

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

OxyNorm 1 mg/ml ja 10 mg/ml oraaliliuos

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Oksikodonihydrokloridi 1 mg/ml tai 10 mg/ml

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Oraaliliuos

Valmisteen kuvaus:

1 mg/ml oraaliliuos: Kirkas, väritön liuos.

10 mg/ml oraaliliuos: Kirkas, oranssinvärinen liuos.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Keskivaikean ja vaikean kivun hoito.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

*Aikuiset ja yli 12-vuotiaat nuoret:*

Annostelu on yksilöllinen ja määräytyy potilaan sairauden, yleistilan, iän ja aikaisemman kipulääkityksen mukaan.

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

Jos potilas on ennen OxyNorm-hoitoa käyttänyt morfiinia suun kautta, vuorokausiannos lasketaan seuraavan kaavan perusteella: 10 mg suun kautta otettavaa oksikodonia vastaa 20 mg suun kautta otettavaa morfiinia. Tässä yhteydessä on painotettava, että tämä on vain ohje tarvittavan OxyNorm-oraaliliuosannoksen määrittämiseksi. Potilaskohtaisen vaihtelun vuoksi sopiva annos tulee aina määrittää huolella ja tapauskohtaisesti.

Useimmat potilaat, joita hoidetaan pitkävaikutteisilla opioidepottableteilla, tarvitsevat läpilyöntikipujen hoitoon lyhytvaikutteisen opioidin. Jos lyhytvaikutteisen opioidin tarve ylittää kaksi annosta vuorokaudessa, on syytä tarkistaa pitkävaikutteisen opioidin annostus ja nostaa sitä tarvittaessa.

Kivunhoidon tavoite on saavuttaa pitkävaikutteisella opioidilla riittävä kivunlievitys mahdollisimman vähäisillä haittavaikutuksilla. Hoidon aikana tulisi lyhytvaikutteisen opioidin tarve läpilyöntikipuihin olla

mahdollisimman vähäinen. Jos OxyNorm-oraaliliuosta käytetään läpilyöntikipuihin pitkävaikutteisten oksikodonidipottablettien kanssa, on kerta-annos 1/6- 1/8 osa oksikodonin vuorokausiannoksesta.

Hoidon aloittamisen jälkeen lääkärin tulee seurata potilaan kivun lievittymistä ja opioidien muita vaikutuksia säännöllisesti, jotta annosta voidaan muuttaa kipua tehokkaasti lievittäväälle tasolle ja hoitaa mahdollisia haittavaikutuksia.

#### *Hoidon kesto:*

Oksikodonihoitoa ei pidä jatkaa pidempään kuin on välttämätöntä.

#### *Hoidon lopettaminen:*

Kun oksikodonihoito ei enää ole tarpeen, annoksen pienentäminen vähitellen voi olla aiheellista vieroitusoireiden välttämiseksi.

#### *Alle 12-vuotiaat lapset:*

OxyNorm-valmisteen tehoa ja turvallisuutta alle 12-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu.

#### *Iäkkäät potilaat:*

Annosta ei yleensä tarvitse muuttaa iäkkäillä potilailla.

#### *Munuaisten tai maksan vajaatoimintapotilaat:*

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

### **4.3 Vasta-aiheet**

OxyNorm-valmiste on vasta-aiheinen

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

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

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

OxyNorm-valmiste saattaa lamata yskänrefleksin.

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

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

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

OxyNorm-valmisteella on samanlainen väärinkäyttöprofiili kuin muillakin voimakkailla opioidiagonisteilla. Henkilöt, joilla on piileviä tai ilmeisiä väärinkäyttöongelmia, saattavat hankkia ja väärinkäyttää oksikodonia kuten muitakin opioideja. Oksikodoni, kuten muutkin opioidit, saattaa aiheuttaa psyykkistä riippuvuutta. Tästä syystä lääkkeen käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilas on aiemmin ollut alkoholin tai huumausaineiden väärinkäyttäjää.

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

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

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

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

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

Keskushermostoa lamaava vaikutus, syvä sedaatio, hengityslama, kooma ja kuolema, voimistuu, jos valmistetta käytetään bentsodiatsepiinien tai muiden keskushermostoon vaikuttavien aineiden kanssa (esim. muut opioidit, rauhoittavat lääkkeet (bentsodiatsepiini-agonisti), unilääkkeet, masennuslääkkeet, fentiatsiinit ja neuroleptit).

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

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

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

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

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

Seuraavassa yksityiskohtaisia esimerkkejä:

- 200 mg itraakonatsolia (voimakas CYP3A4:n estäjä) suun kautta viiden päivän ajan suurensi suun kautta otettavan oksikodonin AUC-arvoa. Keskimäärin AUC-arvo oli noin 2,4-kertainen (vaihteluväli 1,5–3,4).
- 200 mg vorikonatsolia (CYP3A4:n estäjä) kahdesti vuorokaudessa neljän päivän ajan (ensimmäiset kaksi annosta 400 mg) suurensi suun kautta otettavan oksikodonin AUC-arvoa. Keskimäärin AUC-arvo oli noin 3,6-kertainen (vaihteluväli 2,7–5,6).
- 800 mg telitromysiinia (CYP3A4:n estäjä) suun kautta neljän päivän ajan suurensi suun kautta otettavan oksikodonin AUC-arvoa. Keskimäärin AUC-arvo oli noin 1,8-kertainen (vaihteluväli 1,3–2,3).
- 200 ml greippimehua (CYP3A4:n estäjä) kolmesti vuorokaudessa viiden päivän ajan suurensi suun kautta otettavan oksikodonin AUC-arvoa. Keskimäärin AUC-arvo oli noin 1,7-kertainen (vaihteluväli 1,1–2,1).

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

Seuraavassa yksityiskohtaisia esimerkkejä:

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

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

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

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

##### *Raskaus*

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

##### Imetys

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

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

#### 4.8 Haittavaikutukset

Tavallisimpia haittavaikutuksia ovat ummetus ja pahoinvointi, joita kumpaakin esiintyy noin 25–30 %:lla oraalista oksikodonihoitoa saavista potilaista. Jos pahoinvointi tai oksentelu aiheuttaa ongelmia, OxyNorm-hoitoon voidaan yhdistää jokin antiemeetti. Ummetusta esiintyy todennäköisesti samoin kuin muitakin voimakkaita opioideja käytettäessä, ja se tulee hoitaa asianmukaisesti ulostuslääkkeiden avulla. Jos opioidien liittyvät haittavaikutukset pitkittyvät, tilannetta tulee tutkia tarkemmin siltä varalta, että oireet johtuvat jostakin muusta syystä.

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

Riippuvuus ja toleranssi eivät yleensä aiheuta ongelmia vaikeaa kipua hoidettaessa.

Haittavaikutusten arviointi perustuu seuraaviin esiintymistiheyksiin:

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

Seuraavia haittavaikutuksia saattaa esiintyä:

<b>Immuunijärjestelmä</b>	
Melko harvinaiset	Yliherkkyys
Yleisyys tuntematon	Anafylaktistyyppiset tai anafylaktiset reaktiot

<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	
Yleiset	Ruokahalun vähentyminen
Melko harvinaiset	Nestehukka

<b>Psyykkiset häiriöt</b>	
Yleiset	Ahdistuneisuus, sekavuus, unettomuus, hermostuneisuus, masennus, poikkeava ajattelu
Melko harvinaiset	Agitaatio, aistiharhat, affektilabilisuus, euforian tunne, sukupuolivietin heikkeneminen, lääkeriippuvuus (ks. kohta 4.4)
Yleisyys tuntematon	Aggressiivisuus

<b>Hermosto</b>	
Hyvin yleiset	Huimaus, uneliaisuus, päänsärky

Yleiset	Vapina, letargia
Melko harvinaiset	Muistinmenetys, kouristukset, tahattomat lihassupistukset, hypertensio, hypestesia, parestesiat, puhehäiriöt, pyörtyminen, makuaistin häiriöt
Yleisyys tuntematon	Hyperalgesia

<b>Silmät</b>	
Melko harvinaiset	Näön heikkeneminen, mioosi

<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>	
Melko harvinaiset	Kiertohuimaus

<b>Sydän</b>	
Melko harvinaiset	Sydämentykytykset (vieroitusoireiden yhteydessä)

<b>Verisuonisto</b>	
Melko harvinaiset	Vasodilataatio
Harvinaiset	Hypotensio, ortostaattinen hypotensio

<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	
Yleiset	Hengenahdistus
Melko harvinaiset	Hengityslama

<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
Hyvin yleiset	Ummetus, pahoinvointi, oksentelu
Yleiset	Vatsakipu, ripuli, dyspepsia, suun kuivuminen
Melko harvinaiset	Ruoansulatushäiriöt, ilmavaivat, nielemishäiriöt, ileus, röyhtäily
Yleisyys tuntematon	Hammaskaries

<b>Maksa ja sappi</b>	
Melko harvinaiset	Maksaentsyymiarvojen kohoaminen
Yleisyys tuntematon	Kolestaasi, sappikoliikki

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

<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>	
Melko harvinaiset	Virtsaumpi

<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	
Melko harvinaiset	Erektiohäiriö, hypogonadismi
Yleisyys tuntematon	Kuukautisten poisjäänti

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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista.

Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon 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

FI-00034 Fimea

#### **4.9 Yliannostus**

Akuutin oksikodoniyliannostuksen seurauksia voivat olla hengityslama, uneliaisuus, joka etenee horrokseksi tai koomaksi, hypotonia, mioosi, bradykardia, hypotensio, keuhkopöhö ja kuolema.

##### *Yliannostuksen hoito:*

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

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

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

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

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

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

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

Naloksonia ei tule antaa, jos potilaalla ei ole oksikodonyliannostuksen aiheuttamaa kliinisesti merkittävää hengityslamaa tai verenkiertovajausta.

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

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä, ATC-koodi: N02AA05

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

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

#### Umpieritys

Katso kohta 4.4.

#### Ruoansulatuselimistö

Opioidit saattavat aiheuttaa Oddin sulkijalihaksen spasmeja.

#### Muut farmakologiset vaikutukset

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

### 5.2 Farmakokinetiikka

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

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

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

Oksikodoni läpäisee istukan ja erittyy rintamaitoon.

Oksikodoni metaboloituu maksassa CYP3A4- ja CYP2D6-välitteisesti noroksikodoniksi, oksimorfoniksi ja noroksimorfoniksi, jotka taas glukuronidoiduvat. Noroksikodoni ja noroksimorfoni ovat tärkeimmät



verenkierrassa esiintyvät metaboliitit. Noroksikodoni on heikko myy-opioidiagonisti. Noroksimorfonin on voimakas myy-opioidiagonisti, mutta se ei kuitenkaan läpäise veri-aivoestettä merkitsevässä määrin. Oksimorfonin on voimakas myy-opioidiagonisti, mutta sen pitoisuudet ovat hyvin pieniä oksikodonin annon jälkeen. Minkään näistä metaboliiteista ei arvella vaikuttavan merkitsevästi oksikodonin analgeettiseen vaikutukseen.

Vaikuttava aine ja sen metaboliitit erittyvät sekä virtsaan että ulosteeseen.

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

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

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

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

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

#### **5.3.1 Teratogeenisuus**

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

#### **5.3.2 Karsinogeenisuus**

Oksikodonin karsinogeenistä potentiaalia ei ole arvioitu eläintutkimuksissa.

#### **5.3.3 Mutageenisuus**

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

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

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei tunnettuja yhteensopimattomuuksia.

## **6.3 Kesto aika**

4 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Säilytä alle +30 °C.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

1 mg/ml: 100 ml:n ja 250 ml:n pullo.

10 mg/ml: 30 ml:n ja 120 ml:n pullo. Pakkauksessa on mukana mittaruisku.

Ruskea lasipullo, jossa polyeteeni/polypropyleenikerrekorkki.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

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

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

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Mundipharma Oy  
Rajatorpantie 41 B  
01640 Vantaa

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

1 mg/ml: 14807

10 mg/ml: 14808

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

2.10.2000

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

16.11.2017