

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Oxyratio Depot 5 mg depottabletti

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi depottabletti sisältää 5 mg oksikodonihydrokloridia, mikä vastaa 4,5 mg:aa oksikodonia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi depottabletti sisältää enintään 15 mg sakkaroosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöreä, kaksoiskupera depottabletti, jonka halkaisija on 5,2 mm.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Vaikea-asteinen kipu, jota pystytään riittävästi hallitsemaan vain opioidikipulääkkeillä. Oxyratio Depot on tarkoitettu aikuisten ja vähintään 12-vuotiaiden nuorten hoitoon.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

Annos määräytyy kivun voimakkuuden ja potilaan yksilöllisen hoitovasteen mukaan. Jos tarvittavaa annostusta ei voida toteuttaa/ei ole käytännöllistä toteuttaa tämän lääkevalmisteen avulla, oksikodonista on olemassa myös muita vahvuuksia ja lääkevalmisteita.

Yleiset annossuositukset ovat seuraavat:

Aikuiset ja vähintään 12-vuotiaat nuoret

##### *Aloitusannos*

Aloitusannos potilaille, jotka eivät aiemmin ole saaneet opioidihoitoa tai potilaille, joiden vaikea kipu ei ole pysynyt hallinnassa miedommilla opioideilla, on tavallisesti 10 mg oksikodonihydrokloridia 12 tunnin välein. Joillekin potilaille 5 mg:n aloitusannos voi olla sopivampi häiritsevien vaikutusten esiintymisen minimoimiseksi.

Jo ennestään opioideja saavien potilaiden hoito voidaan aloittaa suuremmalla annoksella ottaen huomioon heidän aiemmat kokemuksensa opioidihoidoista.

Koska herkkyydessä 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 oksikodonihoidon, hänen vuorokausiannoksensa on laskettava seuraavan kaavan mukaan: 10 mg suun kautta otettavaa oksikodonia vastaa 20 mg suun kautta otettavaa morfiinia.

### *Annoksen säätäminen*

Jotkut kiinteän aikataulun mukaisesti Oxyratio Depot -depottabletteja käyttävät potilaat tarvitsevat varalääkkeekseen nopeasti lääkettä vapauttavia kipulääkkeitä läpilyöntikivun hoitoon. Oxyratio Depot -depottabletit eivät sovi akuutin kivun eivätkä läpilyöntikivun hoitoon. Yhden varalääkkeertä-annoksen olisi vastattava neljäsosaa Oxyratio Depot -depottablettien kokonaisvuorokausiannoksesta, ja annoksen voi ottaa 6 tunnin välein. Jos varalääkettä joudutaan käyttämään useammin kuin kahdesti vuorokaudessa, on tämä osoitus siitä, että Oxyratio Depot -depottablettien annostusta on syytä suurentaa. Oxyratio Depot -annosta ei pidä muuttaa useammin kuin kerran 1–2 vuorokaudessa siihen saakka, kunnes sopiva, vakaa annostus kahdesti vuorokaudessa on saavutettu.

Sen jälkeen, kun 12 tunnin välein otettava annos on suurennettu 10 mg:sta 20 mg:aan, annosmuutokset on suoritettava siten, että muutos vastaa noin kolmasosaa senhetkisestä vuorokausiannoksesta.

Tavoitteena on potilaalle yksilöllinen, kahdesti vuorokaudessa otettava annos, jonka avulla saavutetaan riittävä kivunhallinta siedettävissä olevien haittavaikutusten rajoissa ja mahdollisimman vähällä varalääkityksellä niin pitkään kuin kivunhoito on tarpeen.

Useimmille potilaille sopii kiinteää aikataulua noudattava annostus (12 tunnin välein) ja tasakokoiset lääkeannokset (sama annos aamulla ja illalla). Joillekin potilaille voi kuitenkin olla etua siitä, että annos jaetaan epätasaisesti.

Yleisesti ottaen potilaalle on valittava pienin tehokkaasti kipua lievittävä annos. Ei-pahanlaatuiseen sairauteen liittyvän kivun hoidossa päiväannokseksi riittää yleensä 40 mg, mutta suurempiakin annoksia voidaan tarvita. Syöpäkivuista kärsivät potilaat saattavat tarvita 80–120 mg:n annoksia, ja yksittäistapauksissa annosta voidaan suurentaa jopa 400 mg:aan. Jos tarvitaan vielä suurempia annoksia, annostus on määritettävä yksilöllisesti ja hoidon tehoa on punnittava toleranssin kehittymisriskiä ja haittavaikutusriskiä vastaan.

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

### Hoidon kesto

Oksikodonihoidon ei pidä jatkua pidempään kuin on välttämätöntä.

### Iäkkäät potilaat

Annostusta ei yleensä ole tarpeen muuttaa hoidettaessa iäkkäitä potilaita, joilla ei ole klinisiä merkkejä maksan ja/tai munuaisten vajaatoiminnasta.

### Maksan tai munuaisten vajaatoiminta

Näillä potilailla aloitusannoksen määrittämisessä on syytä huolellisuuteen. Aikuisille suositeltua aloitusannosta on pienennettävä 50 % (esim. 10 mg vuorokaudessa suun kautta, jos potilasta ei ole aiemmin hoidettu opioideilla) ja kunkin potilaan annosta on titrattava juuri hänelle sopivaksi niin, että riittävä kivunlievitys saavutetaan kunkin kliinisen tilanteen mukaan.

### Muut riskiryhmiin kuuluvat potilaat

Riskiryhmiin kuuluville potilaille (esim. potilaat, joilla on alhainen ruumiinpaino tai hidas lääkeainemetabolia), jotka eivät aiemmin ole saaneet opioidihoitoa, olisi aluksi määrättävä puolet suositellusta aikuisten annoksesta. Pienin suositeltu annos 10 mg ei siis välttämättä sovi aloitusannokseksi. Aloituksen jälkeen potilaan annostusta on suurennettava hänen yksilöllisen kliinisen vasteensa mukaisesti.

### Pediatriset potilaat

Oxyratio Depot -depottabletteja ei suositella alle 12-vuotiaiden lasten hoitoon puutteellisten turvallisuus- ja tehotietojen vuoksi.

### **Antotapa**

Suun kautta.

Kiinteät, lääkärin määräämät Oxyratio Depot -annokset on otettava kahdesti vuorokaudessa ennalta määrätyn, kiinteän aikataulun mukaisesti.

Depottabletit voidaan ottaa ruokailuajoista riippumatta, riittävän nestemäärän kera. Oxyratio Depot -depottabletit on nieltävä kokonaisina, eikä niitä saa pureskella, jakaa tai murskata.

Oxyratio Depot -hoidon aikana ei saa käyttää alkoholijuomia.

### **4.3 Vasta-aiheet**

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

Oksikodonia ei saa käyttää tilanteissa, joissa opioidien käyttö on vasta-aiheista.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Oksikodonin annossa on noudatettava varovaisuutta hoidettaessa potilaita:

- joilla on vakavasti heikentynyt hengitystoiminta
- joilla on uniapnea
- jotka käyttävät keskushermostoa lamaavia lääkkeitä (katso alla ja kohta 4.5)
- jotka käyttävät monoamiinioksidaasin estäjiä (MAO:n estäjiä; katso alla ja kohta 4.5)
- joilla esiintyy opioidien käyttöhäiriön merkkejä (katso alla)
- joilla esiintyy toleranssia, fyysistä riippuvuutta ja vieroitusoireita (katso alla)
- jotka ovat heikkokuntoisia ja iäkkäitä
- joilla on jokin pään vamma, kallonsisäisiä vaurioita tai lisääntynyt kallonsisäinen paine tai alentunut tajunnan taso, jonka alkuperä on epävarma
- joilla on hypotensio
- joilla on hypovolemia
- joilla on jokin epileptinen häiriö tai taipumusta kouristuksiin
- joilla on haimatulehdus
- joilla on jokin obstruktiivinen tai tulehduksellinen suolistosairaus
- joiden maksan toiminta on heikentynyt
- joiden munuaisten toiminta on heikentynyt
- joilla on myksedeema
- joilla on hypotyreoosi
- joilla on Addisonin tauti (lisämunuaiskuoren vajaatoiminta)
- joilla on eturauhasen liikakasvu
- jotka kärsivät alkoholismista
- joilla on toksinen psykoosi

- joilla on *delirium tremens*
- jotka kärsivät ummetuksesta
- joilla on jokin sappiteiden vaiva.

Oksikodonin käyttö on välittömästi lopetettava, jos potilaalla todetaan tai epäillään paralyttinen ileus.

### Hengityslama

Huomattavin liian isojen opioidiannosten 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 vastaavanlaisten lääkkeiden) samanaikaisen käytön aiheuttamat riskit*

Opioidien, kuten oksikodonihydrokloridin, ja sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja vastaavanlaisten lääkkeiden, samanaikainen käyttö voi 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 käyttäneet MAO:n estäjiä kahden edellisen viikon aikana (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 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 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

Kroonisessa käytössä potilaalle voi kehittyä toleranssi, jolloin kivunlievitys vähitellen vaatii lääkeannoksen asteittaista suurentamista. Tämän lääkevalmisteen pitkittynyt käyttö voi myös johtaa fyysiseen riippuvuuteen ja hoidon äkillisen lopettamisen yhteydessä voi siten esiintyä

vieroitusoireyhtymää. Kun potilas ei enää tarvitse oksikodonihoitoa, voi olla aiheellista pienentää annosta vähitellen, jotta vieroitusoireilta vältytään. Vieroitusoireisiin voi kuulua haukottelua, pupillien laajentumista, kyynelvuotoa, voimakasta nuhaa, vapinaa, liihakivulia, ahdistuneisuutta, kiihtymystä, kouristuksia, unettomuutta tai myalgiaa.

#### Krooninen, ei-maligni kipu

Opioidit eivät ole ensisijainen hoitovaihtoehto krooniseen, ei-maligniin kipuun, eikä niitä suositella ainoaksi hoidoksi. Opioidia 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

Alkoholin ja oksikodonin samanaikainen käyttö voi johtaa oksikodonin aiheuttamien haittavaikutusten lisääntymiseen/voimistumiseen, joten samanaikaista käyttöä olisi vältettävä.

#### Väärinkäyttö

Jos tätä lääkettä pistetään päihtymistarkoituksessa laskimoon, tabletin apuaineet voivat aiheuttaa paikallista kudosekroosia, keuhkogranuloomia tai muita vakavia, mahdollisesti kuolemaan johtavia reaktioita.

#### Mahdollisesti kuolemaan johtava oksikodoniannos

Depottabletit on nieltävä kokonaisina ja niitä ei saa puolittaa, pureskella tai murskata. Puolitettujen, pureskeltujen tai murskattujen, oksikodonia sisältävien depottablettien nauttiminen johtaa mahdollisesti tappavan suuren oksikodoniannoksen nopeaan vapautumiseen ja imeytymiseen (ks. kohta 4.9).

#### Hyperalgesia

Hyvin harvinaisissa tapauksissa, ja etenkin suurten lääkeannosten käytön yhteydessä, voi esiintyä lisääntynyttä kipuherkkyyttä, johon annoksen suurentaminen ei tuo apua. Tällaisissa tapauksissa oksikodoniannoksen pienentäminen tai vaihtoehtoiseen opioidilääkitykseen siirtyminen voivat olla tarpeen.

#### Leikkaustoimenpiteet

Oksikodonin käyttöä ei suositella ensimmäisten 12–24 tunnin aikana leikkauksen jälkeen. Sopiva ajankohta leikkauksen jälkeisen Oxyratio Depot -lääkityksen aloittamiselle on määriteltävä yksilöllisesti, ja leikkaustyyppin ja -laajuuden, anestesiamuodon, muun samanaikaisen lääkityksen sekä potilaan yleiskunnon ja hoidon tuomien hyötyjen ja riskien huolellisen arvioinnin perusteella.

Muiden opioidien tavoin oksikodonivalmisteita on käytettävä varoen vatsan alueen kirurgisten toimenpiteiden jälkeen, sillä opioidien tiedetään hidastavan suoliston liikkeitä, eikä niitä siksi saa käyttää ennen kuin lääkäri on todennut suoliston toimivan jälleen normaalisti.

#### 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 sappitehyn sisäistä painetta ja lisää sappitehoireiden ja haimatulehduksen riskiä. Siksi oksikodonia on annettava varoen potilaille, joilla on haimatulehdus ja sappiteiden sairauksia.

#### Doping

Urheilijoiden on huomioitava, että tämä lääkevalmiste saattaa aiheuttaa positiivisen tuloksen dopingtestissä. Oxyratio Depot -lääkkeen käyttö dopingaineena voi olla vaaraksi terveydelle.

### Pediatriset potilaat

Oxyratio Depot -lääkettä ei suositella alle 12-vuotiaille lapsille puutteellisten turvallisuus- ja tehotietojen vuoksi.

### Apuaineet

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

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

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Additiivisen keskushermostoa lamaavan vaikutuksen vuoksi sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja vastaavanlaisten 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, hypnotit 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 on tunnetusti yhteisvaikutuksia narkoottisten analgeettien kanssa. MAO:n estäjät aiheuttavat keskushermoston eksitaatiota tai lamaa, johon liittyy hyper- tai hypotensiivinen kriisi (ks. kohta 4.4). Oksikodonia on käytettävä varoen potilaille, jotka saavat MAO:n estäjä tai jotka ovat saaneet niitä kuluneen kahden viikon aikana (ks. kohta 4.4).

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.

Antikolinergisia ominaisuuksia omaavat lääkkeet (esim. psykoosilääkkeet, trisykliset masennuslääkkeet, antihistamiinit, pahoinvointilääkkeet, lihasrelaksantit, Parkinsonin taudin hoitoon käytettävät lääkkeet) saattavat pahentaa oksikodonin antikolinergisia haittavaikutuksia, kuten ummetusta, suun kuivumista tai virtsaneritykseen liittyviä häiriöitä.

Oksikodoni metaboloituu pääosin CYP3A4:n välityksellä ja osin myös CYP2D6:n välityksellä. Näiden metaboliareittien toiminta voi estyä tai tehostua erilaisten samanaikaisesti käytettyjen lääkkeiden vaikutuksesta. Myös ruokavalio voi vaikuttaa näiden entsyymien toimintaan. Seuraavissa kappaleissa selitetään interaktioita tarkemmin.

CYP3A4:n estäjät, kuten makrolidiantibiootit (esim. klaritromysiini, erytromysiini ja telitromysiini), atsolisienililääkkeet (esim. ketokonatsoli, vorikonatsoli, itrakonatsoli ja posakonatsoli), proteaasinestäjät (esim. bosepreviiri, ritonaviiri, indinaviiri, nelfinaviiri ja sakinaviiri), simetidiini ja greippimehu voivat pienentää oksikodonipuhdistumaa, mikä puolestaan voi suurentaa oksikodonin pitoisuutta plasmassa. Tästä syystä oksikodoniannosta voi olla tarpeen muuttaa vastaavalla tavalla. Seuraavassa muutama yksityiskohtaisempi esimerkki:

- Kun voimakasta CYP3A4:n estäjää itrakonatsolia annettiin 200 mg suun kautta viiden päivän ajan, suun kautta otetun oksikodonin AUC-arvo kasvoi keskimäärin 2,4 kertaa tavanomaista suuremmaksi (vaihteluväli 1,5–3,4).
- Kun CYP3A4:n estäjää vorikonatsolia annettiin 200 mg suun kautta kahdesti päivässä neljän vuorokauden ajan (kaksi ensimmäistä annosta 400 mg), suun kautta otetun oksikodonin AUC-arvo kasvoi keskimäärin 3,6 kertaa tavanomaista suuremmaksi (vaihteluväli 2,7–5,6).
- Kun CYP3A4:n estäjää telitromysiiniä annettiin 800 mg suun kautta neljän päivän ajan, suun kautta otetun oksikodonin AUC-arvo kasvoi keskimäärin 1,8 kertaa tavanomaista suuremmaksi (vaihteluväli 1,3–2,3).
- Kun CYP3A4:n estäjää greippimehua annettiin 200 ml kolmesti vuorokaudessa viiden päivän ajan, suun kautta otettavan oksikodonin AUC-arvo kasvoi keskimäärin 1,7 kertaa tavanomaista suuremmaksi (vaihteluväli 1,1–2,1).

CYP3A4:n indusioijat, kuten rifampisiini, karbamatsepiini, fenytoiini ja mäkikuisma voivat indusoida oksikodonin metaboliaa ja nopeuttaa oksikodonin puhdistumaa, mikä puolestaan voi pienentää oksikodonin pitoisuutta plasmassa. Tästä syystä oksikodoniannosta voi olla tarpeen muuttaa tilannetta vastaavasti.

Seuraavassa muutama yksityiskohtaisempi esimerkki:

- Kun CYP3A4:n indusioijaa mäkikuismaa annettiin 300 mg kolmesti vuorokaudessa 15 päivän ajan, suun kautta otetun oksikodonin AUC-arvo pieneni keskimäärin 50 % normaalista (vaihteluväli 37–57 %).
- Kun CYP3A4:n indusioijaa rifampisiinia annettiin 600 mg kerran vuorokaudessa seitsemän päivän ajan, suun kautta otetun oksikodonin AUC-arvo aleni keskimäärin 86 % normaalia pienemmäksi.

CYP2D6:n toimintaa estävät lääkevalmisteet, kuten paroksetiini ja kinidiini, voivat pienentää oksikodonin puhdistumaa, mikä voi suurentaa oksikodonin pitoisuutta plasmassa.

Muiden olennaisten isoentsyymien estäjien vaikutusta oksikodonin metaboliaan ei tunneta. Mahdollisten yhteisvaikutusten riskiä on syytä huomioida.

Kliinisesti merkittäviä INR-arvon (International Normalised Ratio) muutoksia kumpaankin suuntaan on havaittu henkilöillä, jotka ovat käyttäneet kumariiniantikoagulantteja samanaikaisesti oksikodonin kanssa.

Tutkimuksia oksikodonin mahdollisista vaikutuksista muiden lääkeaineiden CYP-välitteiseen metaboliaan ei ole suoritettu.

#### Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

Raskaana olevien ja imettävien naisten olisi mahdollisuuksien mukaan vältettävä tämän lääkevalmisteen käyttöä.

#### Raskaus

Oksikodonin käytöstä raskaana oleville naisille on vain vähän tietoa. Vastasyntyneitä, joiden äidit ovat saaneet opioideja 3–4 viimeisen raskausviikon aikana, on seurattava hengityslaman varalta. Oksikodonihoitoa saavien äitien vastasyntyneillä saattaa ilmetä vieroitusoireita.

## Imetys

Oksikodoni saattaa erittyä ihmisen rintamaitoon ja se voi aiheuttaa imetettävälle lapselle sedaatiota ja hengityslaman. Siksi oksikodonia ei saa käyttää imetyksen aikana.

## Hedelmällisyys

Tutkimustietoa oksikodonin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole saatavilla. Tutkimukset rotilla eivät ole osoittaneet minkäänlaisia vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.1).

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Oksikodoni voi heikentää ajokykyä ja koneiden käyttökykyä. Tämä on erityisen todennäköistä oksikodonihoidon alussa, annoksen suurentamisen tai lääkkeen vaihdon jälkeen, sekä siinä tapauksessa, että oksikodonia käytetään yhdessä muiden keskushermoston toimintaa lamaavien aineiden kanssa.

Kun potilas käyttää tiettyä vakaata annostusta, hoito ei välttämättä aiheuta rajoituksia. Näin ollen lääkärin tulee päättää saako potilas ajaa autoa tai käyttää koneita hoidon aikana.

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Oksikodonin farmakologiset ominaisuudet voivat aiheuttaa hengityslamaa, mioosia, bronkospasmeja, sileiden lihasten kouristuksia ja yskänrefleksin estymistä.

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

Hengityslama on tärkein opioidiyliannokseen liittyvä riski ja sitä esiintyy kaikista yleisimmin iäkkäillä ja heikkokuntoisilla potilailla. Opioidit voivat herkillä yksilöillä aiheuttaa vaikeaa hypotensiota.

### Haittavaikutustaulukko

Alla luetellut haittavaikutukset esitetään ryhmiteltyinä elinjärjestelmien ja yleisyyden mukaan.

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleiset (≥ 1/10)</b>	<b>Yleiset (≥ 1/100, &lt; 1/10)</b>	<b>Melko harvinaiset (≥ 1/1 000, &lt; 1/100)</b>	<b>Harvinaiset (≥ 1/10 000, &lt; 1/1 000)</b>	<b>Hyvin harvinaiset (&lt; 1/10 000)</b>	<b>Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)</b>
<i>Infektiot</i>				<i>Herpes simplex</i>		
<i>Veri ja imukudos</i>				Lymfadenopatia		
<i>Immuuni- järjestelmä</i>			Yliherkkyys			Anafylaktiset reaktiot, anafylaktoidiset reaktiot
<i>Umpieritys</i>			Antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä (SIADH)			
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>		Heikentynyt ruokahalu tai jopa ruokahalun menetys	Dehydraatio	Lisääntynyt ruokahalu		
<i>Psyykkiset häiriöt</i>		Ahdistuneisuus, sekavuustila,	Agitaatio, affektilabiilius,			Aggressiot



Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset (≥ 1/10)	Yleiset (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinaiset (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinaiset (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Hyvin harvinaiset (< 1/10 000)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
		masennus, vähentynyt aktiivisuus, levottomuus, psykomotorinen yliaktiivisuus, hermostuneis- uus, unettomuus, tavallisesta poikkeavat ajatukset	euforinen mieliala, havainnoinnin häiriöt (esim. hallusinaatiot, derealisaatio), heikentynyt libido, lääkeriippu- vuus (ks. kohta 4.4)			
<i>Hermosto</i>	Uneliaisuus, sedaatio, huimaus, pään- särky	Vapina, letargia	Amnesia, kouristukset (etenkin epileptisistä häiriöistä kärsivillä potilailla sekä potilailla, joilla on taipumusta kouristuksiin), heikentynyt keskittymis- kyky, migreeni, hypertonia, tahattomat lihassupistuk- set, hypestesia, koordinaatio- häiriöt, puhehäiriöt, pyörtyminen, parestesiat, dysgeusia			Hyperalgesia
<i>Silmät</i>			Heikentynyt näkö, mioosi, lakrimaatio- häiriö			
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>			Hyperakusia, heikentynyt kuulo, pyörtyys			
<i>Sydän</i>			Takykardia, sydämentyky- tys (vieroitus- oireyhtymään liittyen)			
<i>Verisuonisto</i>			Vasodilataatio	Hypotensio, ortostaattinen hypotensio		
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välirikarsina</i>		Dyspnea, bronkospasmit	Hengityslama, dysfonia, yskä, faryngiitti, riniitti			Sentraalinen uniapneaoireyht- ymä

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleiset (≥ 1/10)</b>	<b>Yleiset (≥ 1/100, &lt; 1/10)</b>	<b>Melko harvinaiset (≥ 1/1 000, &lt; 1/100)</b>	<b>Harvinaiset (≥ 1/10 000, &lt; 1/1 000)</b>	<b>Hyvin harvinaiset (&lt; 1/10 000)</b>	<b>Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)</b>
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Ummetus, oksentelu, pahoinvointi	Vatsakivut, ripuli, kuiva suu, hikka, dyspepsia	Haavaumat suussa, ientulehdus, stomatiitti, dysfagia, ilmavaivat, röyhtäily, ileus	Meleena, hampaisiin liittyvät häiriöt, ienverenvuodot		Karies
<i>Maksa ja sappi</i>			Kohonneet maksaentsyymi arvot			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 virtsatiet</i>		Dysuria, virtsaamisproblema	Virtsaretentio	Hematuria		
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>			Erektiohäiriöt, hypogonadismi			Amenorrea
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>		Astenia, uupumus	Vilunväristykset, vieroitusoireyhtymä, kipu (esim. rintakivut), huonovointisuus, edeema, perifeerinen edeema, lääketoleranssi, jano	Painon nousu, painon lasku, selluliitti		Vastasyntyneen vieroitusoireyhtymä
<i>Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot</i>			Tapaturmaiset vammat			

### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

#### *Lääkeriippuvuus*

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

#### Pediatriset potilaat

Haittavaikutusten esiintyvyyden, laadun ja vaikeusasteen oletetaan alle 12-vuotiailla potilailla olevan samankaltaiset kuin aikuisilla ja 12 vuotta täyttäneillä nuorilla.

Oksikodonia käyttäville äideille syntyneitä vauvoja koskevat tiedot, 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 ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea.

## **4.9 Yliannostus**

### Oireet

Miöosi, hengityslama, uneliaisuus, luustolihasjen jänteiden väheneminen, verenpaineen lasku ja toksinen leukoencefalopatia on havaittu oksikodonin yliannostuksen yhteydessä.

Vaikeissa tapauksissa voi esiintyä verenkiertokollapsia, stuporia, koomaa, bradykardiaa ja ei-sydänperäistä keuhkopöhöä. Voimakkaiden opioidien, kuten oksikodonin, päihdekäyttö suurina annoksina voi johtaa kuolemaan.

### Hoito

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

Yliannostustapauksessa voi olla aiheellista antaa opiaattiantagonistia laskimoon (esim. 0,4-2 mg naloksonia laskimoon). Kerta-annos toistetaan kliinisen tilanteen mukaan 2-3 minuutin välein. Lisäksi voidaan antaa 2 mg naloksonia laskimoinfuusiona 500 ml:ssa isotonista natriumkloridiliuosta tai 5-prosenttista glukosiliuosta (vastaa naloksonipitoisuutta 0,004 mg/ml). Infuusionopeutta on säädettävä aiempien bolusinjektioiden ja potilaan vasteen mukaan.

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 anto voi olla eduksi depotvalmisteiden yliannostuksen yhteydessä. Tätä oletusta tukevia todisteita ei kuitenkaan ole.

Sopivan laksatiivin (esim. jonkin PEG-pohjaisen liuoksen) käyttö voi olla eduksi suoliston tyhjenemismuutoksen nopeuttajana.

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 elektrolyytitasapainosta.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Analgeetit; opioidit; 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 oksikodonia vapauttaviin

valmisteisiin verrattuna depottablettimuodossa oleva oksikodoni lievittää kipua huomattavasti pidempään, eikä sen käyttöön liity suurempaa haittavaikutusfrekvenssiä, kun oksikodonia käytetään ainoana lääkkeenä tai yhdessä muiden lääkeaineiden kanssa.

#### Umpieritys

Ks. kohta 4.4.

#### Ruoansulatuselimistö

Opioidit saattavat aiheuttaa Oddin sulkiilihaksen spasmeja.

#### Pediatriset potilaat

Yhdeksästä kliinisestä, farmakodynaamisesta ja farmakokineettisestä tutkimuksesta kertyneet turvallisuustiedot osoittavat suun kautta otettavan oksikodonin olevan pediatrisilla potilailla hyvin siedetty, ja kyseisen lääkeaineen aiheuttavan vain vähäisiä, pääosin ruoansulatuselimistöön ja hermostoon kohdistuvia haittavaikutuksia. Tutkimuksiin osallistui yhteensä 629 vauvaa ja lasta (ikä 2 kk–17 vuotta). Suun kautta otettavalla oksikodonilla saadut positiiviset turvallisuustiedot on vahvistettu yhdeksässä bukkaalisesti, lihaksensisäisesti ja laskimonsisäisesti annettulla oksikodonilla suoritetussa tutkimuksessa, joihin osallistui yhteensä 1860 vauvaa ja lasta. Näissä tutkimuksissa haittavaikutukset olivat myös lievät ja verrattavissa niihin, jotka todettiin suun kautta annostellulla oksikodonilla.

Kliinisissä tutkimuksissa vauvoille ja lapsille parenteraalisesti annetut oksikodoniannokset vaihtelivat välillä 0,025–0,1 mg/kg. Yleisimmin käytetty annos oli 0,1 mg/kg; toiseksi yleisin 0,05 mg/kg. Laskimonsisäisesti annetut oksikodoniannokset vaihtelivat välillä 0,025–0,1 mg/kg. Yleisimmin käytetty annos oli 0,1 mg/kg, toiseksi yleisin 0,05 mg/kg. Lihaksensisäisesti annetut oksikodoniannokset vaihtelivat välillä 0,02–0,1 mg/kg. Suun kautta annetut annokset vaihtelivat välillä 0,1 mg/kg (aloitusannos)–1,24 mg/kg/vrk. Bukallinen oksikodoniannos oli 0,1 mg/kg.

Edellä mainituissa tutkimuksissa vauvoilla ja lapsilla esiintyneet haittavaikutukset vaikuttivat yhdenmukaisilta sen turvallisuusprofiilin kanssa, joka on todettu lukemattomien, aikuisilla suoritettujen oksikodonitutkimusten perusteella. Pediatrisissa tutkimuksissa ei todettu uusia tai odottamattomia turvallisuussignaaleja. Kaikki raportoidut haittavaikutukset olivat yhdenmukaiset oksikodonin ja muiden siihen verrattavissa olevien vahvojen opiaattien 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 3 tunnissa ja tavallisten tablettien oton jälkeen noin 1–1,5 tunnissa. Oksikodonin huippupitoisuus plasmassa ja pitoisuuden vaihtelut ovat depotvalmistetta ja välittömästi lääkeainetta vapauttavaa valmistetta käytettäessä 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 plasmassa nousta korkeammaksi kuin tyhjäan mahaan otettaessa. Depottabletteja ei saa pureskella eikä murskata, sillä tämä vahingoittaa tabletin depotominaisuuksia, mikä puolestaan johtaa siihen, että oksikodonia vapautuu liian nopeasti.

#### Jakautuminen

Vakaassa tilassa oksikodonin jakaantumistilavuus on 2,6 l/kg, plasman proteiineihin sitoutumisen aste on 38–45 %, eliminaation puoliintumisaika on 4–6 tuntia, ja plasmapuhdistuma on 0,8 l/min.

Oksikodonin eliminaation puoliintumisaika depottablettien käytön yhteydessä on 4–5 tuntia, ja vakaa tila saavutetaan keskimäärin 1 vuorokaudessa.

#### Biotransformaatio

Oksikodoni metaboloituu suolistossa ja maksassa P450-sytokromijärjestelmän (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, ettei terapeuttisilla simetiidiiniannoksilla olisi merkittävää vaikutusta noroksikodonin muodostumiseen. Ihmisellä kinidiini vähentää oksimorfonin muodostumista, mutta oksikodonin farmakodynaamiset ominaisuudet säilyvät kuitenkin suurelta osin muuttumattomina.

Metaboliiteilla ei ole olennaista merkitystä lääkkeen farmakodynaamiselle kokonaisvaikutukselle.

#### Eliminaatio:

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

#### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Oksikodonia sisältävien depottablettien annostusalueella 5–80 mg plasmassa esiintyvien pitoisuuksien lineaarisuus oli todettavissa imeytymisnopeuden ja imeytyneen lääkeaineen määrän perusteella.

#### 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  $\leq 8$  mg/kg:n vuorokausiannoksin eikä kaneilla  $\leq 125$  mg/kg:n vuorokausiannoksin. Kaneilla kuitenkin havaittiin annoksesta riippuvat kehityspoikkeamat (ylimääräisen presakraalinikaman (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 kehityspoikkeamien lisääntymistä, joskin ylimääräisen presakraalinikaman ilmaantuvuus säilyi merkitsevästi 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  $\geq 2$  mg/kg/vrk, kun tilannetta verrattiin kontrolliryhmään. Todettiin myös, että F1-sukupolven paino oli emojen 6 mg/kg/vrk:n annoksilla pienempi kuin verrokkirottien 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 suoritettuna *in vitro* -lymfoomatestissä annostasoilla yli 25  $\mu\text{g/ml}$ , 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 klastogeenisuutta 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**

#### Tabletin ydin:

Sokeripallot (sakkarooosi, maissitärkkelys),  
hypromelloosi,  
talkki,  
etyyliselluloosa,  
hydroksipropyyliselluloosa,  
propyleeniglykoli,  
karmelloosinatrium,  
mikrokiteinen selluloosa,  
magnesiumstearaatti,  
kolloidinen, vedetön piidioksidi.

#### Tabletin päällyste:

polyvinyylialkoholi  
makrogoli 3350,  
talkki  
titaanidioksidi (E 171)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot**

Lapsiturvallinen PVC/PE/PVDC/alumiini -läpipainolevy, joka muodostuu läpinäkymättömästä, valkoisesta, PVC/PE/PVDC:stä valmistetusta, laminoidusta kalvosta sekä alumiinifoliosta.

HDPE-tablettipurkki, jossa on lapsiturvallinen, polypropeenista valmistettu kierrekorkki.

#### Pakkaus koot:

20, 25, 28, 30, 50, 56, 98 ja 100 depottablettia läpipainopakkauksissa.  
100 ja 250 depottablettia HDPE-tablettipurkeissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia.

#### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Straße 3  
89079 Ulm  
Saksa

#### **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

29116

#### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16.12.2011  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 31.1.2014

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

6.6.2024

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Oxyratio Depot 5 mg depottabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En depottablett innehåller 5 mg oxikodonhydroklorid i en mängd som motsvarar 4,5 mg oxikodon.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje depottablett innehåller högst 15 mg sackaros.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Depottablett.

Vit eller naturvit, rund, bikonvex depottablett med en diameter på 5,2 mm.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Svår smärta som endast kan kontrolleras adekvat med opioidanalgetika.

Oxyratio Depot är avsett för vuxna och ungdomar i åldern 12 år och äldre.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

Dosen beror på smärtans intensitet och patientens individuella svar på behandlingen. Om detta läkemedel inte lämpar sig för att genomföra den dosering som krävs eller om det inte är ändamålsenligt för doseringen i fråga, finns även andra styrkor och läkemedelsalternativ med oxikodon att tillgå.

Följande generellt rekommenderade doser gäller:

##### Vuxna och ungdomar 12 år och äldre

##### *Startdos*

Generellt är den initiala dosen för opioidbehandlade patienter, eller patienter med svår smärta där smärtkontroll 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.



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 dos, 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 bör den lägsta effektivt smärtlindrande dosen väljas. Vid behandling av icke-malign smärta är i allmänhet en daglig dos på 40 mg tillräckligt; men högre doser kan bli nödvändiga. 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 opiatobehandlade. Den minsta rekommenderade dosen på 10 mg lämpar sig alltså nödvändigtvis inte som initialdos. Dostitrering bör utföras i enlighet med det individuella kliniska svaret.

### Pediatrisk population

Oxyratio Depot depottabletter rekommenderas inte för behandling av barn under 12 år på grund av bristfälliga data gällande säkerhet och effekt.

### **Administreringsätt**

Oral användning.

Oxyratio Depot depottabletterna ska tas två gånger dagligen enligt ett fast schema med den fasta dos som läkaren fastställt.

Depottabletterna kan tas oberoende av måltider, men ska alltid tas tillsammans med en tillräcklig mängd vätska. Oxyratio Depot depottabletterna ska sväljas hela, och de får inte tuggas på, halveras eller krossas.

Alkoholhaltiga drycker får inte intas under behandlingen med Oxyratio Depot.

### **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, fördröjd ventrikeltömning.

Oxikodon får inte användas i situationer där opioider är kontraindicerade.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Försiktighet ska iakttas vid administrering av oxikodon till patienter:

- med svår lunginsufficiens
- med sömnapné
- som tar CNS-dämpande medel (se nedan och avsnitt 4.5)
- som tar monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare; se nedan och avsnitt 4.5)
- med tecken på opioidbrukssyndrom (se nedan)
- med läkemedelstolerans, fysiskt beroende eller abstinensbesvär (se nedan)
- som är äldre och försvagade
- med huvudskada, intrakraniella lesioner eller ökat intrakraniellt tryck, sänkt medvetandegrad utan känd orsak
- med hypotension
- med hypovolemi
- med någon epileptisk störning eller tendens till krampanfall
- med pankreatit
- med obstruktiva eller inflammatoriska tarmsjukdomar
- vars leverfunktion är nedsatt
- vars njurfunktion är nedsatt
- med myxödem
- med sköldkörtelunderfunktion
- med Addisons sjukdom (binjureinsufficiens)
- med prostatahyperplasi
- med alkoholism
- med toxisk psykos
- med *delirium tremens*

- med förstoppning
- med besvär i gallgångarna.

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

#### Andningsdepression

Andningsdepression är den mest betydande risk som förknippas med för stora opioiddoser.

#### *Sömnrelaterade andningsstörningar*

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

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

Ett samtidigt bruk av opioider, såsom 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 beslut om samtidig ordinerings 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 ges med försiktighet till patienter som behandlas med MAO-hämmare eller som använt 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 rådas 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.

#### Läkemedelstolerans, fysiskt beroende och abstinens

Vid långvarig administrering kan patienterna utveckla tolerans, vilket gör att allt högre doser småningom krävs för att upprätthålla önskad analgetisk effekt. Ett långvarigt bruk kan också leda till fysiskt beroende, och abstinenssyndrom kan 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. Abstinensbesvären 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 kan leda till en ökad risk för biverkningar av oxikodon. Ett samtidigt bruk ska därför undvikas.

#### Missbruk

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

#### Potentiellt dödlig dos av oxikodon

Depottabletterna ska sväljas hela och de får varken halveras, tuggas på eller krossas. Halverade, 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 smärtkänslighet, som inte reagerar på ökade doser, uppkomma. I sådana fall kan en minskning av oxikondosen eller ett byte till någon alternativ opioid vara på sin plats.

#### Kirurgiska ingrepp

Oxikodon rekommenderas inte för preoperativ användning, eller postoperativt inom de första 12–24 timmarna. Beroende på typen av operation och dess omfattning, vilken anestesimetod som har valts, annan samtidig medicinering och den enskilda patientens tillstånd, ska den exakta tidpunkten för när en postoperativ behandling med Oxyratio Depot kan påbörjas bedömas utgående från en noggrann risk/nyttabedömning för varje enskild patient.

I likhet med andra opioider ska oxikodonpreparat användas med försiktighet efter 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.

#### Doping

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

#### Pediatrisk population

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

### Hjälpämnen

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

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

## **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 har en CNS-depressiv effekt inkluderar, men begränsas inte till: övriga opioider, gabapentinoider (såsom pregabalin); anxiolytika, hypnotika och sedativa (inklusive bensodiazepiner), antipsykotika, antidepressiva medel, fentiaziner och alkohol.

Alkohol kan förstärka de farmakodynamiska effekterna hos oxikodon. Samtidig användning ska därför undvikas.

MAO-hämmare har kända interaktioner med narkotiska analgetika, och de orsakar då antingen CNS-excitation eller -depression, vilket förknippas med hyper- eller hypotensiv kris som följd (se avsnitt 4.4). Oxikodon bör användas med särskild försiktighet av patienter som samtidigt får MAO-hämmare eller som fått MAO-hämmare 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 iakttas vid bruk av oxikodon, och det kan vara skäl att minska dosering för patienter som samtidigt använder ovan nämnda läkemedel.

Läkemedel med antikolinerga effekter (t.ex. antipsykotika, tricykliska antidepressiva medel, antihistaminer, antiemetika, muskelrelaxantia, Parkinsonläkemedel) kan förstärka de antikolinerga biverkningarna av oxikodon, så som förstoppning, muntorrhet eller störningar i urinutsöndringen.

Oxikodon metaboliseras huvudsakligen via CYP3A4, med bidrag av CYP2D6. Aktiviteterna hos dessa metabolismvägar kan hämmas eller induceras av olika läkemedel som administreras samtidigt. Även kosten kan inverka på aktiviteten hos dessa enzymer. I de följande avsnitten ges mer detaljerade beskrivningar av interaktionerna.

CYP3A4 hämmare, såsom makrolidantibiotika (t.ex. klaritromycin, erytromycin, och telitromycin), azoler (d.v.s. svampmedel som t.ex. ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, 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 itrakonazol (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 relevanta 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.

#### Pediatrisk 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 passera över i bröstmjolk, och kan framkalla sederig och andningsdepression hos barn som ammas. Oxikodon får därför inte användas under amning.

#### Fertilitet

Humandata gällande oxikodons eventuella inverkan på fertiliteten saknas. Hos råttor har ingen effekt på fertiliteten konstaterats (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 en behandling med oxikodon, efter en dosökning, vid byte av läkemedel, eller om oxikodon kombineras med andra CNS-depressiva medel.

Patienter som är stabila på en särskild dosering behöver inte nödvändigtvis begränsas. Läkaren bör därför avgöra om patienten kan framföra fordon och använda maskiner eller inte.

## 4.8 Biverkningar

### Sammanfattning av biverkningsprofilen

På grund av dess farmakologiska egenskaper, kan oxikodon orsaka andningsdepression, mios, bronkospasmer och spasmer i glatt muskulatur samt en hämning av hostreflexen.

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

Den mest betydande risken vid överdosering av opioider utgörs av andningsdepression, och denna reaktion är vanligast hos äldre eller svaga patienter. Opioider kan orsaka svår hypotension hos känsliga individer.

### Tabell över biverkningar

Biverkningarna i följande tabell presenteras grupperade enligt organsystem och frekvens.

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>Immunsystem-sjukdomar</i>			Överkänslighet			Anafylaktisk reaktion, anafylaktoid reaktion
<i>Endokrina systemet</i>			Inadekvat ADH-sekretion (SIADH)			
<i>Metabolism och nutrition</i>		Minskad aptit eller t.o.m. aptitlöshet	Dehydrering	Ökad aptit		
<i>Psykiatriska sjukdomar</i>		Ångest, förvirrings-tillstånd, depression, minskad aktivitet, rastlöshet, psykomotorisk hyperaktivitet, nervositet, sömnlöshet, avvikande tankegångar	Agitation, affektlabilitet, euforiskt sinnelag, perceptions-störningar (t.ex. hallucinationer, derealisering), nedsatt libido, läkemedelsberoende (se avsnitt 4.4)			Aggressioner
<i>Centrala och</i>	Somnolens,	Tremor, letargi	Amnesi,			Hyperalgesi

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>perifera nervsystemet</i>	sedering, svindel, huvudvärk		kramper (särskilt hos personer med någon epileptisk störning eller tendens till kramper), koncentrations-svårigheter, migrän, muskelhypertoni, ofrivilliga muskelsammandragningar, hypestesi, avvikande koordination, talstörningar, synkope, parestesier, dysgeusi			
<i>Ögon</i>			Nedsatt syn, mios, lakrimationstörningar			
<i>Sjukdomar i öron och balansorgan</i>			Hyperakusi, nedsatt hörsel, vertigo			
<i>Hjärtsjukdomar</i>			Takykardi, palpitationer (i samband med abstinenssyndrom)			
<i>Vaskulära sjukdomar</i>			Vasodilation	Hypotension, ortostatisk hypotension		
<i>Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar</i>		Dyspné, bronkospasmer	Andningsdepression, dysfoni, hosta, faryngit, rinit			Centralt sömnapné-syndrom
<i>Magtarmkanalen</i>	Förstoppning, kräkningar, illamående	Buksmärtor, diarré, muntorrhet, hicka, dyspepsi	Sår i munnen, gingivit, stomatit, dysfagi, flatulens, rapningar, ileus	Melena, tandavvikelser, blödande tandkött		Karies
<i>Lever och gallvägar</i>			Förhöjda leverenzymvärden			Kolestas, gallkolik, dysfunktion i Oddis sfinkter
<i>Sjukdomar i hud och subkutan vävnad</i>	Pruritus	Hudreaktioner/hudutslag, i sällsynta fall ökad ljuskänslighet och i enstaka fall exfoliativ dermatit,	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)
		hyperhidros				
<i>Njur- och urinvägs-sjukdomar</i>		Dysuri, urinträngningar	Urinretention	Hematuri		
<i>Sjukdomar i förtplantnings-system och bröst</i>			Erektions-störningar, hypogonadism			Amenorré
<i>Allmänna sjukdomar och tillstånd på administrerings-stället</i>		Asteni, utmattning	Frossa, abstinens-syndrom, smärta (t.ex. bröstsmärtor), sjukdomskänsla, ödem, perifert ödem, läkemedels-tolerans, törst	Viktökning, viktminskning, cellulit		Neonatalt abstinens-syndrom
<i>Skador, förgiftningar och behandlings-komplikationer</i>			Skador kopplade till 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

Biverkningsfrekvens, typ och allvarlighetsgrad av biverkningar hos patienter under 12 år förväntas vara likartade med dem som konstaterats hos vuxna och ungdomar från 12 år uppåt. För information gällande spädbarn till mödrar som behandlas med 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](http://www.fimea.fi)

## 4.9 Överdoser

#### Symtom

Miosis, andningsdepression, dåsighet, reducerad skelettmuskeltonus, 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: Analgetika; opioider; naturliga opiumalkaloider, opiater  
ATC-kod: N02AA05

#### Verkningsmekanism

Oxikodon visar affinitet till kappa-, my- och deltaopioidreceptorer 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 spasm i Oddis sfinkter.

#### Pediatrisk population

De säkerhetsdata som samlats gällande peroralt administrerat oxikodon i 9 kliniska, farmakodynamiska och farmakokinetiska studier hos 629 spädbarn och barn (i åldern 2 månader till 17 år), visar att oralt oxikodon är vältolererat hos pediatrika patienter och endast orsakar ringa biverkningar som främst riktas mot magtarmkanalen och nervsystemet. De positiva säkerhetsdata som samlats med oralt administrerat oxikodon har bekräftats i 9 studier med buckalt, intramuskulärt och intravenöst administrerat oxikodon. I dessa studier deltog 1860 spädbarn och barn, och de upplevde endast lindriga biverkningar jämförbara med dem som konstaterats vid oral administrering av oxikodon.

De parenteralt administrerade doserna av oxikodon som gavs till spädbarn och barn i kliniska studier låg mellan 0,025 mg/kg och 0,1 mg/kg. Den vanligaste dosen var 0,1 mg/kg och den nästvanligaste 0,05 mg/kg. Doserna av intravenöst administrerat oxikodon varierade mellan 0,025 mg/kg och 0,1 mg/kg. Vanligast var doser på 0,1 mg/kg och nästvanligast 0,05 mg/kg. De intramuskulära doserna varierade inom intervallet 0,02–0,1 mg/kg. De orala doserna var mellan 0,1 mg/kg (startdos) och 1,24 mg/kg/dag. Buckalt administrerades doser på 0,1 mg/kg.

Totalt sett var de biverkningar som rapporterades i ovannämnda studier med oxikodon jämförbara med den kända säkerhetsprofil som etablerats med oxikodon i ett otal kliniska studier utförda hos vuxna. Inga nya eller oväntade säkerhetssignaler identifierades i de pediatrika studierna. Alla rapporterade biverkningar var konsekventa med den kända säkerhetsprofilen för oxikodon och övriga motsvarande starka opioider. Oxikodon rekommenderas dock inte för behandling av barn under 12 år p.g.a. 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 3 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 tabletterna 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/icke-linjäritet

Inom dosområdet 5–80 mg kunde linjäritet för depottabletter med oxikodon konstateras för koncentrationer i plasma både på basen av absorptionshastighet och mängd som absorberats.

### 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  $\geq 2$  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

#### Tablettkärna

Sockersfärer (sackaros, majsstärkelse),  
hypromellos,  
talk,  
etylcellulosa,  
hydroxipropylcellulosa,  
propylenglykol,  
karmellosnatrium,  
mikrokristallin cellulosa,

magnesiumstearat,  
kolloidal, vattenfri kiseldioxid.

#### Filmdragering

Polyvinylalkohol,  
makrogol 3350,  
talk,  
titandioxid (E 171).

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Barnsäkra PVC/PE/PVDC/aluminium-blisterförpackningar av ogenomskinlig, vit, laminerad PVC/PE/PVDC-folie och aluminiumfolie.

Tablettburkar av HDPE med barnsäkert skruvlock av polypropen.

#### Förpackningsstorlekar:

20, 25, 28, 30, 50, 56, 98 och 100 depottabletter i blisterförpackningar.  
100 och 250 depottabletter i burkar av HDPE.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Straße 3  
89079 Ulm  
Tyskland

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

29116

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 16.12.2011

Datum för den senaste förnyelsen: 31.1.2014

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

6.6.2024