potilaan annosta säädetään kliinisen tilan mukaan, kunnes saavutetaan riittävä kivun hallinta.

Muihin riskiryhmiin kuuluvat potilaat

Riskiryhmiin kuuluville potilaille (esim. potilaat, joilla on pieni ruumiinpaino tai hidaskäyttöaine-metabolia), jotka eivät ole ennen saaneet opioidihoitoa, tulee aluksi käyttää puolta suositellusta aikuisten annoksesta. Siksi pienin valmisteyhteenvedossa suositeltu annos 10 mg ei välttämättä sovi aloitusannokseksi.

Annostusta tulee suurentaa yksilöllisen kliinisen tilanteen mukaisesti.

Pediatriset potilaat

Puutteellisten turvallisuutta ja tehoa koskevien tietojen vuoksi oksikodonia ei suositella alle 12-vuotiaille lapsille.

Antotapa

Suun kautta.

Oxyratio Depot -depottabletit tulee ottaa säännöllisesti kahdesti vuorokaudessa määrätyn annostuksen mukaisesti.

Depottabletit voidaan ottaa ruokailuajoista riippumatta, riittävän nestemäärän kera. Depottabletit voi puolittaa. Oxyratio Depot -depottabletit tulee niellä, eikä niitä saa pureskella tai murskata.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Vaikea hengityslama, johon liittyy hypoksiaa ja/tai hyperkapniaa.
- Vaikea krooninen ahtauttava keuhkosairaus.
- Keuhkosydänsairaus (*Cor pulmonale*).
- Vaikea keuhkoastma.
- Paralyyttinen ileus.
- Akuutti vatsa, gastropareesi.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa oksikodonia potilaille,

- joiden hengitystoiminta on vaikeasti heikentynyt
- joilla on uniapnea
- jotka käyttävät keskushermostoa lamaavia lääkkeitä (ks. alla sekä kohta 4.5)
- jotka käyttävät monoamiinioksidiaasin estäjiä (MAO:n estäjiä; ks. alla sekä kohta 4.5)
- joilla esiintyy opioidien käyttöhäiriön merkkejä (katso alla)
- joille on kehittynyt toleranssi, fyysinen riippuvuus tai vieroitusoireita (ks. alla)
- jotka ovat heikkokuntoisia ja iäkkäitä
- joilla on pään alueen vamma, kallonsisäisiä leesioita tai kohonnut kallonsisäinen paine, tai joiden tajunnan taso on tuntemattomasta syystä alentunut
- joilla on hypotensio
- joilla on hypovolemia
- joilla on epilepsia tai kouristusalttius
- joilla on haimatulehdus
- joilla on jokin ahtauttava tai tulehduksellinen suolistosairaus
- joilla on maksan vajaatoiminta
- joilla on munuaisten vajaatoiminta
- joilla on myksödeema
- joilla on kilpirauhasen vajaatoiminta
- joilla on Addisonin tauti (lisämunuaiskuoren vajaatoiminta)
- joilla on eturauhasen liikakasvu
- jotka kärsivät alkoholismista
- joilla on toksinen psykoosi
- joilla on *delirium tremens*

- joilla on ummetus
- joilla on jokin sappiteiden sairaus.

Jos potilaalla todetaan tai epäillään paralyyttinen ileus, on oksikodonihoito heti keskeytettävä.

Hengityslama

Merkittävin opioidien liialliseen käyttöön liittyvä riski 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 ilmenee sentraalista uniapneaa, on harkittava opioidien kokonaisannoksen pienentämistä.

Sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja niiden kaltaisten lääkkeiden, samanaikaisen käytön aiheuttamat riskit

Opioidien, kuten oksikodonihydrokloridin, ja sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja niiden kaltaisten lääkkeiden, samanaikainen käyttö saattaa aiheuttaa sedaatiota, hengityslamaa, koomaa ja kuoleman. Näiden riskien vuoksi sedatiivisia lääkkeitä voidaan määrätä samanaikaisesti vain sellaisille potilaille, joille muut hoitovaihtoehdot eivät sovi.

Jos potilaalle päätetään määrätä Oxyratio Depot -valmistetta samanaikaisesti sedatiivisten lääkkeiden kanssa, on määrättävä pienin tehoava annos ja hoidon on oltava mahdollisimman lyhytkestoinen. 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).

MAO:n estäjät

Oksikodonia on annettava varoen potilaille, jotka käyttävät MAO:n estäjiä tai jotka ovat kahden edellisen viikon aikana käyttäneet MAO:n estäjiä (ks. kohta 4.5).

Opioidien käyttöhäiriö (väärinkäyttö ja riippuvuus)

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

Oxyratio Depot -valmisteen toistuva käyttö voi johtaa opioidien käyttöhäiriöön (opioid use disorder, OUD). Suuremmilla annoksilla ja pidemmän aikaa annettu opioidihoito voi lisätä opioidien käyttöhäiriön kehittymisen riskiä. Oxyratio Depot -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 päiheteiden väärinkäyttöä (mukaan lukien alkoholin väärinkäyttöä), jos potilas tupakoi tai jos potilaalla on aiemmin esiintynyt muita mielenterveysongelmia (esim. vakavaa masennusta tai ahdistuneisuutta tai persoonallisuushäiriöitä).

Ennen Oxyratio Depot -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.

Toleranssi, fyysinen riippuvuus ja vieroitusoireet

Lääkkeen pitkäaikainen käyttö voi aiheuttaa toleranssin kehittymistä, ja kivun hallintaan voidaan tarvita yhä suurempia annoksia. Tämän valmisteen pitkittynyt käyttö saattaa aiheuttaa fyysistä riippuvuutta ja äkillisen keskeyttämisen jälkeen saattaa ilmetä vieroitusoireyhtymää. Jos potilas ei enää tarvitse oksikodonihoitoa, on suositeltavaa pienentää annosta vähitellen vieroitusoireiden välttämiseksi. Vie-

roitusoireina saattaa esiintyä haukottelua, mustuaisten laajentumista, kyynelnesteen eritystä, voimakasta vetistä nuhaa, vapinaa, voimakasta hikoilua, ahdistuneisuutta, kiihtymystä, kouristuksia, unettomuutta tai lihaskipuja.

Krooninen, ei-maligni kipu

Opioidit eivät ole ensisijainen hoitovaihtoehto 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 merkkien havaitsemiseksi.

Alkoholi

Oksikodonia ei pidä käyttää samanaikaisesti alkoholijuomien kanssa, sillä samanaikainen käyttö voi lisätä oksikodonin haittavaikutuksia.

Väärinkäyttö

Jos Oxyratio Depot -depottabletteja pistetään päihtymistarkoituksessa laskimoon, tabletin apuaineet (etenkin talkki) voivat aiheuttaa paikallista kudoksenkroosia, keuhkogranuloomia tai muita vakavia, mahdollisesti kuolemaan johtavia tapahtumia.

Mahdollisesti kuolemaan johtavat oksikodoniannokset

Depottabletteja ei saa pureskella eikä murskata, koska tabletin depotominaisuudet voivat muuten vahingoittua. Pureskeltujen tai murskattujen tablettien nauttiminen aiheuttaa mahdollisesti tappavan suuren oksikodoniannoksen vapautumisen ja imeytymisen (ks. kohta 4.9).

Kipuerkkyys

Kipuerkkyyttä, johon oksikodoniannoksen kasvattaminen ei auta, voi esiintyä hyvin harvoin, erityisesti suurilla annoksilla. Oksikodonin annoksen vähentäminen tai vaihto toiseen opioidiin saattaa olla tarpeen.

Kirurgiset toimenpiteet

Oksikodonia ei suositella leikkauksen esilääkitykseksi, eikä käytettäväksi 12–24 tuntia leikkauksen jälkeen. Leikkauksen jälkeisen Oxyratio Depot -hoidon tarkka aloitusajankohta riippuu leikkauksen tyypistä ja laajuudesta, valitusta anestesiamenetelmästä, muusta samanaikaisesta lääkityksestä ja potilaan yksilöllisestä tilanteesta, ja sen tulee perustua huolelliseen potilaskohtaiseen hyöty/riski-arvioon.

Oksikodonia, kuten muitakin opioidivalmisteita, on käytettävä varoen vatsaan liittyvien kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä, koska opioidien tiedetään heikentävän suolen motiliteettia ja sitä ei saa käyttää ennen kuin lääkäri on vakuuttunut normaalista vatsan toiminnasta.

Endokriiniset vaikutukset

Opioidit, kuten oksikodonihydrokloridi, saattavat vaikuttaa hypotalamus-aivolisäke-lisämunaaisakseliin tai hypotalamus-aivolisäke-sukurauhasakseliin. Mahdollisia muutoksia ovat mm. seerumin prolaktiinipitoisuuden nousu ja plasman kortisoli- ja testosteronipitoisuuksien lasku. Nämä hormonaaliset muutokset saattavat aiheuttaa kliinisiä oireita.

Maksa ja sappi

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

Doping

Urheilijoiden on huomioitava, että tämä lääke saattaa aiheuttaa positiivisen tuloksen dopingtestissä. Oksikodonin käyttö dopingaineena voi olla haitallista terveydelle.

Pediatriset potilaat

Puutteellisten turvallisuutta ja tehoa koskevien tietojen vuoksi Oxyratio Depot -depottabletteja ei suositella alle 12-vuotiaille lapsille.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää sakkaroosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltasin puutos, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Additiivisen keskushermostoa lamaavan vaikutuksen vuoksi sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja niiden kaltaisten lääkkeiden, samanaikainen käyttö opioidien kanssa lisää sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman riskiä. Annostusta ja samanaikaisen hoidon kestoa on rajoitettava (ks. kohta 4.4).

Keskushermoston toimintaa lamaavia lääkkeitä ovat esimerkiksi muut opioidit, gabapentinoidit (kuten pregabaliini), anksiolyytit, unilääkkeet ja rauhoittavat lääkkeet (mukaan lukien bentsodiatsepiinit), psykoosilääkkeet, masennuslääkkeet, fentiatsiinit ja alkoholi.

Alkoholi voi voimistaa oksikodonin farmakodynaamisia vaikutuksia, joten samanaikaista käyttöä on vältettävä.

MAO:n estäjillä tiedetään olevan yhteisvaikutuksia euforisoivien analgeettien kanssa. MAO:n estäjät aiheuttavat keskushermoston kiihtymystä tai lamaa, johon liittyy hypertensiivinen tai hypotensiivinen kriisi (ks. kohta 4.4). Oksikodonia on käytettävä varoen potilaille, jotka saavat MAO:n estäjiä tai jotka ovat saaneet niitä kuluneen kahden viikon aikana (ks. kohta 4.4).

Oksikodonin samanaikainen anto serotonergisten valmisteiden, 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.

Antikolinergisia ominaisuuksia omaavat lääkkeet (esim. psykoosilääkkeet, trisykliset masennuslääkkeet, antihistamiinit, pahoinvointilääkkeet, lihasrelaksantit, Parkinsonin taudin lääkkeet) saattavat tehostaa oksikodonin antikolinergisia haittavaikutuksia, kuten ummetusta, suun kuivumista tai virtsaerityksen häiriöitä.

Oksikodoni metaboloituu pääasiassa CYP3A4-isoentsyymin välityksellä. CYP2D6-isoentsyymi osallistuu metaboliaan. Näiden metaboliareittien aktiivisuus voi estyä tai lisääntyä useiden muiden samanaikaisesti käytettyjen lääkkeiden tai ravintoaineiden vaikutuksesta. Näitä yhteisvaikutuksia selitetään tarkemmin seuraavissa kappaleissa.

CYP3A4:n estäjät, kuten makrolidiantibiootit (esim. klaritromysiini, erytromysiini ja telitromysiini), atsoli-sienilääkkeet (esim. ketokonatsoli, vorikonatsoli, itraconatsoli ja posakonatsoli), proteaasin estäjät (esim. bosepreviiri, ritonaviiri, indinaviiri, nelfinaviiri ja sakinaviiri), simetidiini ja greippimehu, saattavat vähentää oksikodonin puhdistumaa, mikä saattaa johtaa oksikodonin lisääntyneisiin plasmapitoisuuksiin. Siksi oksikodonin annosta saatetaan joutua muuttamaan vastaavasti.

Tarkempia esimerkkejä on annettu alla:

- Itraconatsoli (voimakas CYP3A4:n estäjä) lisäsi suun kautta otetun oksikodonin AUC-arvoa, kun sitä annettiin 200 mg suun kautta viiden vuorokauden ajan. AUC oli keskimäärin 2,4 kertaa korkeampi (vaihteluväli 1,5–3,4).
- Vorikonatsoli (CYP3A4:n estäjä) lisäsi suun kautta otetun oksikodonin AUC-arvoa, kun sitä annettiin 200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (kaksi ensimmäistä annosta 400 mg) neljän vuorokauden ajan. AUC oli keskimäärin 3,6 kertaa korkeampi (vaihteluväli 2,7–5,6).

- Telitromysiini (CYP3A4:n estäjä) lisäsi suun kautta otetun oksikodonin AUC-arvoa, kun sitä annettiin 800 mg suun kautta 4 vuorokauden ajan. AUC oli keskimäärin 1,8 kertaa korkeampi (vaihteluväli 1,3–2,3)
- Greippimehu (CYP3A4:n estäjä) lisäsi suun kautta otetun oksikodonin AUC-arvoa, kun sitä annettiin 200 ml kolme kertaa vuorokaudessa viiden vuorokauden ajan. AUC oli keskimäärin 1,7 kertaa korkeampi (vaihteluväli 1,1–2,1).

CYP3A4:n induktorit, kuten rifampisiini, karbamatsepiini, fenytoiini ja mäkikuisma saattavat kiihdyttää oksikodonin metaboliaa ja lisätä oksikodonin puhdistumaa mikä saattaa johtaa pienempiin oksikodonin plasmapitoisuuksiin. Oksikodonin annosta saatetaan joutua muuttamaan vastaavasti.

Tarkempia esimerkkejä on annettu alla:

- Mäkikuisma (CYP3A4:n induktori) vähensi suun kautta otetun oksikodonin AUC-arvoa, kun sitä annettiin 300 mg kolmesti vuorokaudessa 15 vuorokauden ajan. AUC oli keskimäärin 50 % alhaisempi (vaihteluväli 37–57 %).
- Rifampisiini (CYP3A4:n induktori) vähensi suun kautta otetun oksikodonin AUC-arvoa, kun sitä annettiin 600 mg kerran vuorokaudessa 7 vuorokauden ajan. AUC oli keskimäärin 86 % alhaisempi.

Lääkkeet, jotka estävät CYP2D6:n aktiivisuutta, kuten paroksetiini ja kinidiini, saattavat vähentää oksikodonin puhdistumaa, mikä saattaa johtaa suurentuneisiin oksikodonin plasmapitoisuuksiin.

Muiden isoentsyymiestäjien vaikutusta oksikodonin metaboliaan ei tunneta. Mahdolliset yhteisvaikutukset on syytä ottaa huomioon.

Kumariiniantikoagulantteja ja oksikodonia samanaikaisesti käyttäneillä henkilöillä on havaittu INR-arvon (International Normalized Ratio) kliinisesti merkitseviä muutoksia kumpaankin suuntaan.

Tutkimuksia oksikodonin vaikutuksesta muiden lääkeaineiden CYP:n katalysoimaan metaboliaan ei ole tehty.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Tämän lääkevalmisteen käyttöä imettävillä ja raskaana olevilla potilailla pitäisi välttää mahdollisuuksien mukaan.

Raskaus

Oksikodonin käytöstä raskaana olevilla naisilla on vain rajoitetusti tietoa. Vastasyntyneitä, joiden äidit ovat käyttäneet opioideja 3–4 viikon aikana ennen synnytystä, pitää seurata hengityslaman varalta. Vieroitusoireita saattaa esiintyä vastasyntyneillä, joiden äitejä hoidetaan oksikodonilla.

Imetys

Oksikodoni saattaa erittyä äidinmaitoon ja voi aiheuttaa sedaatiota ja hengityslamaa imetettävälle lapselle. Imettävien äitien ei siksi pidä käyttää oksikodonia.

Hedelmällisyys

Oksikodonin vaikutuksista ihmisten hedelmällisyyteen ei ole olemassa tietoja. Rotilla suoritetuissa tutkimuksissa ei ole todettu vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Oksikodoni saattaa heikentää kykyä ajaa autolla tai käyttää koneita. Tämä on erityisen todennäköistä oksikodonihoidon alussa, annoksen suurentamisen tai lääkerotaation yhteydessä ja siinä tapauksessa, että oksikodonia käytetään yhdessä muiden keskushermoston toimintaa lamaavien aineiden kanssa.

Kun potilas käyttää tiettyä vakaata annosta, hoito ei välttämättä aiheuta rajoituksia. Tästä syystä potilaiden tulee neuvotella lääkärinsä kanssa siitä, onko ajaminen tai koneiden käyttö sallittua.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Farmakologisten ominaisuuksiensa vuoksi oksikodoni saattaa aiheuttaa hengityslamaa, mioosia, bronkospasmia sekä sileän lihaksiston spasmeja ja yskänrefleksin estymistä.

Kaikista yleisimmin raportoidut haittavaikutukset ovat pahoinvointi (etenkin hoidon alussa) ja ummetus.

Hengityslama on tärkein opioidiyliannostukseen liittyvä riskitekijä ja sitä ilmenee yleisimmin iäkkäillä tai heikkokuntoisilla potilailla. Opioidit voivat aiheuttaa vaikea-asteista hypotensiota tällaisille reaktioille herkällä potilailla.

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset esitetään seuraavassa taulukossa elinjärjestelmäluokan ja yleisyyden mukaan ryhmiteltyinä:

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinaisen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Hyvin harvainen (< 1/10 000)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
<i>Infektiot</i>				<i>Herpes simplex</i>		
<i>Veri ja imukudos</i>				Lymfadenopatia		
<i>Immuunijärjestelmä</i>			Yliherkkyys			Anafylaktinen reaktio, anafylaktoidinen reaktio
<i>Umpieritys</i>			Antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä (SIADH)			
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>		Heikentynyt ruokahalu – ruokahaluttomuus	Dehydraatio	Lisäännytyn ruokahalu		
<i>Psyykkiset häiriöt</i>		Ahdistuneisuus, sekavuustila, masennus, vähentynyt aktiivisuus, levottomuus, psykomotorinen yliaktiivisuus, hermostuneisuus, unettomuus, tavallisesta poikkeavat ajatukset	Agitaatio, affektibiilius, euforinen mieliala, havainnointihäiriöt (esim. hallusinaatiot, de-realisaatio), heikentynyt libido, lääkeriippuvuus (ks. kohta 4.4)			Aggressiivisuus
<i>Hermosto</i>	Uneliaisuus, sedaatio, huimaus, päänsärky	Vapina, letargia	Amnesia, kouristukset (etenkin henkilöillä, joilla on epileptisiä häiriöitä tai taipumusta kouristuksiin), keskittymisvaikeudet,			Hyperalgesia

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Hyvin harvainen (< 1/10 000)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
			migreeni, hypertonia, tahattomat lihassupistukset, hypestesia, koordinaatiohäiriöt, puheen häiriöt, pyörtäminen, parestesia, dysgeusia			
<i>Silmät</i>			Näön heikkeneminen, mioosi, lakrimaatiohäiriöt			
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>			Hyperakusia, heikentynyt kuulo, pyöritys			
<i>Sydän</i>			Takykardia, palpitatio (vieroitusoireyhtymän yhteydessä)			
<i>Verisuonisto</i>			Vasodilataatio	Hypotensio, ortostaattinen hypotensio		
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>		Dyspnea, bronkospasmit	Hengityslama, dysfonia, yskä, faryngiitti, riniitti			Sentraalinen uniapneaoireyhtymä
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Ummetus, oksentelu, pahoinvointi	Vatsakivut, ripuli, kuiva suu, hikka, dyspepsia	Suun haavaumat, gingiviitti, stomatiitti, dysfagia, ilmavaivat, röyhtäily, ileus	Meleena, hampaisiin liittyvät häiriöt, ienverenvuodot		Karies
<i>Maksa ja sappi</i>			Kohonneet maksaentsyymiarvot			Kolestaasi, sappikoliikki, oddin sulkijalihaksen toimintahäiriö
<i>Iho ja ihonalainen kudokset</i>	Kutina	Ihoreaktiot/ihottuma, harvoissa tapauksissa lisääntynyt valoherkkyys, yksittäistapauksissa eksfoliativinen dermatiitti, liikkahikoilu	Kuiva iho	Urtikaria		
<i>Munuaiset ja virtsatie</i>		Dysuria, virtsaamispakko	Virtsaretentio	Hematuria		
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>			Erektiohäiriöt, hypogonadismi			Amenorrea
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat häiriöt</i>		Astenia, väsymys	Vilunväreet, vieroitusoireyhtymä, kipu (esim. rintakivut), huonovointisuus, edeema, perifeerinen edeema, lääketoleranssi, jano	Painon nousu, painon lasku, selluliitti		Vastasyntyneen vieroitusoireyhtymä
<i>Vammat, myrkytykset ja hoitokompli-</i>			Tapaturmien aiheuttamat vammat			

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Hyvin harvinainen (< 1/10 000)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
<i>kaatiot</i>						

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Lääkeriippuvuus

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

Pediatriset potilaat

Alle 12-vuotiaiden potilaiden haittavaikutusten laadun, esiintyvyyden ja vaikeusasteen ei oleteta eroavan aikuisilla ja vähintään 12 vuotta täyttäneillä nuorilla todetuista.

Imeväisikäiset, joiden äidit saavat oksikodonia: ks. kohta 4.6.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen:

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta -tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskukseen 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

Oireet:

Mioosi, hengityslama, uneliaisuus, lihasjänteiden väheneminen, verenpaineen lasku ja toksinen leukoencefalopatia on havaittu oksikodonin yliannostuksen yhteydessä.

Vaikeissa tapauksissa voi esiintyä verenkierokollapsia, stuporia, koomaa, bradykardiaa ja eikardiogeenistä keuhkopöhöä. Voimakkaiden opioidien, kuten oksikodonin, päihdekäyttö suurina annoksina voi johtaa kuolemaan.

Hoito:

Ensimmäiseksi on huolehdittava hengitysteiden avoimuudesta sekä ventilaatiohoidon aloittamisesta tai kontrolloidusta hengityksestä.

Yliannostustapauksessa voi olla aiheellista antaa laskimoon opiaattiantagonistia (esim. 0,4–2 mg naloksonia laskimoon). Kerta-annos toistetaan kliinisen tilanteen mukaan 2–3 minuutin välein. Naloksonia voidaan antaa myös laskimoinfuusiona 2 mg 500 ml:ssa isotonista natriumkloridiliuosta tai 5-prosenttista glukosiliuosta (naloksonia 0,004 mg/ml). Infuusionopeus määritetään aiempien bolusinjektioiden ja potilaan vasteen perusteella.

Mahahuuhtelua voidaan harkita. Lääkehiilen käyttöä (50 g aikuisille, 10–15 g lapsille) voidaan harkita, jos suuren lääkeannoksen ottamisesta on aikaa enintään 1 tunti ja jos hengitystiet pystytään pitämään avoimina. Voi olla perusteltua olettaa, että lääkehiilen myöhäinenkin antaminen voi olla hyödyllistä depotvalmisteiden yliannostuksen yhteydessä. Tätä tukevia todisteita ei kuitenkaan ole.

Sopivan laksatiivin (esim. jonkin PEG-pohjaisen liuoksen) käyttö voi olla hyödyksi suoliston tyhjentämisessä.

Tarvittaessa tulee käyttää tukitoimia (esim. tekohengitystä, lisähappea, vasopressoreita ja infuusiohoitoa), jos yliannostukseen liittyy verenkiertosokki. Sydänpysähdyksen tai rytmihäiriöiden yhteydessä voidaan käyttää sydämenhierontaa tai defibrillaatiota. Tarvittaessa tulee käyttää ventilaatiohoitoa sekä huolehtia vesi- ja elektrolyyttitasapainosta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: luonnolliset opiumalkaloidit, ATC-koodi: N02AA05

Vaikutusmekanismi

Oksikodonilla on affiniteettia aivojen ja selkäytimen kappa-, myy- ja delta-opioidireseptoreihin. Se vaikuttaa näihin reseptoreihin opioidiagonistina, eikä sillä ole antagonistivaikutusta. Terapeuttinen vaikutus on pääasiassa analgeettinen ja sedatiivinen. Välittömästi vapautuvaan oksikodoniin verrattuna depottablettimuodossa oleva oksikodoni lievittää kipua ainoana lääkkeenä tai yhdessä muiden lääkeaineiden kanssa käytettynä huomattavasti pidempään, eikä sen käyttöön liity enempää haittavaikutuksia.

Umpieritys

Ks. kohta 4.4.

Ruoansulatuselimistö

Opioidit voivat indusoida Oddin sulkiilihaksen spasmeja.

Pediatriset potilaat

Yhdeksästä kliinisestä, farmakodynaamisesta ja farmakokineettisestä tutkimuksesta saadut kokonais-turvallisuustiedot yhteensä 629 imeväisikäisestä ja lapsesta (ikähaarukka: 2 kk–17 vuotta) osoittavat suun kautta otettavan oksikodonin olevan hyvin siedetty pediatrisilla potilailla ja aiheuttavan vain vähäisiä, pääosin ruoansulatuskanavaan ja hermostoon kohdistuvia haittavaikutuksia. Suun kautta otettavan oksikodonin positiiviset turvallisuustiedot on vahvistettu yhdeksässä tutkimuksessa, joissa 1 860 imeväisikäiselle ja lapselle annettiin oksikodonia bukkalisesti, lihaksensisäisesti ja laskimonsisäisesti. Näissäkin tutkimuksissa osallistujat kokivat vain lieviä haittavaikutuksia, jotka olivat verrattavissa suun kautta otettavalla oksikodonilla havaittuihin haittavaikutuksiin.

Tutkimuksissa imeväisikäisille ja lapsille parenteraalisesti annetut oksikodoniannokset vaihtelivat välillä 0,025 mg/kg–0,1 mg/kg. Näistä 0,1 mg/kg oli yleisin käytetty annos ja toiseksi yleisin oli 0,05 mg/kg. Laskimonsisäisesti annetut oksikodoniannokset vaihtelivat välillä 0,025 mg/kg–0,1 mg/kg. Yleisin käytetty annos oli 0,1 mg/kg ja toiseksi yleisin 0,05 mg/kg. Lihaksensisäisesti annetut oksikodoniannokset vaihtelivat välillä 0,02 mg/kg–0,1 mg/kg. Suun kautta annetut annokset vaihtelivat välillä 0,1 mg/kg (aloitusannos)–1,24 mg/kg/vrk. Bukkaalisesti annettu oksikodoniannos oli 0,1 mg/kg.

Kaiken kaikkiaan näissä tutkimuksissa todetut oksikodonin haittavaikutukset imeväisikäisillä ja lapsilla näyttäisivät olevan yhdenmukaiset lukemattomissa, aikuisilla potilailla suoritetuissa tutkimuksissa todetun turvallisuusprofiilin kanssa. Yhtäkään uutta tai odottamatonta turvallisuussignaalia ei havaittu näissä tutkimuksissa. Kaikki raportoidut haittavaikutukset olivat yhdenmukaiset oksikodonin ja muiden vastaavien vahvojen opioidien tunnettujen turvallisuusprofiilien kanssa. Puutteellisten turvallisuus- ja tehotietojen vuoksi oksikodonia ei kuitenkaan suositella alle 12-vuotiaille lapsille.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Oxyratio Depot-depottablettien suhteellinen hyötyosuus vastaa välittömästi vapautuvan oksikodonin hyötyosuutta. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan depottablettien oton jälkeen noin 4,5–7 tunnissa ja tavallisten tablettien oton jälkeen noin 1–1,5 tunnissa. Oksikodonin huippupitoisuus plasmassa ja pitoisuuden muutokset ovat depotvalmistetta ja välittömästi lääkeainetta vapauttavaa valmistetta käy-

tettäessä toisiaan vastaavat, kun depotvalmistetta otetaan 12 tunnin välein ja välittömästi lääkeainetta vapauttavaa valmistetta 6 tunnin välein samana vuorokausiannoksena. Depotmuodossa olevan oksikodonin absoluuttinen hyötyosuus on noin 2/3 parenteraalisesti annetun annoksen hyötyosuudesta.

Jos lääke otetaan runsaasti rasvaa sisältävän aterian jälkeen, saattaa lääkkeen huippupitoisuus plasmasa nousta korkeammaksi kuin tyhjään mahaan otettaessa.

Depottabletteja ei saa pureskella eikä murskata, koska tabletin depotominaisuudet voivat vahingoittua ja oksikodonia voi vapautua liian nopeasti.

Jakautuminen

Vakaassa tilassa oksikodonin jakautumistilavuus on 2,6 l/kg, plasman proteiineihin sitoutuminen 38-45-prosenttista, eliminaation puoliintumisaika 4-6 tuntia ja plasmapuhdistuma 0,8 l/min. Oksikodonin eliminaation puoliintumisaika on depottablettien yhteydessä 4-5 tuntia, ja vakaa tila saavutetaan keskimäärin 1 vuorokaudessa.

Biotransformaatio

Oksikodoni metaboloituu suolistossa ja maksassa P450-sytokromin (CYP3A4 ja CYP2D6) välityksellä noroksikodoniksi ja oksimorfoniksi sekä noroksimorfoniksi, jotka sitten glukuronoituvat edelleen. Näistä metaboliiteista yhdenkään ei arvella myötävaikuttavan olennaisesti oksikodonin kipua lievittävään vaikutukseen. *In vitro* -tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että simetidiini ei terapeuttisina annoksina vaikuttaisi oleellisesti noroksikodonin muodostumiseen. Ihmisellä kinidiini vähentää oksimorfonin muodostumista, mutta oksikodonin farmakodynaamiset ominaisuudet säilyvät suurelta osin muuttumattomina. Metaboliitit eivät vaikuta merkittävästi farmakodynaamiseen kokonaisvaikutukseen.

Eliminaatio:

Oksikodoni ja sen metaboliitit erittyvät virtsaan ja ulosteeseen. Oksikodoni läpäisee istukan ja erittyy äidinmaitoon.

Lineaarisuus:

5 ja 10 mg:n depottabletit ovat bioekvivalentteja suhteessa annoskokoan ja imeytyneeseen vaikuttavaan aineen määrään, ja niiden imeytymisnopeudet vastaavat toisiaan.

Naispuoliset potilaat

Plasman oksikodonipitoisuudet ovat naisilla keskimäärin jopa 25 % korkeammat kuin miehillä suhteutettuna painoon.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Lisääntymis- ja kehitystoksikologiset tiedot

Oksikodonilla ei ollut vaikutusta hedelmällisyyteen eikä eläinsikiöiden varhaisvaiheen kehitykseen, kun uros- ja naarasrotille annettiin oksikodonia aina 8 mg/kg/vrk suuruisiin annoksiin saakka. Lääke ei myöskään aiheuttanut epämuodostumia rotilla ≤ 8 mg/kg:n vuorokausiannoksien eikä kaneilla ≤ 125 mg/kg:n vuorokausiannoksien. Kaneilla kuitenkin havaittiin annoksesta riippuvat kehityspoilkeamat (ylimääräisen presakraalnikaman (27. nikama) ilmaantuvuuden lisääntyminen, ylimääräiset kylkiluuparit), kun yksittäisten sikiöiden tuloksia arvioitiin. Kun samoja tietoja analysoitiin yksittäisten sikiöiden sijaan koko pentueiden osalta, ei havaittu annoksesta riippuvaista kehityspoilkeamien lisääntymistä, joskin ylimääräisen presakraalnikaman ilmaantuvuus säilyi merkittävästi suurempana 125 mg/kg/vrk-ryhmässä verrattuna kontrolliryhmään. Kyseisellä annostasolla todettiin vakavia farmakotoksisia vaikutuksia tiineenä olevissa eläimissä, joten sikiölöydökset olivat mahdollisesti toissijainen seuraus emojen kokemasta vaikeasta toksisuudesta.

Rotan pre- ja postnataalista kehitystä koskeneessa tutkimuksessa todettiin, että emojen paino ja syöntiä koskevat parametrit jäivät tavallista alhaisemmiksi annoksilla ≥ 2 mg/kg/vrk, kun tilannetta verrattiin kontrolliryhmään. Todettiin myös, että F1-sukupolven paino oli emojen 6 mg/kg/vrk:n annoksilla pienempi kuin verrokkierotien paino. Fyysisen kehityksen, heijaste- ja aistikehityksen parametreissa ja käyttäytymisen ja lisääntymisen indekseissä ei todettu muutoksia F1-sukupolvessa (NOEL F1-

pennuille oli 2 mg/kg/vrk, sillä kehon painoon vaikuttavia muutoksia todettiin annostasolla 6 mg/kg/vrk). Tutkimuksissa ei todettu vaikutuksia F2-sukupolveen.

Genotoksisuus

In vitro- ja *in vivo*-tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että genotoksisuuden riski ihmisillä olisi minimaalinen tai olematon sellaisilla oksikodonipitoisuuksilla, jotka saavutetaan terapeuttisin annoksin. Oksikodoni ei ollut genotoksinen bakteerien mutageenisuustestissä tai hiirten *in vivo* -mikrotumatestissä. Oksikodonilla saatiin positiivinen vaste hiiren soluilla suoritettussa *in vitro* -lymfoomatestissä annostasoilla yli 25 µg/ml, kun testissä käytettiin rotan maksan S9-fraktion metabolista aktivaatiota. Kaksi ihmisen lymfosyyteillä tehtävää *in vitro* -kromosomipoikkeavuustestiä suoritettiin. Ensimmäisessä oksikodonilla saatiin negatiivinen tulos ilman metabolista aktivaatiota, mutta positiivinen tulos S9-fraktion metabolisella aktivaatiolla 24 tunnin kohdalla (mutta ei enää 48 tunnin kohdalla) altistumisen jälkeen. Toisessa tutkimuksessa oksikodoni ei osoittanut minkäänlaista klastogeneenisuutta metabolisen aktivaation kanssa tai ilman sitä, ja riippumatta käytetystä pitoisuudesta tai tutkimuksen ajankohdasta suhteessa altistukseen.

Karsinogeenisuus

Oksikodonin karsinogeenisuutta arvioitiin kaksi vuotta kestäneessä tutkimuksessa, jossa Sprague-Dawley-rotille annettiin lääkettä ruokintaletkulla suun kautta. Oksikodoni ei lisännyt kasvainten esiintyvyyttä uros- eikä naarasrotilla annoksilla aina 6 mg/kg/vrk asti. Annoksia rajoittava tekijä oli opioideihin liittyvät farmakologiset vaikutukset.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletitydin:

Sokeripallot (sakkaroozi, maissitärkkelys)

Hypromelloosi

Makrogoli 6000

Talkki

Etyyliselluloosa

Hydroksiipropyyliselluloosa

Propyleeniglykoli

Magnesiumstearaatti

Mikrokiteinen selluloosa

Piidioksidi, kolloidinen, vedetön

Selluloosajauhe

Tabletin päällyste:

Hypromelloosi

Talkki

Makrogoli 6000

Titaanidioksidi (E 171)

Ruskea rautaoksidi (E 172)

Punainen rautaoksidi (E 172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Lapsiturvallinen alumiini/PVC/PVDC – läpipainolevy.

Pakkauskoot: 14, 20, 25, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 depottablettia.

HDPE-purkki, jossa polypropeenikierrekorkki

Pakkauskoot: 100 ja 250 depottablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ratiopharm GmbH

Graf-Arco-Str. 3

89079 Ulm

Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

24289

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29.12.2008

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 21.12.2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

6.6.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Oxyratio Depot 10 mg depottabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En depottablett innehåller 10 mg oxikodonhydroklorid i en mängd som motsvarar 8,96 mg oxikodon.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje depottablett innehåller högst 28 mg sackaros.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depottablett.

Brunröd, bikonvex, avlång depottablett med brytskåra på bägge sidor. Depottabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Svår smärta som endast kan kontrolleras adekvat med opioidanalgetika.

Oxyratio Depot är avsett för behandling av vuxna och ungdomar som fyllt minst 12 år.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Dosen beror på smärtans intensitet och patientens individuella svar på behandlingen. Följande generellt rekommenderade dosering gäller:

Vuxna och ungdomar 12 år och äldre

Startdos

Generellt är den initiala dosen för opioidbehandlade patienter, eller patienter med svår smärta där smärtekontroll inte uppnåtts med mildare opioider, 10 mg oxikodonhydroklorid givet med 12 timmars intervall. Vissa patienter kan ha fördel av en startdos på 5 mg för att minimera incidensen av biverkningar.

Patienter som redan får opioider kan påbörja behandlingen med högre doser, med iakttagande av patientens erfarenhet från tidigare opioidbehandling.

För val av lämplig dosering finns depottabletter med 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg och 80 mg oxikodonhydroklorid.

På grund av individuella skillnader i känslighet för olika opioider rekommenderas att patienterna startar försiktigt med Oxyratio Depot depottabletterna efter konvertering från andra opioider på så vis att man inledningsvis använder 50–75 % av den beräknade oxikodondosen.

Omvandling till morfin

Patienternas interindividuelle skillnader kräver att dosen noga titreras för varje enskild patient. Initialt kan en lägre dos än ekvivalent dos rekommenderas. Patienter som får oralt morfin före behandling med oxikodon bör få en daglig dos baserad på följande förhållande: 10 mg oralt oxikodon motsvarar 20 mg oralt morfin.

Dosjustering

Vissa patienter som intar Oxyratio Depot depottabletter enligt ett fast schema behöver snabbverkande analgetika som behovsmedicinering vid genombrottssmärta. Oxyratio Depot depottabletter är inte indikerade för behandling av akut smärta och/eller genombrottssmärta. En engångsdos av behovsmedicinering bör uppgå till 1/4 av den dagliga dosen av Oxyratio Depot depottabletter, och dosen kan administreras var sjätte timme. Användning av behovsmedicinering mer än två gånger dagligen indikerar att dosen Oxyratio Depot depottabletter behöver ökas. Dosen bör inte justeras oftare än en gång per 1–2 dagar tills en stabil administrering två gånger dagligen har uppnåtts.

Efter en dosökning från 10 mg till 20 mg var tolfte timme bör dosjusteringar göras i steg om ungefär en tredjedel av den dagliga dosen. Målet är en patientspecifik dosering, administrerad två gånger dagligen, som möjliggör en adekvat smärtlindring med tolererbara biverkningar och så låg behovsmedicinering som möjligt under hela den tid som smärtlindring är nödvändig.

En jämn distribution (samma dos morgon och kväll) enligt ett fast schema (var tolfte timme) är lämpligt för majoriteten av patienterna. För vissa patienter kan det vara fördelaktigt med en ojämn fördelning av doserna.

Generellt sett bör lägsta effektiva dos väljas. Vid behandling av icke-malign smärta är i allmänhet en daglig dos på 40 mg tillräckligt; men högre dosering kan bli nödvändig. Patienter med cancerrelaterad smärta kan behöva doser på 80 till 120 mg, vilka i individuella fall kan ökas upp till 400 mg. Om ännu högre doser krävs bör dosen beslutas individuellt genom att balansera effekt mot riskerna för tolerans och biverkningar.

Behandlingsmål och utsättning av behandlingen

Innan behandling med Oxyratio Depot 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 utsättningssymtom. Om adekvat smärtkontroll inte uppnås ska möjlig hyperalgesi, tolerans och progression av underliggande sjukdom övervägas (se avsnitt 4.4).

Behandlingens längd

Oxikodon ska inte användas längre än nödvändigt.

Äldre patienter

Äldre patienter utan kliniska tecken på nedsatt njur- eller leverfunktion kräver vanligtvis ingen dosjustering.

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Startdos bör väljas konservativt för dessa patienter. Startdosen bör vara halva den rekommenderade startdosen (t.ex. en daglig oral dos av 10 mg hos opioidbehandlade patienter) och dostitrering bör utföras så att tillräcklig smärtlindring uppnås i enlighet med den individuella kliniska situationen.

Övriga riskpatienter

Riskpatienter, t.ex. patienter med låg kroppsvikt eller långsam metabolism av läkemedel, bör initialt erhålla halva den rekommenderade vuxendosen om de är tidigare opioidbehandlade. Den minsta rekommenderade dosen på 10 mg lämpar sig alltså nödvändigtvis inte som initialdos. Dostitrering bör utföras i enlighet med den individuella kliniska situationen.

Pediatrik population

På grund av bristfälliga data gällande säkerhet och effekt rekommenderas oxikodon inte till barn under 12 år.

Administreringsätt

Oral användning.

Oxyratio Depot depottabletterna ska tas regelbundet, två gånger dagligen enligt den dos som läkaren fastställt.

Depottabletterna kan tas oberoende av måltider, men ska alltid tas tillsammans med en tillräcklig mängd vätska. Oxyratio Depot depottabletterna kan halveras. Depottabletterna ska sväljas och man får inte tugga på, eller krossa dem.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Allvarlig andningsdepression med hypoxi och/eller hyperkapni.
- Allvarlig kroniskt obstruktiv lungsjukdom.
- *Cor pulmonale*.
- Svår bronkialastma.
- Paralytisk ileus.
- Akut buk, gastropares.

4.4 Varningar och försiktighet

Försiktighet måste iaktas vid administrering av dessa tabletter till patienter:

- med allvarligt nedsatt andningsfunktion
- med sömnapné
- med samtidig användning av CNS-dämpande medel (se nedan och avsnitt 4.5)
- med samtidig användning av MAO-hämmare (se nedan och avsnitt 4.5)
- med tecken på opioidbrukssyndrom (se nedan)
- med tolerans, fysiskt beroende och abstinenssymtom (se nedan)
- som är äldre och svaga
- med skallskada, intrakraniella lesioner eller ökat intrakraniellt tryck, sänkt medvetandegrad av osäkert ursprung
- med hypotension
- med hypovolemi
- med någon epileptisk störning eller predisposition för krampanfall
- med pankreatit
- med obstruktiv, inflammatorisk tarmsjukdom
- med nedsatt leverfunktion
- med nedsatt njurfunktion
- med myxödem
- med hypotyreos
- med Addisons sjukdom (binjurebarkinsufficiens)
- med prostatahypertrofi
- med alkoholism
- med toxisk psykos
- med *delirium tremens*
- med förstoppning
- med någon sjukdom i gallvägarna.

Vid förekomst av, eller misstanke om, paralytisk ileus ska behandlingen med oxikodon omedelbart avbrytas.

Andningsdepression

Andningsdepression är den mest betydande risk som förknippas med opioider.

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.

Risker förknippade med ett samtidigt bruk av sedativa läkemedel (såsom bensodiazepiner och liknande läkemedel)

Ett samtidigt bruk av opioider, inklusive oxikodonhydroklorid, och sedativa läkemedel, såsom bensodiazepiner och liknande läkemedel, kan orsaka sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker kan denna typ av kombination endast ordineras till patienter för vilka inga andra alternativ lämpar sig.

Om ett beslut om samtidig ordinering av Oxyratio Depot och sedativa läkemedel fattas, ska minsta möjliga effektiva dos användas och behandlingstiden vara så kort som möjligt.

Patienten ska följas upp noggrant för eventuella tecken på andningsdepression eller sedering. I detta avseende är det starkt rekommenderat att informera patienten och hans närstående om att vara uppmärksamma på dessa symtom (se avsnitt 4.5).

MAO-hämmare

Oxikodon ska administreras med försiktighet till patienter som tar MAO-hämmare eller som har fått MAO-hämmare under de senaste två veckorna (se avsnitt 4.5).

Opioidbrukssyndrom (missbruk och beroende)

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

Upprepad användning av Oxyratio Depot kan leda till opioidbrukssyndrom. En högre dos och mer långvarig behandling kan öka risken för att utveckla opioidbrukssyndrom. Missbruk eller avsiktlig felanvändning av Oxyratio Depot 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 Oxyratio Depot 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 rådaskontaktas 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.

Tolerans, fysiskt beroende och abstinens

Vid långvarig administrering av läkemedlet kan patienterna utveckla tolerans, vilket gör att allt högre doser småningom krävs för att upprätthålla önskad analgetisk effekt. Ett långvarigt bruk av detta läkemedel kan också leda till fysiskt beroende, och abstinenssyndromkan därmed förekomma om behandlingen avbryts abrupt. För att undvika abstinensbesvär, kan det därför vara skäl att trappa ned dosen gradvis när patienten inte längre behöver behandling med oxikodon. Abstinensbesvärerna kan utgöras av t.ex. gäspningar, mydriasis, tårflöde, kraftig snuva, tremor, överdriven svettning, ångest, agitation, kramper, sömnlöshet eller myalgi.

Kronisk, icke-malign smärta

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 för eventuella tecken på beroende eller missbruk.

Alkohol

En samtidig användning av alkohol och oxikodon ska undvikas, eftersom ett samtidigt bruk kan öka biverkningarna orsakade av oxikodon.

Missbruk

Om detta läkemedel används i missbrukssyfte som parenteral, intravenös injektion, kan tablettens hjälpämnen (särskilt talket) leda till lokal vävnadsnekros, lunggranulom eller andra allvarliga och potentiellt dödliga reaktioner.

Potentiellt dödlig dos av oxikodon

Depottabletterna får varken tuggas på eller krossas, eftersom detta kan skada preparatets depotegenskaper. Tuggade eller krossade depottabletter med oxikodon kan leda till frisättning och upptag av potentiellt dödliga mängder oxikodon (se avsnitt 4.9).

Hyperalgesi

I mycket sällsynta fall, och särskilt då i samband med höga doser, kan en ökad smärtskänslighet, som inte reagerar på ökade doser, uppkomma. I sådana fall kan en minskning av oxikondosen eller ett byte till någon alternativ opioid krävas.

Kirurgiska ingrepp

Bruk av oxikodon som premedicinering inför kirurgiska ingrepp rekommenderas ej, och bruk inom 12–24 timmar efter ett kirurgiskt ingrepp rekommenderas inte heller. Exakt tidpunkt för när en postoperativ behandling med Oxyratio Depot kan sättas in ska bestämmas på basen av en individuell risk/nytta-bedömning som tar hänsyn till typ och omfattning av det kirurgiska ingreppet, den anestesimetod som använts, övrig samtidig medicinering och patientens allmänna tillstånd.

I likhet med alla opioider ska oxikodonpreparat användas med försiktighet i samband med bukkirurgiska ingrepp, eftersom de är kända för att försämra tarmmotiliteten. Denna typ av läkemedel får inte användas förrän läkare konstaterat att tarmen fungerar som normalt igen.

Endokrina effekter

Opioider, såsom oxikodonhydroklorid, kan påverka hypotalamus-hypofys-binjurebark- eller gonadaxeln. Möjliga förändringar som kan observeras omfattar en ökning av serumprolaktin samt en minskning av plasmakortisol och -testosteron. Kliniska symtom kan uppkomma till följd av dessa hormonella förändringar.

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.

Dopingvarning

Idrottare bör observera att detta läkemedel kan ge positivt resultat vid dopingtest. Ett bruk av oxikodon i dopingsyfte kan vara farligt för hälsan.

Pediatrik population

På grund av bristfälliga data gällande säkerhet och effekt rekommenderas Oxyratio Depot inte till barn under 12 år.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller sackaros. Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltasbrist.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Ett samtidigt bruk av opioider och sedativa läkemedel, som bensodiazepiner och liknande, leder p.g.a. den additiva centraldepressiva effekten till en ökad risk för sedering, andningsdepression, koma och död. Såväl dosering som samtidig behandlingstid bör begränsas (se avsnitt 4.4).

Läkemedel som dämpar det centrala nervsystemet är bl.a. övriga opioider, gabapentinoider (såsom pregabalin); anxiolytika, hypnotika och sedativa (inklusive bensodiazepiner), antipsykotika, antidepressiva, fentiaziner och alkohol.

Alkohol kan förstärka de farmakodynamiska effekterna av oxikodon och ett samtidigt bruk ska därför undvikas.

MAO-hämmare har kända interaktioner med euforiserande analgetika, och de orsakar då antingen CNS-excitation eller -depression, vilket förknippas med hyper- eller hypotensiv kris som följd (se avsnitt 4.4). Oxikodon ska användas med försiktighet vid behandling av patienter som tar MAO-hämmare eller som använt sådana läkemedel under de senaste två veckorna (se avsnitt 4.4).

En samtidig användning av oxikodon och serotonerga läkemedel, som t.ex. selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) eller serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI), kan leda till uppkomsten av serotonergt syndrom med symtom som förändringar i det psykiska tillståndet (t.ex. rastlöshet, hallucinationer, koma), störningar i det autonoma nervsystemets funktion (t.ex. takykardi, labilt blodtryck, hypertermi), neuromuskulära avvikelser (t.ex. hyperreflexi, koordinationsstörningar, stelhet) och/eller symtom från magtarmkanalen (t.ex. illamående, kräkningar, diarré). Försiktighet ska iaktas vid bruk av oxikodon, och det kan vara skäl att minska dosen för patienter som samtidigt använder ovan nämnda läkemedel.

Läkemedel med antikolinergisk effekt (t.ex. antipsykotika, tricykliska antidepressiva, antihistaminer, antiemetika, muskelrelaxantia, läkemedel för behandling av Parkinsons sjukdom) kan intensifiera de antikolinergiska biverkningarna av oxikodon, såsom förstoppning, muntorrhet eller störningar i urinsekretionen.

Oxikodon metaboliseras huvudsakligen via CYP3A4, med bidrag av CYP2D6. Aktiviteterna hos dessa metabolismvägar kan hämmas eller induceras av flera olika läkemedel eller näringsämnen om de administreras samtidigt. Dessa interaktioner förklaras närmare i följande avsnitt.

CYP3A4 hämmare, såsom makrolidantibiotika (t.ex. klaritromycin, erytromycin, och telitromycin), azoler (d.v.s. svampmedel som t.ex. ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, och posakonazol), proteashämmare (t.ex. boceprevir, ritonavir, indinavir, nelfinavir och sakvinavir), cimetidin och grapefruktjuice kan minska clearance av oxikodon, vilket å sin sida kan leda till en ökning av plasmakoncentrationen av oxikodon. Därför kan en motsvarande justering av oxikodondosen vara nödvändig.

Några specifika exempel ges nedan:

- Efter fem dagars oral administrering av 200 mg itraconazol (en potent CYP3A4 hämmare) en gång dagligen ökade AUC för oralt oxikodon. I medeltal var AUC ungefär 2,4 gånger högre (intervall: 1,5–3,4).
- Efter fyra dagars oral administrering av 200 mg vorikonazol (en CYP3A4 hämmare) två gånger dagligen (första dagen 2 x 400 mg) ökade AUC för oralt oxikodon. I medeltal var AUC ungefär 3,6 gånger högre (intervall: 2,7–5,6).

- Efter fyra dagars oral administrering av 800 mg telitromycin (en CYP3A4 hämmare) en gång dagligen ökade AUC för oralt oxikodon. I medeltal var AUC ungefär 1,8 gånger högre (intervall: 1,3–2,3).
- Efter fem dagars administrering av 200 ml grapefruktjuice (en CYP3A4 hämmare) tre gånger dagligen ökade AUC för oralt oxikodon. I medeltal var AUC ungefär 1,7 gånger högre (intervall: 1,1–2,1).

CYP3A4 inducerande medel, såsom rifampicin, karbamazepin, fenytoin och johannesört, kan inducera metabolismen av oxikodon och orsaka ett ökat clearance av läkemedlet, vilket leder till en sänkt koncentration av oxikodon i plasma. En motsvarande justering av oxikodondosen kan därför behövas.

Några specifika exempel ges nedan:

- Efter femton dagars administrering av johannesört i doser på 300 mg (en CYP3A4 inducerare) tre gånger dagligen, minskade AUC för oralt oxikodon i medeltal med 50 % från det normala (intervall: 37–57 %).
- Efter sju dagars administrering av rifampicin 600 mg (en CYP3A4 inducerare) en gång dagligen minskade AUC för oralt oxikodon. I medeltal var AUC då 86 % lägre än normalt.

Läkemedel som hämmar aktiviteten hos CYP2D6, såsom paroxetin och kinidin, kan orsaka minskat clearance av oxikodon, vilket å sin sida kan leda till en ökad koncentration av oxikodon i plasma.

Effekten av andra isoenzymhämmare på metabolismen av oxikodon är inte känd. Risken för potentiella interaktioner bör tas i beaktande.

Kliniskt relevanta förändringar i International Normalised Ratio (INR) i bägge riktningarna har observerats hos personer som samtidigt använt kumarinantikoagulation och oxikodon.

Inga studier i vilka man skulle ha undersökt de möjliga effekterna av oxikodon på CYP-katalyserad metabolism av andra läkemedel har utförts.

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Användning av denna produkt ska i mån av möjlighet undvikas till gravida eller ammande kvinnor.

Graviditet

Erfarenhet av behandling med oxikodon under graviditet är begränsad. Nyfödda barn till mödrar som har fått opioider under de senaste 3–4 veckorna före förlossning bör kontrolleras med avseende på andningsdepression. Oxikodonbehandling hos modern kan leda till abstinenssymtom hos det nyfödda barnet.

Amning

Oxikodon kan utsöndras i bröstmjolk, och framkalla sederig och andningsdepression hos barn som ammas. Oxikodon bör därför inte användas under amning.

Fertilitet

Humandata gällande oxikodons eventuella inverkan på fertiliteten saknas. Studier på råttor har inte visat på några effekter på fertiliteten (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. Detta är särskilt sannolikt i början av behandlingen med oxikodon, i samband med dosökningar eller produktrotation och om oxikodon kombineras med något annat CNS-depressivt medel.

Patienter som är stabila på en särskild dosering behöver inte nödvändigtvis begränsas. Patienten bör därför rådfråga sin läkare om huruvida det är tillåtet att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av biverkningsprofilen

På grund av de farmakologiska egenskaperna kan oxikodon orsaka andningsdepression, mios, bronkospasmer och spasmer i glatt muskulatur och kan hämma hostreflexen.

De allra oftast rapporterade biverkningarna är illamående (särskilt i början av behandlingen) och förstoppning.

Den allra allvarligaste risken vid överdosering av opioider är andningsdepression och detta förekommer främst hos äldre eller svaga patienter. Opioider kan orsaka allvarlig hypotension hos personer med tendens till detta.

Biverkningstabell

Biverkningarna presenteras i nedanstående tabell grupperade enligt organsystem och förekomst.

Organsystem	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Mycket sällsynta (< 1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
<i>Infektioner och infestationer</i>				<i>Herpes simplex</i>		
<i>Blodet och lymfsystemet</i>				Lymfadenopati		
<i>Immun-system-sjukdomar</i>			Överkänslighet			Anafylaktiska reaktioner, anafylaktoida reaktioner
<i>Endokrina systemet</i>			Inadekvat ADH-sekretion (SIADH)			
<i>Metabolism och nutrition</i>		Minskad aptit – aptitlöshet	Dehydrering	Ökad aptit		
<i>Psykiatriska sjukdomar</i>		Ångest, förvirringstillstånd, depression, minskad aktivitet, rastlöshet, psykomotorisk hyperaktivitet, nervositet, sömnlöshet, avvikande tankegångar	Agitation, affektlabilitet, euforiskt sinnelag, uppfattningsstörningar (t.ex. hallucinationer, derealisering), minskad libido, läkemedelsberoende (se avsnitt 4.4)			Aggressivitet
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Somnolens, sedering, svindel, huvudvärk	Tremor, letargi	Amnesi, kramper (särskilt hos personer med någon epileptisk störning eller tendens till			Hyperalgesi

Organsystem	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)
			kramper), koncentrations- svårigheter, migrän, hypertoni, ofrivilliga muskel- sammandrag- ningar, hypestesi, koordinations- rubbningar, talstörningar, svimning, parestesier, dysgeusi			
<i>Ögon</i>			Försämrad syn, mios, lakrimations- störning			
<i>Sjukdomar i öron och balansorgan</i>			Hyperakusi, nedsatt hörsel, yrsel			
<i>Hjärt-sjukdomar</i>			Takykardi, palpitationer (i samband med abstinens- syndrom)			
<i>Vaskulära sjukdomar</i>			Vasodilatation	Hypotension, ortostatisk hypotension		
<i>Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar</i>		Dyspné, bronko- spasmer	Andnings- depression, dysfoni, hosta, faryngit, rinit			Central sömnäpné- syndrom
<i>Magtarmkanalen</i>	Förstopp- ning, kräkningar, illamående	Buksmärtor, diarré, muntorrhet, hicka, dyspepsi	Sår i munnen, gingivit, stomatit, dysfagi, flatulens, rapningar, ileus	Melena, störningar i tänderna, blödningar från tandköttet		Tandkaries
<i>Lever och gallvägar</i>			Förhöjda leverenzym- värden			Kolestas, gallkolik, dysfunktion i Oddis sfinkter
<i>Sjukdomar i hud och subkutan vävnad</i>	Klåda	Hudreaktioner / hudutslag, i sällsynta fall ökad ljus- känslighet, i enstaka fall exfoliativ dermatit, hyperhidros	Torr hud	Urtikaria		

Organsystem	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Mycket sällsynta (< 1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
<i>Njur- och urinvägs-sjukdomar</i>		Dysuri, urinträngningar	Urinretention	Hematuri		
<i>Sjukdomar i fortplantnings-system och bröst</i>			Erektionsstörningar, hypogonadism			Amenorré
<i>Allmänna sjukdomar och tillstånd på administrationsstället</i>		Asteni, trötthet	Frossa, abstinenssyndrom, smärta (t.ex. bröstsmärta), sjukdomskänsla, ödem, perifert ödem, läkemedelstolerans, törst	Viktökning, viktnedgång, cellulit		Neonatalt abstinenssyndrom,
<i>Skador, förgifningar och behandlingskomplikationer</i>			Skador orsakade av olycksfall			

Beskrivning av valda biverkningar

Läkemedelsberoende

Upprepad användning av Oxyratio Depot 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).

Pediatrisk population

Frekvens, typ och allvarlighetsgrad av biverkningar hos patienter under 12 år förväntas inte skilja sig från dem hos vuxna och ungdomar som fyllt minst 12 år.

Angående spädbarn till mödrar som tar oxikodon, se avsnitt 4.6.

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:

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 Fimea.

Webbplats: www.fimea.fi.

4.9 Överdoser

Symtom:

Miosis, andningsdepression, dåsighet, reducerad muskeltonus, blodtrycksfall och toxisk leukoencefalopati har observerats vid överdosering av oxikodon.

I svåra fall cirkulatorisk kollaps, stupor, koma, bradykardi och icke-kardiogent lungödem. Missbruk av höga doser av starka opioider, som oxikodon, kan vara dödligt.

Behandling:

Först och främst ska fastställande av patientens luftvägar och upprättande av assisterad eller kontrollerad ventilation ombesörjas.

I händelse av överdosering kan en intravenös administrering av någon opiatantagonist (t.ex. 0,4–2 mg intravenöst naloxon) vara indikerad. Administrering av dessa engångsdoser upprepas i intervaller om 2–3 minuter beroende på den kliniska situationen. Dessutom kan en intravenös infusion på 2 mg naloxon i 500 ml isoton natriumkloridlösning eller 5 % glukoslösning (motsvarande 0,004 mg naloxon/ml) ges. Infusionshastigheten ska justeras enligt de tidigare bolusinjektionerna och svaret hos patienten.

Ventrikelsköljning kan övervägas. Aktivt kol kan övervägas (50 g för vuxna, 10–15 g för barn) inom en timme efter intag av en omfattande mängd läkemedel och under förutsättning att öppna luftvägar kan upprätthållas. Det kan vara rimligt att anta att även en sen administrering av aktivt kol kunde vara fördelaktigt vid överdosering av depotberedningar, men det finns dock inga bevis som stödjer detta.

För att skynda på passagen genom tarmsystemet, kan ett lämpligt laxermedel (t.ex. en PEG-baserad lösning) vara användbart.

Stödjande åtgärder (såsom konstgjord andning, syretillförsel, administrering av kärksammandragande medel och infusionsterapi) ska, om nödvändigt, tillämpas vid fall av åtföljande cirkulatorisk chock. Vid hjärtstillestånd eller hjärtarytmier kan hjärtkompressioner eller defibrillering vara indikerade. Om nödvändigt, andningshjälp samt underhåll av vatten- och elektrolytbalans.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Naturliga opiumalkaloider
ATC-kod: N02AA05

Verkningsmekanism

Oxikodon visar affinitet till kappa-, my- och delta-opioidreceptorer i hjärna och ryggmärg. Oxikodon inverkar som en opioidagonist utan antagonistisk effekt på dessa receptorer. Den terapeutiska effekten är huvudsakligen smärtlindrande och sederande. Jämfört med snabbfrisättande oxikodonpreparat som ges ensamt eller i kombination med andra substanser, ger depottabletterna smärtlindring under en påtagligt längre period utan någon ökad biverkningsfrekvens.

Endokrina systemet

Se avsnitt 4.4.

Magtarmkanalen

Opioider kan inducera spasmer i Oddis sfinkter.

Pediatrik population

De säkerhetsdata som samlats in från totalt 629 spädbarn och barn (ålder: 2 månader–17 år) under 9 kliniska, farmakodynamiska och farmakokinetiska prövningar med oralt administrerat oxikodon har visat att oralt oxikodon är vältolererat hos pediatrika patienter och endast orsakar mindre biverkningar som främst riktar sig mot magtarmkanalen och nervsystemet. De positiva säkerhetsdata som setts med oralt oxikodon har bekräftats i 9 studier med buckalt, intramuskulärt och intravenöst administrerat oxikodon hos totalt 1 860 spädbarn och barn, vilka också upplevt endast lindriga biverkningar jämförbara med dem som man sett vid användning av oralt administrerat oxikodon.

De parenterala oxikodondoser som gavs till spädbarnen och barnen i de kliniska prövningarna var mellan 0,025 mg/kg och 0,1 mg/kg. Den allra vanligaste dosen var 0,1 mg/kg, följt av 0,05 mg/kg. De

intravenösa doserna varierade mellan 0,025 mg/kg och 0,1 mg/kg. 0,1 mg/kg var vanligast, följt av 0,05 mg/kg. De intramuskulära doserna varierade mellan 0,02 mg/kg och 0,1 mg/kg. De orala doserna varierade mellan 0,1 mg/kg (startdos) och 1,24 mg/kg/dag. De buckalt administrerade doserna var 0,1 mg/kg.

Totalt sett var biverkningarna i dessa oxikodonstudier hos spädbarn och barn i linje med den kända säkerhetsprofil som konstaterats på basen av ett stort antal kliniska prövningar hos vuxna. Inga nya eller oväntade säkerhetssignaler identifierades i samband med studierna. Alla biverkningar som rapporterades var i linje med oxikodons och övriga motsvarande starka opioiders kända säkerhetsprofiler. Oxikodon rekommenderas ändå inte till barn under 12 år på grund av bristfälliga data gällande säkerhet och effekt.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Den relativa biotillgängligheten hos Oxyratio Depot depottabletterna är jämförbar med den hos snabbfrisättande oxikodonpreparat. Maximal plasmakoncentration uppnås ungefär 4,5 - 7 timmar efter intag av depottabletter jämfört med cirka 1–1,5 timmar vid bruk av vanliga tabletter. De maximala plasmakoncentrationerna och svängningarna i oxikodonkoncentrationerna från depot- och snabbfrisättande formuleringar är jämförbara då depotpreparaten tas med intervall på 12 timmar och de snabbfrisättande tableterna med intervaller på 6 timmar på ett sådant sätt att den totala dygnsdosen blir densamma. Den absoluta biotillgängligheten hos oxikodon i depotform är ca 2/3 av biotillgängligheten vid parenteral administrering.

Den maximala koncentrationen i plasma kan vara förhöjd efter en fettrik måltid i jämförelse mot situationen då läkemedlet tas på tom mage.

Depottabletterna får inte krossas eller tuggas på, då detta skadar depotegenskaperna, vilket i sin tur leder till en alldeles för snabb frisättning av oxikodon.

Distribution

Vid steady state uppgår distributionsvolymen hos oxikodon till 2,6 l/kg och plasmaproteinbindningsgraden till 38–45 %. Halveringstiden för eliminationsfasen uppgår till 4–6 timmar och plasmaclearance är 0,8 l/min. Halveringstiden för eliminationsfasen hos oxikodon i form av depottabletter är 4–5 timmar, och steady state uppnås i medeltal på 1 dygn.

Metabolism

Oxikodon metaboliseras i tarmen och levern via P450-cytokromsystemet (CYP3A4 och CYP2D6) till noroxikodon och oximorfon samt noroximorfon, vilka sedan genomgår ytterligare glukuronidering. Ingen av dessa metaboliter antas ha någon betydande inverkan på den analgetiska effekten av oxikodon. *In vitro*-studier tyder på att terapeutiska cimetidindoser inte skulle inverka i betydande grad på uppkomsten av noroxikodon. Kinidin minskar däremot uppkomsten av oximorfon hos människa, men de farmakodynamiska egenskaperna hos oxikodon bevaras dock till största delen i oförändrad form. Metaboliterna spelar ingen betydande roll för den totala farmakodynamiska effekten av läkemedlet.

Eliminering

Oxikodon och dess metaboliter utsöndras via urin och feces. Oxikodon passerar placentan och utsöndras i bröstmjolk.

Linjäritet

Depottabletterna på 5 mg och 10 mg är bioekvivalenta på ett dosproportionellt sätt med avseende på hastighet och grad av absorption.

Kvinnliga patienter

Kvinnliga patienter har i genomsnitt upp till 25% högre koncentrationer av oxikodon i plasma än män då man har kroppsvikten som utgångspunkt för jämförelsen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Reproduktionseffekter och effekter på utveckling

Oxikodon hade ingen effekt på vare sig fertilitet eller tidig embryoutveckling hos han- eller honråttor vid oxikodondoser på upp till 8 mg/kg kroppsvikt/dag. Läkemedlet orsakade inte heller missbildningar hos råttor vid doser på upp till 8 mg/kg/dag eller hos kaniner vid doser på upp till 125 mg/kg kroppsvikt/dag. Hos kaniner observerades dock dosrelaterade ökning av variationerna i utvecklingen (ökad incidens av en extra presakral (27.) ryggkota, ett extra par revben) när individuella foster utvärderades. Då samma data utvärderades för hela kullar i stället för hos enstaka foster, sågs ingen dosrelaterad ökning av variationerna i utvecklingen, även om incidensen för en extra presakral (27.) ryggkota fortfarande var betydligt högre hos gruppen som fick 125 mg/kg/dag än hos kontrollgruppen. Då denna dosnivå hade allvarliga farmakotoxiska effekter på de dräktiga djuren, kan fosterfynden ha varit en sekundär följd av den svåra maternella toxiciteten.

I en studie gällande pre- och postnatal utveckling hos råttor konstaterades den maternella vikten och parametrarna för födointaget vara lägre än vanligt vid doser på ≥ 2 mg/kg/dag i jämförelse mot kontrollgruppen. Kroppsvikten hos F1-generationen var lägre än hos jämförelsegruppen vid doser på 6 mg/kg/dag till de dräktiga moderdjuren. Inga effekter på parametrar gällande fysisk, reflexologisk eller sensorisk utveckling eller på beteende eller reproduktion konstaterades hos F1-generationen (NOEL för F1 var 2 mg/kg/dag och inverkan på vikten sågs vid 6 mg/kg/dag). I denna studie sågs inga effekter på F2-generationen med någon av de undersökta doserna.

Gentoxicitet

Resultaten av *in vitro*- och *in vivo*-studier tyder på att den genotoxiska risken med oxikodon hos människa skulle vara minimal eller obefintlig vid de systemiska oxikodonkoncentrationer som uppnås med terapeutiska doser. Oxikodon var inte genotoxiskt i ett bakteriellt mutagenicitetstest eller vid ett *in vivo* mikronukleustest hos möss. Oxikodon gav positivt svar på *in vitro*-lymfomtest hos möss vid dosnivåer på mer än 25 µg/ml, då metabol aktivering av S9-fraktionen ur råttleverceller användes vid testet. Två kromosomavvikelsestest med humana lymfocyter har utförts *in vitro*. I det första var oxikodon negativt utan metabolisk aktivering, men positivt med metaboliskt aktiverad S9 då 24 timmar förflutit efter dosen – dock inte längre 48 timmar efter exponering. I det andra testet visade oxikodon ingen klastogen potential vid någon tidpunkt eller med någon av de undersökta koncentrationerna, varken med eller utan metabolisk aktivering.

Karcinogenicitet

Karcinogenicitet utvärderades i en 2-årig studie där oxikodon administrerades via oral sondmatning till Sprague-Dawley råttor. Oxikodon ökade inte förekomsten av tumörer hos varken han- eller hondjur vid doser på upp till 6 mg/kg/dag. Dosstorleken begränsades av de opioidrelaterade farmakologiska effekterna hos oxikodon.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tabletkärna

Sockersfärer (sackaros, majsstärkelse),
hypromellos,
makrogol 6000,
talk,
etylcellulosa,
hydroxipropylcellulosa,
propylenglykol,
magnesiumstearat,
mikrokristallin cellulosa,

kolloidal, vattenfri kiseldioxid,
cellulosapulver.

Filmdragering

Hypromellos,
talk,
makrogol 6000,
titandioxid (E 171),
brun järnoxid (E 172),
röd järnoxid (E 172).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Barnsäkra aluminium/PVC/PVDC-blisteförpackningar.
Förpackningsstorlekar: 14, 20, 25, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 depottabletter.

Tablettburkar av HDPE med skruvlock av polypropen.
Förpackningsstorlekar: 100 och 250 depottabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

24289

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 29.12.2008
Datum för den senaste förnyelsen: 21.12.2011

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

6.6.2024