

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Oxycodone Orion 10 mg/ml injektio- / infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml injektio- / infuusionestettä sisältää 10 mg oksikodonihydrokloridia, joka vastaa 9 mg:aa oksikodonia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: natrium.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio- / infuusioneste, liuos

Kirkas, väritön liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vaikea kipu, joka saadaan riittävästi hallintaan vain opioideilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Annosta säädetään kivun voimakkuuden, potilaan yleistilan ja aiemman tai samanaikaisen lääkityksen mukaan.

Yli 18-vuotiaat

Seuraavia aloitusannoksia suositellaan. Annosta voi suurentaa asteittain, jos kivunlievitys on riittämätöntä tai kipu voimistuu.

Laskimoon (bolus): Laimenna liuos pitoisuuteen 1 mg/ml joko 9 mg/ml -natriumkloridiliuoksella, 50 mg/ml -glukoosiliuoksella tai injektioneiteisiin käytettävällä vedellä. Anna 1–10 mg:n bolusannos hitaasti 1–2 minuutin aikana. Annosvälin on oltava vähintään 4 tuntia.

Laskimoon (infuusio): Laimenna liuos pitoisuuteen 1 mg/ml joko 9 mg/ml -natriumkloridiliuoksella, 50 mg/ml -glukoosiliuoksella tai injektioneiteisiin käytettävällä vedellä. Aloitusannokseksi suositellaan 2 mg/h.

Laskimoon (kipupumppu): Laimenna liuos pitoisuuteen 1 mg/ml joko 9 mg/ml -natriumkloridiliuoksella, 50 mg/ml -glukoosiliuoksella tai injektioneiteisiin käytettävällä vedellä. Bolusten (0,03 mg/kg) lukitun antovälin on oltava vähintään 5 minuuttia.

Ihon alle (bolus): Anna valmiste sellaisenaan, laimentamattomana (10 mg/ml). Aloitusannokseksi suositellaan 5 mg:aa, jonka anto voidaan tarpeen mukaan toistaa 4 tunnin välein.

Ihon alle (infuusio): Laimenna liuos tarvittaessa pitoisuuteen 1 mg/ml joko 9 mg/ml -natriumkloridiliuoksella, 50 mg/ml -glukoosiliuoksella tai injektioneiteisiin käytettävällä vedellä. Jos

potilas ei ole saanut aiemmin opioideja, suositeltu aloitusannos on 7,5 mg. Annosta voi suurentaa asteittain oireiden hallinnan mukaan. Syöpäpotilas, joka on aiemmin saanut oksikodonia suun kautta, voi tarvita smainittua uurempia annoksia (ks. seuraava kappale).

Lihakseen (bolus): Anna valmiste sellaisenaan, laimentamattomana (10 mg/ml). Anna 5–10 mg:n (0,07–0,13 mg/kg) bolusannos lihakseen 3–4 tunnin välein. Jos bolusannos tarvitaan useammin, on harkittava antoa laskimoon (infuusio tai kipupumppu).

Ihon alle annettava bolusinjektio tai -infuusio ja lihakseen annettava bolusinjektio ovat vaihtoehtoisia antotapoja, ja niitä voidaan käyttää ainoastaan silloin, kun anto suun kautta tai laskimoon ei ole mahdollista.

Siirtyminen suun kautta otettavasta oksikodonista parenteraaliseen oksikodoniin

Annos määritetään seuraavan vastaavuussuhteen perusteella: 2 mg suun kautta otettavaa oksikodonia vastaa 1 mg:aa parenteraalista oksikodonia. On huomattava, että tämä suhdeluku on vain ohjeellinen potilaan tarvitsemää annosta määritettäessä. Yksilöllisten erojen vuoksi annos on aina määritettävä kullekin potilaalle erikseen.

Siirtyminen parenteraalisesta morfiinista parenteraaliseen oksikodoniin

Annos määritetään seuraavan vastaavuussuhteen perusteella: 1 mg parenteraalista morfiinia vastaa 1 mg:aa parenteraalista oksikodonia. On huomattava, että tämä suhdeluku on vain ohjeellinen potilaan tarvitsemää annosta määritettäessä. Yksilöllisten erojen vuoksi annos on aina määritettävä kullekin potilaalle erikseen.

Oxycodone Orion injektio- / infuusioneste, liuosta voi käyttää ruoan ja juoman kanssa. Alkoholin käyttö hoidon aikana, ks. kohta 4.5.

Erityisryhmät

Ikäkkäät potilaat

Varovaisuutta on noudatettava iäkkään potilaan hoidossa. Potilaalle annetaan ensin pienin mahdollinen annos, jota suurennetaan varoen, kunnes kipu saadaan hallintaan.

Potilaat, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on munuaisten ja/tai maksan lievä vajaatoiminta. Hoito tulisi aloittaa varovasti. Aikuisilla suositellaan hoito aloitettavan 50 % pienemmällä hoitoannoksella, ja annosta tulee muuttaa yksilöllisesti potilaan kliinisen tilan perusteella riittävän kivunhallinnan saavuttamiseksi. Oxycodone Orion injektio- / infuusioneste, liuosta ei suositella potilaille, joilla munuaisten ja/tai maksan vajaatoiminta on keskivaikea tai vaikea, paitsi silloin kun kliinisen kivunlievityksen tarve on mahdollisia riskejä suurempi.

Pediatriset potilaat

Oksikodonin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Injektio tai infuusio ihon alle.

Injektio tai infuusio laskimoon.

Injektio lihakseen.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

Hoidon kesto

Oksikodonia ei tulisi käyttää pitempään kuin on tarpeellista.

Hoidon keskeyttäminen

Kun potilas ei enää tarvitse oksikodonihoitoa, saattaa olla suositeltavaa pienentää annosta vähitellen vieroitusoireiden välttämiseksi.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Yskänrefleksin lamaaneminen
- Vaikea hengityslama, johon liittyy happivajaus
- Konvulsiot
- Kooma
- Äkillinen mahakipu
- Maksan vaikea vajaatoiminta
- Ahdistuneisuus alkoholin tai rauhoittavien lääkkeiden vaikutuksen alaisena
- Paralyyttinen ileus
- Hyperkapnia
- Cor pulmonale
- Vaikea krooninen keuhkoastma
- Vaikea keuhkohtaumatauti.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Riippuvuutta aiheuttava lääke. Tätä lääkettä tulee määrätä erittäin varoen. Tärkein liian suuriin opioidiannoksiin liittyvä vaara on hengityslama.

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa heikkokuntoisia iäkkäitä potilaita; potilaita, joilla on vaikea keuhkotoiminnan vajaumus, maksan tai munuaisten vajaatoiminta, myksedeema, kilpirauhasen vajaatoiminta, Addisonin tauti, toksinen psykoosi, eturauhasen liikakasvu, lisämunuaiskuoren vajaatoiminta, alkoholismi, delirium tremens, sappitesairaus, sappirakkosairaus tai virtsanjohdinten spasmi, haimatulehdus, tulehduksellinen suolistosairaus, hypotensio, hypovolemia tai pään vamma (sillä aivopaineen kohoamisriski suurenee) sekä potilailla, jotka käyttävät MAO-estäjiä.

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

Oxycodone Orion -valmisteen ja sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja niiden kaltaisten lääkkeiden, samanaikainen käyttö saattaa aiheuttaa sedaatiota, hengityslamaa, koomaa ja kuoleman. Näiden riskien vuoksi näitä sedatiivisia lääkkeitä voidaan määrätä samanaikaisesti vain sellaisille potilailla, joille muut hoitovaihtoehdot eivät sovi.

Jos potilaalle päätetään määrätä Oxycodone Orion -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).

Kuten muidenkin opioidien kohdalla oksikodonivalmisteita käytettäessä tulee noudattaa varovaisuutta vatsaleikkauksen jälkeen, koska opioidit heikentävät suoliston motiliteettia, eikä niitä tulisi käyttää ennen kuin lääkäri on todennut vatsan toimivan normaalisti. Oxycodone Orion 10 mg/ml -hoito on keskeytettävä heti, jos potilaalla epäillään suolentukkeumaa.

Oksikodonia ei saa käyttää idiopaattisten eikä psykopatologisten kiputilojen hoitoon.

Tämä lääkevalmiste voi lamata yskänrefleksin.

Potilaalle voi kehittyä toleranssi lääkkeelle pitkäaikaiskäytössä, jolloin annosta on jatkuvasti suurennettava kivunhallinnan säilyttämiseksi. Tämän valmisteen käyttö pitkään voi aiheuttaa fyysistä riippuvuutta, ja hoidon äkillisen lopettamisen yhteydessä voi ilmetä vieroitusairesyndrooma. Kun

oksikodonihoidoa ei enää tarvita, annosta kannattaa pienentää asteittain vieroitusoireiden estämiseksi. Vieroitusoireita voivat olla haukottelu, mustuaisten supistuminen, kyynelvuoto, vesinuha, vapina, liihakohiloilu, ahdistuneisuus, kiihtyneisyys, konvulsiot ja unettomuus.

Hoidon lopettaminen kokonaan kerralla voi aiheuttaa lopettamista seuraavien 24 tunnin kuluessa vieroitusoireita, kuten levottomuutta, kyynelvuotoa, nuhamaista nenävuotoa, hikoilua ja unen katkoilua. Oireet voivat pahentua kolmen seuraavan päivän aikana.

Muiden opioidien tavoin myös Oxycodone Orionille voi kehittyä toleranssi. Toleranssin kehittyminen vaikean kivun hoidossa on kuitenkin käytännössä ongelma vain harvoin.

Hyperalgia joka ei reagoi annoksen nostoon on hyvin harvinainen, etenkin korkeilla annoksilla. Oksikodoniannoksen laskeminen tai vaihtaminen toiseen opioidiin voi olla tarpeellista.

Oxycodone Orionia väärinkäytetään samalla tavalla kuin muitakin voimakkaita opioideja. Opiaateista avoimesti tai peitellysti riippuvaiset henkilöt saattavat siis yrittää hankkia myös Oxycodone Orionia ja väärinkäyttää sitä. Erityistä varovaisuutta on siis noudatettava tämän lääkevalmisteen käytössä potilaalle, joka on aiemmin väärinkäyttänyt alkoholia, muita päihteitä tai lääkkeitä.

Suun kautta otettavien lääkkeiden väärinkäyttö parenteraalisesti aiheuttaa odotettavasti vakavia ja mahdollisesti kuolemaan johtavia haitallisia reaktioita.

Alkoholin ja Oxycodone Orion -valmisteen yhteiskäyttö voi lisätä Oxycodone Orion -valmisteen haittavaikutuksia. Yhteiskäyttöä tulisi välttää.

Opioidit, kuten oksikodonihydrokloridi, saattavat vaikuttaa hypotalamus-aivolisäke-lisämunaaisakseliin tai hypotalamus-aivolisäke-sukurauhasakseliin. Mahdollisia muutoksia ovat esimerkiksi seerumin prolaktiinipitoisuuksien suureneminen ja plasman kortisoli- ja testosteronipitoisuuksien pieneneminen. Nämä hormonitasapainon muutokset saattavat aiheuttaa kliinisiä oireita.

Oxycodone Orion -valmistetta tulee käyttää varoen pre- tai intraoperatiivisesti sekä ensimmäisten 12–24 tunnin kuluttua leikkauksesta.

Oxycodone Orion sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muut keskushermostoon vaikuttavat aineet (esimerkiksi muut opioidit, ahdistuneisuuslääkkeet, unilääkkeet, masennuslääkkeet, rauhoittavat lääkkeet, fentiatsiinit ja neuroleptit) voimistavat oksikodonin keskushermoston toimintaa vaimentavaa vaikutusta.

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.

Sedatiiviset lääkkeet kuten bentsodiatsepiinit ja niiden kaltaiset lääkkeet:

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

(ks. kohta 4.4).

Alkoholi saattaa voimistaa Oxycodone Orionin farmakodynaamisia vaikutuksia; samanaikaista käyttöä on vältettävä.

Antikolinergit (esimerkiksi neuroleptit, antihistamiinit, antiemeetit, Parkinsonin taudin lääkkeet) voivat vahvistaa oksikodonin antikolinergisiä vaikutuksia (kuten ummetusta, suun kuivumista tai virtsaamisvaikeuksia).

Monoamiinioksidaasin (MAO) estäjillä on tunnettuja yhteisvaikutuksia opioidien kanssa, koska ne aiheuttavat keskushermoston eksitaatiota tai depressiota, johon liittyy hypertensiivinen tai hypotensiivinen kriisi.

Varovaisuutta on noudatettava Oxycodone Orionin käytössä, jos potilas käyttää tai on käyttänyt monoamiinioksidaasin (MAO) estäjiä kahden edeltävän viikon aikana (ks. kohta 4.4).

Oksikodoni metaboloituu pääasiassa CYP3A4:n kautta CYP2D6:n myötävaikutuksella. Erilaiset samanaikaisesti käytetyt lääkkeet tai ruokavalion ainekset voivat estää tai indusoida näitä metaboliareittejä.

CYP3A4-inhibiittorit, kuten makrolidiantibiootit (kuten klaritromysiini, erytromysiini ja telitromysiini), atsolisienilääkkeet (kuten ketokonatsoli, vorikonatsoli, itrakonatsoli ja posakonatsoli), proteaasin estäjät (kuten bosepreviiri, ritonaviiri, indinaviiri, nelfinaviiri ja sakinaviiri), simetidiini ja greippimehu voivat pienentää oksikodonin puhdistumaa, mikä voi aiheuttaa oksikodonin pitoisuuden kasvua plasmassa. Tämän vuoksi oksikodoniannoksia voi olla tarpeen muuttaa.

Esimerkkejä CYP3A4-inhibiittoreista:

- Itrakonatsoli on voimakas CYP3A4-inhibiittori, jonka annostus 200 mg suun kautta viiden päivän ajan kasvatti suun kautta annettavan oksikodonin AUC:tä. Keskimäärin AUC oli noin 2,4 kertaa korkeampi (vaihteluväli 1,5–3,4).
- Vorikonatsoli on CYP3A4-inhibiittori, jonka annostus 200 mg kaksi kertaa päivässä neljän päivän ajan (kaksi ensimmäistä annosta 400 mg) kasvatti suun kautta annettavan oksikodonin AUC:tä. Keskimäärin AUC oli noin 3,6 kertaa korkeampi (vaihteluväli 2,7–5,6).
- Telitromysiini on CYP3A4-inhibiittori, jonka annostus 800 mg suun kautta neljän päivän ajan kasvatti suun kautta annettavan oksikodonin AUC:tä. Keskimäärin AUC oli noin 1,8 kertaa korkeampi (vaihteluväli 1,3–2,3).
- Greippimehu on CYP3A4-inhibiittori, jonka annostus 200 ml kolme kertaa päivässä viiden päivän ajan kasvatti suun kautta annettavan oksikodonin AUC:tä. Keskimäärin AUC oli noin 1,7 kertaa korkeampi (vaihteluväli 1,1–2,1).

CYP3A4-indusorit, kuten rifampisiini, karbamatsepiini, fenytoiini ja mäkikuisma, voivat indusoida oksikodonin metaboliaa ja suurentaa oksikodonin puhdistumaa, mikä voi pienentää oksikodonin pitoisuutta plasmassa. Tämän vuoksi oksikodoniannoksia voi olla tarpeen muuttaa.

Esimerkkejä CYP3A4-indusoreista:

- Mäkikuisma on CYP3A4-indusori, jonka annostus 300 mg kolme kertaa päivässä 15 päivän ajan pienensi suun kautta annettavan oksikodonin AUC:tä. Keskimäärin AUC oli noin 50 % pienempi (vaihteluväli 37–57 %).
- Rifampisiini on CYP3A4-indusori, jonka annostus 600 mg kerran päivässä seitsemän päivän ajan pienensi suun kautta annettavan oksikodonin AUC:tä. Keskimäärin AUC oli noin 86 % pienempi.

Lääkkeet, jotka inhiboivat CYP2D6-aktiivisuutta, kuten paroksetiini ja kinidiini, voivat pienentää oksikodonin puhdistumaa, mikä voi kasvattaa oksikodonin pitoisuutta plasmassa.

Kansainvälisessä suhdeluvussa (International normalized ratio, INR) on havaittu kliinisesti merkittäviä muutoksia molempiin suuntiin potilailla, jotka ovat saaneet oksikodonia yhdessä kumariiniantikoagulanttien kanssa.

Oksikodonin vaikutuksia muiden lääkeaineiden CYP-entsyymien kautta tapahtuvaan metaboliaan ei ole tutkittu.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Tämän lääkevalmisteen käyttöä raskaus- ja imetyksenaikana on mahdollisuuksien mukaan vältettävä.

Raskaus

On olemassa vain vähän tietoja oksikodonin käytöstä raskaana oleville naisille. Oksikodoni läpäisee istukan. Vastasyntyneellä voi ilmetä vieroitusoireita, jos äiti saa oksikodonihoitoa. Imeväistä, jonka äiti on saanut opioideja synnytyksestä edeltäneiden 3–4 viikon aikana, on seurattava hengityslaman varalta. Oksikodonilla tehdyissä eläintutkimuksissa ei ole paljastunut teratogeenisiä tai alkiotoksisia vaikutuksia. Oksikodonia saa käyttää raskausaikana vain, jos hyöty on suurempi kuin mahdolliset riskit sikiölle tai vastasyntyneelle.

Imetys

Oksikodoni saattaa erittyä ihmisen rintamaitoon ja aiheuttaa vastasyntyneelle hengityslaman. Siksi oksikodonia ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

Hedelmällisyys

Ei ole olemassa tietoa hedelmällisyydestä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Oksikodoni vaikuttaa ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Se heikentää potilaiden reaktiokykyä erityisesti hoitoa aloitettaessa ja annosta suurennettaessa.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimmät haittavaikutukset ovat ummetus ja pahoinvointi, joita molempia esiintyy 25–30 %:lla potilaista, jotka saavat oksikodonia suun kautta. Jos pahoinvointi tai oksentelu on hankalaa, oksikodonihoitoon voi yhdistää pahoinvointia estävän lääkkeen. Muiden voimakkaiden opioidien tavoin Oxycodone Orion mitä todennäköisimmin aiheuttaa ummetusta, jota voidaan hoitaa asianmukaisella ulostuslääkkeellä. Jos opioidien käytöstä johtuvat haittavaikutukset pitkittyvät, potilas on tutkittava muiden mahdollisten syiden poissulkemiseksi.

Puhtaiden opioididiagonistien haittavaikutukset (ummetusta lukuun ottamatta) lievittyvät normaalisti hoitoa jatkettaessa. Hoitomyöntyvyyttä voidaan parantaa haittavaikutusten ennakoinnilla ja riittävällä hoidolla. Muiden opioidien tavoin Oxycodone Orionin vakavin haittavaikutus on hengityslama (ks. kohta 4.9). Sitä esiintyy yleisimmin iäkkäillä, heikkokuntoisilla tai opioideja huonosti sietävillä potilailla.

Riippuvuus ja toleranssi eivät tavallisesti aiheuta ongelmia vaikean kivun hoidossa.

Seuraavia haittavaikutuksia voi ilmetä. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa vakavimmasta lievimpään.

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)

Harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)

Hyvin harvinainen (< 1/10 000)
Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys	Allerginen reaktio, anafylaksia muistuttava reaktio, anafylaktinen reaktio		
Aineenvaihdunta ja ravitseminen		Vähentynyt ruokahalu	Elimistön kuivuminen			
Psyykkiset häiriöt		Ahdistuneisuus, sekavuustila, hermostuneisuus, masennus, epänormaalityt ajatukset, unettomuus	Kiihtyneisyys, aistiharhat, muistinmenetyt, tunnetilojen labiilius, euforia, lääkeriippuvuus (katso kohta 4.4)			Aggressiivisuus
Hermosto	Heitehuimaus, uneliaisuus, päänsärky	Vapina	Konvulsiot, tahattomat lihassupistukset, hypertonia, hypestesia, tuntoharhat, puheen häiriöt, pyörtyminen, kiertoahuimaus			Hyperalgia
Silmät			Näkökyvyn heikentyminen, mustuaisten supistuminen			
Sydän			Sydämen-tykytys (vierotusoire-syndrooman yhteydessä)			
Verisuonisto		Ortostaattinen hypotensio	Vasodilataatio, verenpaineen liiallinen aleneminen			
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Hengenahdistus	Hengityslama, keuhkoputkien spasmit			
Ruoansulatuselimistö	Ummetus, pahoinvointi, oksentelu	Mahakipu, ruokahaluttomuus, ripuli, dyspepsia, suun kuivuminen	Makuuistin häiriö, maha-suolikanavan häiriö, ilmavaivat, nielemishäiriö, suolen-tukkeuma, röyhtäily			Hammas-karies
Maksa ja sappi			Sappikivi-			Kolestaasi

			kohtaus, maksantaentsyy- mien nousu			
Iho ja ihonalainen kudokset	Kutina	Ihottuma, liikahikoilu	Nokkos- ihottuma, ihon kuivuminen			
Munuaiset ja virtsatiet			Anuria, virtsaputken spasmi, virtsaumpi			
Sukupuolielimet ja rinnat			Kuukautisten poisjäänti, sukupuoli- vietin heikkenemi- nen, impotenssi			
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Turvotus, pyörtymi- nen, hikoilu, vilun- väristykset, heikotustila	Kehon ääreisosien turvotus, jano, lääkkeen vieroitusoire- syndrooma, huono- vointisuus, lääketoleranssi			Lääkevie- roitusoire- yhtymä vastasynt- tyneellä

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oksikodonin akuutti yliannostus voi ilmetä hengityslamana, stuporiin tai koomaan etenevänä uneliaisuutena, lihasjänteiden vähenemisenä, mustuaisten supistumisena, bradykardiana, verenpaineen laskuna ja kuolemana.

Yliannostuksen hoito

Tärkeintä on varmistaa hengitysteiden avoimuus ja aloittaa autettu tai kontrolloitu ventilaatio.

Potilaalle annetaan hengitystä ja verenkiertoa ylläpitävää ja avustavaa hoitoa.

Jos yliannostus on vaikea, annetaan harkinnan mukaan 0,8 mg naloksonia laskimoon. Anto toistetaan 2–3 minuutin välein. Potilaalle voidaan antaa myös infuusio, jossa on 2 mg naloksonia 500 ml:ssa natriumkloridiliuosta tai 50 mg/ml -glukoosiliuosta (0,004 mg/ml).

Infusionopeuden on oltava suhteessa aiemmin annettuihin bolusannoksiin ja potilaan vasteen mukainen.

Naloksoni alkaa vaikuttaa 1–2 minuutissa laskimoon annosta ja 2–5 minuutissa ihon alle tai lihakseen annosta. Vaikutuksen kesto riippuu annoksesta ja antoreitistä: naloksoni vaikuttaa pidempään lihakseen annettuna kuin laskimoon annettuna. Naloksonin puoliintumisajaksi plasmassa ($t_{1/2}$) on

aikuisilla ilmoitettu 60–90 minuuttia.

Koska naloksonin vaikutus on suhteellisen lyhytkestoinen, potilasta on seurattava tarkoin siihen asti, kunnes hänen omaan hengityskykyynsä voidaan jälleen luottaa. Tämän jälkeen suositellaan vielä 24–48 tunnin seurantaa hengityslaman mahdollisen uusiutumisen varalta.

Jos yliannostus on lievä, potilaalle voidaan antaa ensin 0,2 mg naloksonia laskimoon ja sitten tarpeen mukaan 0,1 mg:n kerta-annoksia 2 minuutin välein.

Naloksonia ei saa antaa potilaalle, jolla ei ole oksikodonin yliannostuksesta johtuvaa kliinisesti merkittävää hengityslamaa tai verenkiertovajasta.

Varovaisuutta on noudatettava naloksonin annossa henkilölle, jonka tiedetään tai epäillään olevan fyysisesti riippuvainen oksikodonista. Tällaisella henkilöllä opioidivaikutusten äkillinen tai täydellinen kumoutuminen voi nopeuttaa kivun tai akuutin vieroitusoireyhtymän ilmenemistä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Luonnolliset opiumalkaloidit, ATC-koodi: N02AA05

Oksikodoni on puhdas opioidiagonisti, jolla ei ole antagonistisia ominaisuuksia. Oksikodonin vaikutus välittyy ilmeisesti pääasiassa myy-opioidireseptoreiden kautta, mutta sillä on osoitettu affiniteettia myös delta- ja kappaopioidireseptoreihin. Oksikodonin vaikutus on samankaltainen kuin morfiinilla.

Oksikodoni vaikuttaa pääasiassa lievittämällä kipua, ahdistuneisuutta ja yskää sekä rauhoittamalla.

Opioidit voivat vaikuttaa hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisakseliin tai hypotalamus-aivolisäke-sukurauhasakseliin. Mahdollisia muutoksia ovat seerumin prolaktiinipitoisuuden suureneminen ja plasman kortisoli- ja testosteronipitoisuuksien pieneneminen. Nämä hormonitasapainon muutokset saattavat ilmetä kliinisinä oireina.

In vitro- ja eläintutkimusten mukaan luonnolliset opioidit (kuten morfiini) vaikuttavat immuunijärjestelmän eri osiin monin tavoin. Näiden löydösten kliininen merkitys on epäselvä. Ei tiedetä, onko oksikodonilla (puolisyntheettinen opioidi) samankaltaisia immunologisia vaikutuksia kuin morfiinilla.

5.2 Farmakokineetiikka

Terveille tutkittaville tehdyt farmakokineettiset tutkimukset ovat osoittaneet, että Oxycodone Orionista saatavan oksikodonin hyötyosuus on sama riippumatta siitä, annetaanko valmiste laskimoon vai ihon alle tai yhtenä boluksena vai jatkuvana 8 tunnin infuusiona.

Jakautuminen

Imeydyttyään oksikodoni jakaantuu kaikkialle elimistöön. Noin 45 % sitoutuu plasman proteiineihin. Oksikodonin eliminaation puoliintumisaika on noin 3 tuntia. Oksikodonin näennäinen jakautumistilavuus on $2,5 \pm 0,8$ l/kg laskimoon annon jälkeen.

Oksikodoni läpäisee istukan ja kulkeutuu myös rintamaitoon.

Biotransformaatio

Oksikodoni metaboloituu maksassa noroksikodoniksi N-demetylaation kautta ja oksimorfoniksi O-demetylaation kautta. Noroksikodoni metaboloituu edelleen noroksimorfoniksi, joka glukuronidoituu. Noroksikodoni ja noroksimorfoni muodostuvat ensisijaisesti CYP3A4-välitteisesti ja oksimorfoni CYP2D6-välitteisesti. Tutkimustulosten mukaan oksikodoniannoksesta 45 ± 21 % erittyy

virtsaan metaboliitteina, jotka ovat muodostuneet CYP3A4-välitteisen N-demetylaation kautta ja 11±6 % annoksesta metaboloituu CYP2D6-välitteisen O-demetylaation kautta. Noroksimorfonilla on tehty *in vitro* -yhteisvaikutustutkimuksia ihmisen maksan mikrosomeilla: Tulosten mukaan noroksimorfoni ei estä CYP2D6:n tai CYP3A4:n toimintaa merkittävästi. Tämä osoittaa, ettei noroksimorfoni todennäköisesti vaikuta muiden CYP2D6- tai CYP3A4-välitteisesti metaboloituvien lääkkeiden metaboliaan. Noroksimorfonin on osoitettu sitoutuvan myyopioidireseptoreihin. Oksimorfoni on osoitettu farmakologisesti aktiiviseksi, mutta metaboliittien kipua lievittävää vaikutusta pidetään kliinisesti merkityksettömänä.

Eliminaatio

Oksikodoni ja sen metaboliitit erittyvät sekä virtsaan että ulosteeseen.

Ikä vaikuttaa vain vähäisesti plasman oksikodonipitoisuuteen, ja se oli 15 % suurempi iäkkäillä (yli 65-vuotiailla) kuin nuorilla tutkittavilla.

Tutkittavista naisilla on keskimäärin jopa 25 % korkeammat plasman oksikodonipitoisuudet kuin miehillä kun pitoisuus suhteutetaan kehon painoon.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Joissakin *in vitro* -tutkimuksissa (kuten hiiren lymfomakokeissa) on osoitettu, että oksikodoni on muiden opioidien tavoin geenitoksinen. Sillä ei ole osoitettu geenitoksista vaikutusta bakteereilla tehdyissä mutaatiokokeissa eikä hiirillä tehdyissä *in vivo* -mikrotumakokeissa.

Ei ole olemassa riittävästi tietoja oksikodonin lisääntymistoksisuudesta, eikä tietoja fertiilitetistä ja neonataalisesta toksisuudesta sikiöaikaisen altistuksen jälkeen. Pitkäaikaisia tutkimuksia oksikodonin karsinogeenisuudesta ei ole tehty.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sitruunahappomonohydraatti
Natriumsitraatti
Natriumkloridi
Kloorivetyhappo (pH:n säätöön)
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Oxycodone Orion -valmisteen anto yhdistelmäliuoksena syklitsiinin kanssa, jonka pitoisuus yhdistelmäliuoksessa on yli 3 mg/ml, tekee liuoksesta epästabiilin ja liuos saattaa sakkautua. Yhdistelmäliuoksen epästabiiliuden ja sakkautumisriskin vuoksi laimentamiseen ei saa käyttää 9 mg/ml -natriumkloridiliuosta.

Proklooriperatsiini on kemiallisesti yhteensopimaton Oxycodone Orion -valmisteen kanssa.

6.3 Kesto aika

1 ml, 2 ml: 3 vuotta.
10 ml: 2 vuotta.

Käytä heti avaamisen jälkeen. Hävitä käyttämättä jäänyt liuos.

Mikrobiologisista syistä valmiste on käytettävä heti. Ellei valmistetta käytetä heti, säilytysaika ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Katso kohdasta 6.3 ohjeet avatun lääkevalmisteen säilytysolosuhteista.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

1 ml täyttö 2 ml:n lasiampullissa: kaksi keltaista värirengasta. 2 ml:n lasiampulli: kaksi värirengasta, ylempi rengas on ruskea ja alempi keltainen. 10 ml:n lasiampulli: kaksi värirengasta, ylempi rengas on tummansininen ja alempi keltainen. Ampullit on pakattu pahvikoteloon. Yksi pahvikotelo sisältää 5 ampullia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Laimenna valmiste tarpeen mukaan 9 mg/ml (0,9 %) -natriumkloridiliuoksella, 50 mg/ml -glukoosiliuoksella tai injektionesteisiin käytettävällä vedellä.

Jos Oxycodone Orion annetaan yhdistelmäliuoksena syklitsiinin kanssa, laimenna yhdistelmäliuos injektionesteisiin käytettävällä vedellä. Älä käytä 9 mg/ml -natriumkloridiliuosta. Jos yhdistelmäliuoksen syklitsiinipitoisuus on alle 3 mg/ml, seos pysyy fysikaalisesti ja kemiallisesti stabiilina 24 tuntia huoneenlämmössä. Jos yhdistelmäliuoksen syklitsiinipitoisuus on yli 3 mg/ml, liuos on epästabiili ja saattaa sakkautua.

Sekä laimentamaton että laimennettu (9 mg/ml [0,9 %] -natriumkloridiliuoksella, 50 mg/ml [(5 %) -glukoosiliuoksella tai injektionesteisiin käytettävällä vedellä) Oxycodone Orion pysyy fysikaalisesti ja kemiallisesti stabiilina yli 24 tuntia huoneenlämmössä ollessaan kosketuksissa polypropeeni- tai polykarbonaattiruiskujen, polyeteeni tai PVC-infuusioletkujen ja PVC-, EVA-polyolefiini/polyamidi-, alhaisen tiheyden (LD) polyeteeni tai polypropeeni-infuusio pussien kanssa.

Sen paremmin laimentamatonta kuin laimennettuakaan Oxycodone Orion -valmistetta ei tarvitse suojata valolta silloin, kun sitä käytetään sellaisten infuusio-liuosten ja -laitteiden kanssa, joita on käytetty tätä valmistetta koskeneissa tutkimuksissa.

Ampullin avaamisen jälkeen tapahtuva laimentamattoman liuoksen tai laimennosten epäasianmukainen käsittely voi vaarantaa valmisteen steriilyden.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

29117

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 7.11.2011
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 12.9.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

24.8.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Oxycodone Orion 10 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml injektions-/infusionsvätska, lösning innehåller 10 mg oxikodonhydroklorid motsvarande 9 mg oxikodon.

Hjälpämne med känd effekt: natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning

Klar, färglös lösning

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Svår smärta som endast kan behandlas adekvat med opioidanalgetika

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Dosen bör anpassas till graden av smärta, patientens allmäntillstånd samt patientens tidigare eller samtidiga läkemedelsbehandling.

Vuxna över 18 år:

Följande initialdoser rekommenderas. En gradvis dosökning kan vara nödvändig om smärtbehandlingen är otillräcklig eller om graden av smärta ökar.

Intravenöst (bolus): Spädes till 1 mg/ml i 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid, 50 mg/ml (5 %) glukos eller vatten för injektionsvätskor. Administrera en bolusdos på 1 till 10 mg långsamt under 1–2 minuter. Doser bör ej ges oftare än var fjärde timme.

Intravenöst (infusion): Spädes till 1 mg/ml i 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid, 50 mg/ml (5 %) glukos eller vatten för injektionsvätskor. En startdos på 2 mg/timme rekommenderas.

Intravenöst (PCA (Patient Controlled Analgesia)): Spädes till 1 mg/ml i 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid, 50 mg/ml (5 %) glukos eller vatten för injektionsvätskor. Bolusdoser på 0,03 mg/kg bör administreras med en minimum lockout tid på 5 minuter.

Subkutant (bolus): Användes med en koncentration av 10 mg/ml. En startdos på 5 mg rekommenderas med upprepning var fjärde timme vid behov.

Subkutant (infusion): Spädes vid behov till 1 mg/ml i 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid, 50 mg/ml (5 %) glukos eller vatten för injektionsvätskor. En startdos på 7,5 mg rekommenderas för tidigare icke

opioidbehandlade patienter med gradvis upptrappning till symptomkontroll. Cancerpatienter som skiftas från oralt oxikodon kan vara i behov av högre doser, se nedan.

Intramuskulär (bolus): Användes med en koncentration av 10 mg/ml. Bolusdoser på 5–10 mg (0,07–0,13 mg/kg) administreras intramuskulärt med 3-4 timmars intervall. Om bolusdoser behövs med tätare intervall bör intravenös infusion eller smärtkontroll via infusionspump övervägas.

Subkutan bolusinjektion, subkutan infusion, eller intramuskulär bolusinjektion bör användas som alternativ administreringsmetod när oral eller intravenös administrering inte är möjlig.

Byte mellan oral och parenteral oxikodonbehandling:

Dosen bör baseras på följande förhållande: 2 mg oralt oxikodon motsvaras av 1 mg parenteralt oxikodon. Det skall understrykas att detta är endast en vägledning för att erhålla motsvarande dos. Individuella skillnader gör att dosen bör anpassas till varje enskild patient.

Byte mellan parenteralt morfin och oxikodon:

Dosen bör baseras på följande förhållande: 1 mg parenteralt morfin motsvaras av 1 mg parenteralt oxikodon. Det skall understrykas att detta är endast en vägledning för att erhålla motsvarande dos. Individuella skillnader gör att dosen bör anpassas till varje enskild patient.

Oxycodone Orion injektions-/infusionsvätska, lösning kan användas med mat och dryck. För information om bruk av alkohol under behandling se avsnitt 4.5.

Särskilda populationer

Äldre patienter

Äldre patienter bör behandlas med försiktighet. Lägsta dos bör administreras med försiktig titrering tills smärtkontroll erhålles.

Nedsatt njur- eller leverfunktion:

Patienter med lätt nedsatt lever- och/eller njurfunktion bör behandlas med försiktighet. Dosinitieringen bör följas av en restriktiv hållning. Den för vuxna rekommenderade startdosen bör reduceras med 50 % och varje patient skall titreras så att lämplig smärtlindring erhålles i förhållande till den kliniska bilden. Oxycodone Orion injektions-/infusionsvätska rekommenderas ej till patienter med moderat till svårt nedsatt njur- och/eller leverfunktion, om inte det kliniska behovet för smärtlindring överväger de möjliga riskerna.

Pediatrisk population:

Säkerhet och effekt för barn under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Subkutan injektion eller infusion
Intravenös injektion eller infusion
Intramuskulär injektion

För anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering, se avsnitt 6.6.

Behandlingstid

Oxycodone Orion skall inte användas längre tid än nödvändigt.

Utsättning av läkemedlet

När en patient inte längre behöver behandling med oxikodon är det lämpligt att gradvis minska dosen för att undvika utsättningsymtom.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

- Sekretstagnation
- Svår andningsdepression med hypoxi
- Konvulsioner
- Koma
- Akuta buksmärtor
- Gravyt nedsatt leverfunktion
- Orostillstånd under alkohol- eller sömnmedelspåverkan
- Paralytisk ileus
- Hyperkapni
- Cor pulmonale
- Svår bronkialastma
- Svår kronisk obstruktiv lungsjukdom.

4.4 Varningar och försiktighet

Beroendeframkallande medel. Iakttag största försiktighet vid förskrivning av detta läkemedel. Den största risken vid överdosering av opioider är respiratorisk depression.

Försiktighet rekommenderas vid behandling av bräckliga äldre, patienter med svårt nedsatt lungfunktion, nedsatt lever- eller njurfunktion, patienter med myxödem, hypotyroidism, Addisons sjukdom, toxisk psykos, prostata hypertrofi, adrenokortikal insufficiens, alkoholism, delirium tremens, gallvägssjukdom, gallblåsa eller ureteral spasm, pankreatit, inflammatorisk tarmsjukdom, hypotension, hypovolemi, huvudskada (beroende på risk för ökat intrakraniellt tryck) eller patienter som intar MAO-hämmare.

Risk vid samtidig användning av sedativa läkemedel, såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel:

Samtidig användning av Oxycodone Orion och sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel kan resultera i sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker ska samtidig förskrivning av dessa sedativa läkemedel reserveras för patienter för vilka alternativa behandlingar inte är möjliga.

Om det beslutas att förskriva Oxycodone Orion samtidigt med sedativa läkemedel ska lägsta effektiva dos användas och behandlingstid ska vara så kort som möjligt.

Patienterna ska följas noga för tecken och symptom på andningsdepression och sedering. I detta avseende är det starkt rekommenderat att informera patienter och deras vårdgivare att vara medvetna om dessa symptom (se avsnitt 4.5).

Oxikodon bör, liksom alla andra opioider, användas med försiktighet efter bukkirurgi då opioider försämrar motiliteten hos tarmen och bör inte sättas in innan läkaren har förvässat sig om att normal tarmfunktion föreligger. Skulle tarmvred misstänkas under användning av Oxycodone Orion 10 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning skall behandlingen omedelbart upphöra.

Oxikodon skall inte användas vid idiopatiska eller psykopatologiska smärttillstånd.

Oxycodone Orion kan hämma hostreflexen.

Patienten kan utveckla tolerans mot läkemedlet med kronisk användning och kräver progressivt högre doser för att upprätthålla smärtkontroll. Långvarig användning av denna produkt kan leda till fysiskt beroende och abstinenssymtom kan uppstå vid abrupt avbrytande av behandling. När en patient inte längre kräver behandling med oxikodon, kan det vara lämpligt att trappa ner dosen gradvis för att förhindra abstinenssymtom. Abstinenssymtom kan inkludera gäspningar, mydriasis, tårflöde, rinorré, tremor, hyperhidros, ångest, agitation, konvulsioner och sömnlöshet

Abrupt utsättning av behandlingen kan orsaka abstinenssymtom såsom rastlöshet, rinnande ögon och näsa, svettningar och sömnstörningar inom 24 timmar. Symptomen kan förvärras under de följande tre dagarna.

Som med alla opioider kan utvecklingen av tolerans mot Oxycodone Orion inte uteslutas. I praktiken har det visat sig att utvecklingen av tolerans sällan är ett problem vid behandling av svår smärta.

Hyperalgesi som inte svarar på ytterligare dosökning av oxikodon förekommer sällan, speciellt inte vid höga doser. En reduktion av dosen eller byte till en alternativ opioid kan vara nödvändig.

Oxycodone Orion har en missbruksprofil som motsvarar andra starka opioider. Som för andra opioider kan Oxycodone Orion missbrukas av människor med dolda eller kända missbruksproblem. Läkemedlet bör därför användas med särskild försiktighet till patienter med en historia av alkohol eller drogmissbruk.

Missbruk av orala beredningsformer för parenteral administrering förväntas orsaka allvarliga och potentiellt dödliga biverkningar.

Samtidig användning av alkohol och Oxycodone Orion kan förstärka de oönskade effekterna av Oxycodone Orion och därför skall samtidig användning undvikas.

Opioider som oxikodonhydroklorid kan påverka hypotalamus-hypofys-binjurebark- eller gonadaxeln. Vissa förändringar som kan observeras omfattar en ökning av serumprolaktin samt en minskning av plasmakortisol och testosteron. Kliniska symptom kan uppkomma till följd av dessa hormonförändringar.

Oxycodone Orion skall användas med försiktighet före och under operation samt de första 12–24 timmarna postoperativt.

Oxikodon Orion innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, det vill säga är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Andra aktiva substanser som har en effekt på CNS (t.ex. andra opioider, lugnande medel, hypnotika, antidepressiva, sedativa, fentiaziner och neuroleptika) ökar den CNS-dämpande effekten av oxikodon.

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

Sedativa läkemedel, såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel:

Samtidig användning av opioider och sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och död på grund av den additiva CNS depressiva effekten. Vid samtidig användning ska dos och behandlingstid begränsas (se avsnitt 4.4).

Alkohol kan förstärka de farmakodynamiska effekterna av Oxycodone Orion, därför bör samtidig användning undvikas.

Antikolinergika (t.ex. neuroleptika, antihistaminer, antiemetika, antiparkinsonläkemedel) kan förstärka den antikolinerga effekten av oxikodon (så som förstoppning, muntorrhet eller miktionsproblem).

Det är känt att MAO-hämmare kan interagera med narkotisk analgetika och framkallar CNS-excitation eller depression med hyper- eller hypotensiv kris.

Oxycodone Orion ska användas med försiktighet om patienten använder eller har använt monoaminoxidas (MAO)-hämmare under de senaste två veckorna (se avsnitt 4.4).

Oxikodon metaboliseras huvudsakligen av CYP3A4, med ett bidrag från CYP2D6. Verksamheten i dessa metaboliska vägar kan inhiberas eller induceras av olika samtidigt givna läkemedel eller kost.

CYP3A4- inhibitorer som makrolidantibiotika (ex. klaritromycin, erytromycin och telitromycin), azolbaserade antisvampmedel (ketokonazol, vorikonazol, itraconazol och posakonazol), proteasinhistorer (boceprevir, ritonavir, indinavir, nelfinavir och saquinavir), cimetidin och grapefruktjuice kan minska clearance för oxikodon vilket kan öka plasmakoncentrationen av oxikodon och därför bör oxikodondosen justeras.

Några specifika exempel ges nedan;

- Itraconazol en potent CYP3A4 hämmare som gavs i dosen 200 mg oralt i fem dagar ökade AUC för oralt oxikodon. I genomsnitt var AUC 2,4 gånger högre (range 1,5–3,4).
- Vorikonazol en CYP3A4 inhibitor som gavs i en dos om 200 mg x 2 i fyra dagar (400 mg gavs som de första två doserna) ökade AUC av oralt oxikodon. I genomsnitt var AUC 3,6 ggr högre (range 2,7–5,6)
- Telitromycin en CYP3A4 inhibitor gavs 800 mg oralt i 4 dagar, ökade AUC av oralt oxikodon I genomsnitt var oxikodon 1,8 ggr högre (range 1,3–2,3).
- Grapefruktsjuice en CYP3A4 inhibitor som gavs 200 ml x 3 ggr i fem dagar ökade AUC av oralt oxikodon. I genomsnitt var AUC 1,7 ggr högre (range 1,1–2,1).

CYP3A4 inducerare som rifampicin, karbamazepin, fenytoin och Johannesört kan öka metabolismen av oxikodon och öka clearance av oxikodon vilket leder till en minskningen av plasmakoncentrationen. Dosen av oxikodon måste justeras i motsvarande grad.

Några specifika exempel ges nedan;

- Johannesört en CYP3A4 inducerare som gavs i en dos om 300 mg 3 ggr dagligen i femton dagar minskade oralt AUC för oxikodon. I genomsnitt var minskningen av AUC 50 % (range 37-57%).
- Rifampicin en CYP3A4 inducerare som gavs i dosen 600 mg en gång om dagen i sju dagar minskade AUC av oralt oxikodon. I genomsnitt var minskningen 86 %.

Läkemedel som hämmar CYP2D6 aktiviteten som paroxetin samt kinidin kan ge en minskad clearance av oxikodon vilket kan leda till ökade plasmakoncentrationer av oxikodon.

Kliniskt relevanta förändringar i International Normalized Ratio (INR) i båda riktningarna har observerats hos individer om kumarin-antikoagulantia används samtidigt med oxikodon.

Det finns inga studier som undersöker effekten av oxikodon på CYP-katalyserad metabolism av andra läkemedel.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Användning av detta läkemedel ska undvikas så långt som möjligt hos patienter som är gravida eller ammande.

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användning av oxikodon hos gravida kvinnor. Oxikodon passerar moderkakan. Utsättningsymtom kan förekomma hos nyfödda barn till mödrar som behandlas med oxikodon. Spädbarn vars mödrar har fått opioider under de sista 3 till 4 veckor före förlossningen bör övervakas för andningsdepression. Djurstudier med oxikodon har inte visat på några teratogena eller embryotoxiska effekter. Oxikodon skall endast användas under graviditet om nyttan uppväger de möjliga riskerna för fostret eller det nyfödda barnet.

Amning

Oxikodon kan utsöndras i bröstmjolk och kan leda till andningsdepression hos det nyfödda barnet. Oxikodon ska inte användas under amning.

Fertilitet

Det finns inga tillgängliga data på fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Oxycodone Orion har effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Det försvagar patientens reaktioner framför allt i början av behandlingen och när dosen ökas.

4.8 Biverkningar

De vanligaste biverkningarna är förstoppning och illamående, som båda förekommer i 25–30 % av patienterna, om oxikodon ges oralt. Om illamående eller kräkningar är besvärliga, kan oxikodon kombineras med antiemetika. Som vid användning av andra starka opioider kommer patienter troligen drabbas av förstoppning, som kan behandlas med lämpligt laxermedel. Om biverkningar blir långvariga under användningen av opioider, måste patienten undersökas för att utesluta andra orsaker.

Biverkningar som orsakas av rena opioidagonister (exklusive förstoppning) avtar normalt när behandlingen fortsätter. Compliance kan förbättras genom att förutsäga biverkningar och ge adekvat behandling. Som för andra opioider är den allvarligaste biverkningen andningsdepression (se avsnitt 4.9). Den förekommer oftast hos äldre och svaga patienter, och hos patienter som inte tål opioider.

Beroende och tolerans orsakar vanligen inte problem, när produkten används vid behandling av svår smärta.

Följande biverkningar är möjliga. Inom varje frekvensgrupp är biverkningarna presenterade i fallande allvarlighetsgrad.

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$ till $<1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $<1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $<1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($<1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Immunsystemet			Överkänslighet	Allergisk reaktion, anafylaktoid reaktion, anafylaktisk reaktion		
Metabolism och		Minskad	Dehydrering			

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
nutrition		aptit				
Psykiska störningar		Ångest, förvirring, nervositet, depression, onormala tanke-störningar, insomnia	Agitation, hallucinationer, minnesförlust, affektabilitet, eufori, läkemedelsberoende (se avsnitt 4.4)			Aggression
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel, sommolens, Huvudvärk	Tremor	Kramper, ofrivilliga muskelsamman-dragningar, hypertension, hypoestesi, parestesi, talsvårigheter, synkope, svindel			Hyper-algesi
Ögon			Synförsämring, mios			
Hjärta			Palpitationer vid abstinens-symtom			
Blodkär		Ortostatisk hypotension	Vasodilatation, hypotension			
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Dyspné	Andnings-depression, bronkospasm			
Mag-tarmkanalen	Förstopning, illamående, kräkningar,	Buksmärta, anorexi, diarré, dyspepsi, muntorrhet	Förändrat smaksinne, gastro-intestinala besvär, gasbildning, dysfagi, ileus, uppstötningar			Tandkaries
Lever och gallvägar			Gallstensanfall, ökning av leverenzymmer			Kolestas
Hud och subkutan vävnad	Pruritus	Utslag, hyperhidros	Urtikaria, torr hud			
Njurar och urinvägar			Anuri, urinrörsspasm, urinretention			
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Amenorré, minskad libido, impotens			
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället		Ödem, matthet, svettningar, frossa, asteniska symptom	Perifert ödem, törst, abstinens-symptom, sjukdomskänsla, tolerans-utveckling			Neonatalt abstinens-syndrom

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. Hälsa- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Akut överdosering med oxikodon kan visa sig genom andningsdepression, somnolens som utvecklas till stupor eller koma, hypotoni, mios, bradykardi, hypotension och död.

Behandling av överdosering

Primär uppmärksamhet bör ägnas åt att säkerställa fria luftvägar och att upprätta assisterad eller kontrollerad ventilation för patienten. Ventilation och cirkulation bör upprätthållas och assisteras.

I svåra fall bör man överväga att administrera 0,8 mg naloxon intravenöst. Dosen upprepas med 2–3 minuters intervall. En infusion med 2 mg naloxon i 500 ml koksaltlösning eller 50 mg/ml (5 %) glukos (0,004 mg/ml) kan också ges till patienten.

Infusionshastigheten bör vara i relation med tidigare administrerade bolusdoser och den bör bestämmas enligt patientens respons.

Graden av påverkan för naloxon är 1–2 minuter vid intravenös administrering, 2–5 minuter när det ges subkutant eller intramuskulärt. Verkningstiden är beroende av dos och administreringssätt, och är längre efter intramuskulär än intravenös administrering. Hos vuxna rapporteras $T_{1/2}$ till 60–90 minuter.

Eftersom verkningstiden för naloxon är relativt kort, måste patienten övervakas noggrant, tills spontan andning är tillförlitligt återupprättad. Efter detta rekommenderas det att fortsätta att övervaka i 24–48 timmar på grund av eventuella återfall.

I händelse av en mindre överdos administreras 0,2 mg naloxon intravenöst följt av 0,1 mg som ges en gång varannan minut om det behövs.

Naloxon ska inte administreras om patienten inte har någon kliniskt signifikant andningsdepression eller cirkulationsdepression orsakad av en överdos av oxikodon.

Naloxon ska ges med försiktighet till personer som är kända eller misstänks vara fysiskt beroende av oxikodon. I sådana fall kan ett abrupt eller fullständigt upphävande av opioida effekter framkalla smärta och akut abstinens.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Naturliga opiumalkaloider, ATC-kod: N02AA05

Oxikodon är en full opioidagonist utan antagonistiska egenskaper. Uppenbarligen förmedlas effekten av oxikodon huvudsakligen via μ -opiodreceptorer, men den aktiva substansen har också visat sig ha affinitet till delta- och kamma-opiodreceptorer. Oxikodon har liknande verkan som morfin.

Den terapeutiska effekten är främst analgetisk, ångestdämpande, hostdämpande och sedativ.

Opioider kan påverka hypotalamus-hypofys-binjure axeln eller hypotalamus-hypofys-gonad-axeln. Möjliga förändringar inkluderar en ökning i serumprolaktin och minskning av plasmakortisol och testosteron. Dessa förändringar i hormonbalansen kan ge kliniska symtom.

In vitro och djurstudier indikerar olika effekterna av naturliga opioider, såsom morfin, på delar av immunförsvaret. Den kliniska betydelsen av dessa fynd är okänd. Om oxikodon, en semisyntetiskt opioid, har immunologiska effekter liknande morfin är okänd.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiska studier på friska försökspersoner har visat en ekvivalent tillgänglighet av oxikodon från Oxycodone Orion injektions-/infusionsvätska när det administreras intravenöst eller subkutant som en bolusdos, eller som kontinuerlig infusion över 8 timmar.

Distribution

Efter absorption distribueras oxikodon i hela kroppen. Ca 45 % är bundet till plasmaprotein och eliminationshalveringstiden för oxikodon är ca 3 timmar. Den skenbara distributionsvolymen för oxikodon är $2,5 \pm 0,8$ l/kg efter intravenös administrering.

Oxikodon penetrerar moderkakan och kan hittas i bröstmjolk.

Metabolism

Oxikodon metaboliseras i levern till noroxikodon genom N-demetylering och oxymorfon genom O-demetylering. Noroxikodon metaboliseras vidare till noroximorfon, via glukuronidering. Noroxikodon och noroximorfon bildas huvudsakligen via CYP3A4 och oximorfon via CYP2D6. Det har visats, att 45 ± 21 % av oxikondosen utsöndras till urinen i form av metaboliter som bildas via CYP3A4 genom N-demetylering medan 11 ± 6 % av dosen metaboliseras via CYP2D6 genom O-demetylering. *In vitro* interaktionsstudier av noroximorfon, där mänskliga levermikrosomer användes, visade inte att substansen märkbart hämmar aktiviteten av CYP2D6-eller CYP3A4. Detta tyder på att noroximorfon sannolikt inte kommer att påverka metabolismen av andra läkemedel som metaboliseras via CYP2D6 eller CYP3A4. Noroximorfon har visat sig binda till μ -opioidreceptorer. Oxymorfon har visat sig vara aktiv, men den analgetiska effekten av metaboliterna anses vara utan klinisk betydelse.

Eliminering

Oxikodon och dess metaboliter utsöndras både i urin och i avföring.

Plasmakoncentrationen av oxikodon påverkas endast minimalt av ålder. Den är 15 % högre hos äldre (> 65 år) jämfört med yngre personer.

Kvinnliga försökspersoner har i genomsnitt plasmakoncentrationer av oxikodon som är upp till 25 % högre än hos män då det justerats för kroppsvikten.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Liksom andra opioider har oxikodon visat sig vara genotoxiskt i vissa *in vitro*-studier (till exempel i muslymfomstudien). Det har inte fastställts ha genotoxisk effekt i mutagenicitetsstudier på bakterier eller i *in vivo* mikrokärnstudier på möss.

Det finns otillräckliga uppgifter om egenskaperna hos reproduktionstoxicitet av oxikodon och det finns inga uppgifter om fertilitet och postnatale effekter efter intrauterin exponering. Långtidsstudier med avseende på carcinogenicitet har inte utförts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Citronsyramonohydrat
Natriumcitrat
Natriumklorid
Saltsyra (för pH-justering)

Natriumhydroxid (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Om Oxycodone Orion ges samtidigt med cyklizin, och om koncentrationen av cyklizin i den blandade kombinationsprodukten är över 3 mg/ml, är lösning instabil och det kan bildas utfällning. Kombinationslösning ska inte spädas med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid på grund av att lösningen blir instabil och kan fällas ut.

Proklorperazin är kemiskt inkompatibelt med Oxycodone Orion injektions-/infusionsvätska.

6.3 Hållbarhet

1 ml, 2 ml: 3 år.

10 ml: 2 år.

Används omedelbart efter öppning. Oanvänd öppnad produkt skall kasseras.

Ur mikrobiologisk synpunkt, skall produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är tillämplig förvaringstid och förvaringsvillkor på användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

1 ml vätska i 2 ml glasampull med två gula ringar, 2 ml glasampull med två färgade ringar där övre ringen är brun och nedre är gul eller 10 ml i glasampull med två färgade ringar där övre ringen är mörkblå och nedre är gul. Ampullerna är förpackade i en pappkartong om 5 ampuller.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Vid behov, späd med 9 mg/ml (0,9 %) koksaltlösning eller 50 mg/ml (5 %) glukos eller vatten för injektionsvätskor.

Om Oxycodone Orion injektions-/infusionsvätska samadministreras med cyklizin, ska den blandade lösningen spädas med vatten för injektionsvätskor. 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning får inte användas. Om koncentrationen av cyklizin i den blandade lösningen är under 3 mg/ml, är blandningen fysikaliskt och kemiskt stabil i 24 timmar vid rumstemperatur. Om koncentrationen av cyklizin i blandningen är över 3 mg/ml är lösning instabil och kan fällas ut.

Oxycodone Orion injektions-/infusionsvätska, utspädd eller utspädd med 9 mg/ml (0,9 %) koksaltlösning, 50 mg/ml (5 %) glukos eller vatten för injektionsvätskor är fysikaliskt och kemiskt stabil i upp till 24 timmar vid rumstemperatur vid kontakt med polypropen eller polykarbonatsprutor, polyeten eller PVC-slangar och PVC, EVA, polyolefin/polyamid, låg-densitet-polyeten och polypropen infusionspåsar.

Injektionen/infusionen, utspädd eller utspädd, behöver inte skyddas från ljus, om den används med lösningen för infusion och den kombination av utrustning som använts i dessa studier.

Olämplig hantering av utspädd lösning efter öppnandet av den ursprungliga ampullen, eller av den utspädda lösningen kan äventyra sterilitet av produkten.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

29117

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 7.11.2011

Datum för den senaste förnyelsen: 12.9.2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

24.8.2020