

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml sisältää 10 mg oksikodonihydrokloridia, joka vastaa 9 mg:aa oksikodonia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, liuos (injektio/infuusio).

Kirkas ja väritön neste, pH 4,0 - 6,0.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Oxycodone Substipharm on tarkoitettu keskivaikean tai vaikean kivun lievittämiseen aikuisille potilaille, joilla on syöpä tai leikkauksenjälkeistä kipua. Vaikean kivun lievittämiseen, kun voimakas opioidi on tarpeen.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Yli 18-vuotiaat aikuiset

Opioidien annos määräytyy yksilöllisesti, koska potilaiden välillä on suuria eroja farmakokinetiikassa, kivun voimakkuudessa, kivun vaikeusasteessa, mahdollisessa toleranssissa ja iän suhteen.

Suosittelut aloitusannokset ovat seuraavat:

Laskimoon (i.v.) (bolus): Laimennetaan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteeseen, 50 mg/ml (5 %) glukoosi-injektionesteeseen tai injektionesteisiin käytettävään veteen. 1-10 mg:n bolusannos annetaan hitaasti 1-2 minuutin aikana potilaille, jotka eivät ole aiemmin saaneet opioidihoitoa.

Annoksia ei pidä antaa useammin kuin joka 4. tunti.

Laskimoon (i.v.) (infuusio): Laimennetaan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteeseen, 50 mg/ml (5 %) glukoosi-injektionesteeseen tai injektionesteisiin käytettävään veteen. Potilaille, jotka eivät ole aiemmin saaneet opioidihoitoa, suositellaan aloitusannokseksi 2 mg/tunti.

Laskimoon (PCA): Laimennetaan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteeseen, 50 mg/ml (5 %) glukoosi-injektionesteeseen tai injektionesteisiin käytettävään veteen. Annettaessa 0,03 mg/kg bolusannoksia lyhyin mahdollinen lukitus aika on 5 minuuttia potilailla, jotka eivät ole aiemmin saaneet opioidihoitoa.

Ihon alle (s.c.) (bolus): Käytä 10 mg/ml pitoisuutta. Tarvittaessa laimennetaan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteeseen, 50 mg/ml (5 %) glukoosi-injektionesteeseen tai injektioneisiin käytettävään veteen. Potilaille, jotka eivät ole aiemmin saaneet opioidihoitoa, suositellaan aloitusannosta, jonka suuruus on 5 mg ja joka toistetaan tarvittaessa 4 tunnin välein.

Ihon alle (infuusio): Tarvittaessa laimennetaan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteeseen, 50 mg/ml (5 %) glukoosi-injektionesteeseen tai injektioneisiin käytettävään veteen. Potilaille, jotka eivät ole aiemmin saaneet opioidihoitoa, suositellaan 7,5 mg/vrk aloitusannosta, jota titrataan asteittain oireiden hallinnan saavuttamiseksi. Suun kautta annetusta oksikodonihoidosta tähän hoitoon siirtyville syöpäpotilaille voidaan joutua antamaan paljon suurempia annoksia.

Opioideihin liittyvien haittavaikutusten hoitoon on kiinnitettävä erityistä huomiota.

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

Potilaan lääkityksen vaihtaminen suun kautta annettavan ja parenteraalisen oksikodonin välillä:
Annos lasketaan seuraavan kaavan perusteella: 2 mg suun kautta otettavaa oksikodonia vastaa 1 mg:aa parenteraalista oksikodonia. On muistettava, että tämä on vain ohje tarvittavan annoksen määrittämiseksi. Potilaskohtaisen vaihtelun vuoksi sopiva annos on aina määritettävä huolella titraamalla ja tapauskohtaisesti.

Potilaan lääkityksen vaihtaminen parenteraalisen morfiinin ja oksikodonin välillä:
Annos lasketaan seuraavan kaavan perusteella: 1 mg parenteraalista morfiinia vastaa 1 mg:aa parenteraalista oksikodonia. On muistettava, että tämä on vain ohje tarvittavan annoksen määrittämiseksi. Potilaskohtaisen vaihtelun vuoksi sopiva annos on aina määritettävä huolella titraamalla ja tapauskohtaisesti.

Hoidon kesto:

Oksikodonihoito ei pidä jatkaa pidempään kuin on välttämätöntä.

Hoidon lopettaminen:

Kun oksikodonihoito ei enää ole tarpeen, annosta voi olla järkevää pienentää vähitellen vieroitusoireiden välttämiseksi.

Iäkkäät:

Iäkkäitä potilaita on hoidettava varoen. Oksikodonin pitoisuus plasmassa vaikuttaa olevan iäkkäillä potilailla suurempi kuin nuoremmilla. Pienin annos on annettava huolellisesti titrattuna kivun hallinnan saavuttamiseksi.

Maksan ja munuaisten vajaatoiminta

Oksikodonin pitoisuus plasmassa on suurempi maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla kuin potilailla, joiden maksa ja munuaiset toimivat normaalisti. Näiden potilaiden aloitusannosta määrättäessä on noudatettava konservatiivista käytäntöä. Suositellusta aikuisten aloitusannoksesta annetaan 50 % (esimerkiksi 10 mg:n kokonaisvuorokausiannos suun kautta potilaille, jotka eivät ole aiemmin saaneet opioideja), annos titrataan riittävän kivunhallinnan saavuttamiseksi kunkin potilaan kliinisen tilanteen mukaan (ks. kohta 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat:

Tietoa oksikodoni injektoiden käytöstä alle 18-vuotiaille potilaille ei ole.

Käyttö ei-malignissa kivussa:

Opioidit eivät sovi ensilinjan hoidoksi krooniseen ei-maligniin kipuun eikä niitä suositella ainoaksi hoitomuodoksi. Voimakkaiden opioidien on osoitettu lievittävän kroonista kipua muun muassa

potilailla, joilla on kroonista nivelrikkokipua ja nikamavälilevyjen sairaus. Tarve hoidon jatkamiseen ei-malignin kivun hoidossa on arvioitava säännöllisin väliajoin.

Antotapa

Ihon alle.

Laskimoon.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille opioideille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Oksikodonia ei pidä käyttää tilanteissa, joissa opioidit ovat vasta-aiheisia:

- vaikea hengityslama ja hypoksia
- paralyttinen ileus
- vaikea keuhkohtaumatauti
- cor pulmonale
- vaikea keuhkoastma.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Merkittävin liian suuriin opioidiannoksiin liittyvä riski on hengityslama. Varovaisuutta on noudatettava, kun oksikodonia annetaan heikkokuntoisille iäkkäille potilaille, potilaille, joilla on vaikea keuhkojen vajaatoiminta, maksan tai munuaisten vajaatoiminta, myksedeema, hypotyreeosi, Addisonin tauti, toksinen psykoosi, eturauhasen liikakasvu, lisämunuaiskuoren vajaatoiminta, alkoholismi, delirium tremens, sappiteiden sairaus, haimatulehdus, tulehduksellinen suolistosairaus, hypotensio, hypovolemia, kohonnut aivopaine tai päävamma (aivopaineen kohoamisriskin vuoksi) tai potilaille, jotka käyttävät bentsodiatsepiineja, muita keskushermostoa lamaavia aineita (mukaan lukien alkoholi) tai MAO-estäjiä.

Bentsodiatsepiinien ja opioidien samanaikainen käyttö saattaa aiheuttaa sedaatiota, hengityslamaa, koomaa ja kuoleman. Näiden riskien vuoksi tällaisia sedatiivisia lääkkeitä (esimerkiksi bentsodiatsepiinit tai vastaavat lääkkeet) ei pidä määrätä samanaikaisesti opioidien kanssa muille kuin sellaisille potilaille, joille muut hoitovaihtoehdot eivät ole mahdollisia.

Jos bentsodiatsepiiniä ja opioideja määrätään samanaikaisesti opioidien kanssa, on käytettävä pienintä mahdollista tehoavaa annosta, ja hoidon on oltava kestoaltaan mahdollisimman lyhyt (ks. myös yleiset annostusohjeet kohdasta 4.2). Potilaita on seurattava tarkoin hengityslaman ja sedaation merkkien ja oireiden varalta. Näissä tapauksissa on erittäin suositeltavaa neuvoa potilasta ja hänen läheisiään tarkkailemaan näitä oireita (ks. kohta 4.5).

Oksikodoni-injektiota ei pidä antaa, jos paralyttisen ileuksen esiintyminen on mahdollinen. Jos paralyttista ileusta epäillään tai jos se ilmenee oksikodonin käytön aikana, injektion antaminen on keskeytettävä välittömästi.

Oksikodoni-injektiota on käytettävä varoen preoperatiivisesti, leikkauksen aikana sekä ensimmäisten 12-24 tunnin aikana leikkauksen jälkeen.

Kuten kaikkia opioideja, myös oksikodonivalmisteita on käytettävä varoen vatsan alueen leikkausten jälkeen, sillä opioidien tiedetään heikentävän suoliston motiliteettiä. Siksi niitä ei saa käyttää ennen kuin lääkäri on varmistanut, että suolen toiminta on normaalia.

Soveltuville potilaille, joilla on kroonista ei-malignia kipua, opioideja tulisi käyttää osana laajempaa hoito-ohjelmaa, johon kuuluu myös muita lääkkeitä ja hoitomuotoja. Kun harkitaan hoidon määräämistä potilaille, jolla on kroonista ei-malignia kipua, ratkaisevaa on potilaan mahdollinen aiempi riippuvuus tai huumausaineiden väärinkäyttö.

Jos opioidihoidon katsotaan soveltuvan, hoidossa ei ensisijaisesti tavoitella mahdollisimman pientä opioidiannosta vaan sellaista annosta, joka lievittää kipua riittävästi ja jonka haittavaikutukset ovat mahdollisimman pienet. Jotta annosmuutosten teko on mahdollista, lääkärin on pidettävä yhteyttä potilaaseen riittävän usein. On erittäin suositeltavaa, että lääkäri määrittelee hoidossa tavoiteltavat tulokset kivunhallintasuositusten mukaan. Lääkäri ja potilas voivat sitten sopia, että hoito keskeytetään, mikäli näitä tavoitteita ei saavuteta.

Pitkäaikaisessa käytössä saattaa kehittyä opioiditoleranssi, jolloin kivunlievityksessä tarvitaan jatkuvasti suurempia annoksia. Valmisteen pitkäaikainen käyttö voi johtaa fyysiseen riippuvuuteen, ja hoidon äkillinen lopettaminen voi aiheuttaa vieroitusoireita. Kun oksikodonihoito ei enää ole tarpeen, annosta voi olla järkevää pienentää vähitellen vieroitusoireiden välttämiseksi. Vieroitusoireita voivat olla jotkin tai kaikki seuraavista: levottomuus, kyynelvuoto, voimakas nuha, haukottelu, hikoilu, vilunväristykset, lihaskipu, mustuaisten laajeneminen ja sydämentykytys. Muitakin oireita voi ilmetä, mm. ärtyisyys, ahdistuneisuus, selkäkipu, nivelkipu, heikkous, vatsan kouristukset, unettomuus, pahoinvointi, ruokahaluttomuus, oksentelu, ripuli tai kohonnut verenpaine, hengitystiheys tai sydämen syke.

Etenkin suuria annoksia käytettäessä voi esiintyä hyperalgesiaa, johon ei saada vastetta oksikodoniannoksia suurentamalla. Tällöin voidaan joutua pienentämään oksikodoniannosta tai vaihtamaan toiseen opioidivalmisteeseen.

Oksikodonilla on samanlainen väärinkäyttöprofiili kuin muillakin voimakkailta opioidiantagonisteilla. Henkilöt, joilla on piileviä tai ilmeisiä väärinkäyttöongelmia, saattavat hankkia ja väärinkäyttää oksikodonia. Oksikodoni, kuten muutkin opioidianalgeetit, saattaa aiheuttaa psyykkistä opioidiriippuvuutta [addiktiota]. Oksikodonia on käytettävä varoen potilaille, joilla on anamneesissa alkoholin tai huumausaineiden väärinkäyttöä.

Oksikodonista (kuten muistakin opioideista) riippuvaisten äitien vastasyntyneillä lapsilla saattaa olla syntyessään vieroitusoireita ja hengityslamaa.

Alkoholin ja oksikodoni-injektion samanaikainen käyttö saattaa lisätä oksikodoni-injektion haittavaikutuksia. Tämän vuoksi samanaikaista käyttöä on vältettävä.

Oxycodone Substipharm valmisteen kaltaiset opioidit voivat vaikuttaa hypotalamus-aivolisäkelisämunuaisakseliin tai hypotalamus-aivolisäke-sukupuolirauhasakseliin. Mahdollisia muutoksia ovat esimerkiksi seerumin prolaktiinipitoisuuden suureneminen ja plasman kortisoli- ja testosteronipitoisuuksien pieneneminen. Nämä hormonaaliset muutokset saattavat aiheuttaa kliinisesti havaittavia oireita.

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Keskushermostoa lamaavan vaikutuksen, sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman riski suurenee, jos sedatiivisia lääkkeitä (kuten bentsodiatsepiinit tai vastaavat lääkkeet) käytetään samanaikaisesti opioidien kanssa. Tämä johtuu yhteiskäytön voimistamasta keskushermostoa lamaavasta vaikutuksesta. Samanaikaisessa käytössä annosta on pienennettävä ja hoidon kestoa on lyhennettävä (ks. kohta 4.4).

Keskushermostoa lamaaviin lääkkeisiin kuuluvat muiden muassa seuraavat: rauhoittavat lääkkeet, anesteetit, unilääkkeet, masennuslääkkeet, muut sedatiivit kuin bentsodiatsepiinit, fenotiatsiinit, neuroleptit, alkoholi, muut opioidit, lihasrelaksantit ja verenpainelääkkeet.

Oksikodonin ja antikolinergien tai antikolinergisesti vaikuttavien lääkkeiden (esim. trisykliset masennuslääkkeet, antihistamiinit, psykoosilääkkeet, lihasrelaksantit, Parkinson-lääkkeet)

samanaikainen käyttö saattaa lisätä antikolinergisiä vaikutuksia. Näitä lääkkeitä käyttäville potilaille oksikodonia pitää käyttää varoen. Annosta on ehkä pienennettävä.

MAO-estäjillä tiedetään olevan yhteisvaikutuksia narkoottisten analgeettien kanssa. MAO-estäjät aiheuttavat keskushermoston kiihtyneisyyttä tai lamaa, johon liittyy hypertensiivinen tai hypotensiivinen kriisi (ks. kohta 4.4).

Alkoholi saattaa voimistaa oksikodonin farmakodynaamisia vaikutuksia. Tämän vuoksi samanaikaista käyttöä on vältettävä.

Oksikodoni metaboloituu pääasiassa CYP3A4-välitteisesti, mutta jonkin verran 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), atsolisieniläkkeet (esim. ketokonatsoli, vorikonatsoli, itrakonatsoli ja posakonatsoli), proteaasinestäjät (esim. bosepreviiri, ritonaviiri, indinaviiri ja sakinaviiri), simetidiini ja greippimehu saattavat pienentää oksikodonin puhdistumaa, mikä saattaa lisätä oksikodonin pitoisuuksia plasmassa. Tästä syystä oksikodoniannosta on ehkä muutettava.

Seuraavassa yksityiskohtaisia esimerkkejä:

- Itrakonatsoli, joka on voimakas CYP3A4-estäjä, suurensi suun kautta otetun oksikodonin AUC-arvoa, kun itrakonatsolia annettiin suun kautta 200 mg vuorokaudessa viiden päivän ajan. Keskimäärin AUC-arvo oli noin 2,4-kertainen (vaihteluväli 1,5 - 3,4).
- Vorikonatsoli, joka on CYP3A4-estäjä, suurensi suun kautta annetun oksikodonin AUC-arvoa, kun vorikonatsolia annettiin 200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa neljän päivän ajan (kaksi ensimmäistä annosta 400 mg). Keskimäärin AUC-arvo oli noin 3,6-kertainen (vaihteluväli 2,7 - 5,6).
- Telitromysiini, joka on CYP3A4-estäjä, suurensi suun kautta otetun oksikodonin AUC-arvoa, kun telitromysiiniä annettiin suun kautta 800 mg vuorokaudessa neljän päivän ajan. Keskimäärin AUC-arvo oli noin 1,8-kertainen (vaihteluväli 1,3 - 2,3).
- Greippimehu, joka on CYP3A4-estäjä, suurensi suun kautta otetun oksikodonin AUC-arvoa, kun greippimehua annettiin 200 ml kolme kertaa vuorokaudessa viiden päivän ajan. Keskimäärin AUC-arvo oli noin 1,7-kertainen (vaihteluväli 1,1 - 2,1).

CYP3A4:n toimintaa indusoivat aineet, kuten esimerkiksi rifampisiini, karbamatsepiini, fenytoiini ja mäkikuisma, voivat indusoida oksikodonin metaboliaa ja suurentaa sen puhdistumaa, mikä voi aiheuttaa oksikodonin pitoisuuksien alenemisen plasmassa. Oksikodoniannosta on ehkä muutettava.

Seuraavassa yksityiskohtaisia esimerkkejä:

- Mäkikuisma, joka on CYP3A4:n induktori, alensi suun kautta otetun oksikodonin AUC-arvoa, kun mäkikuismaa annettiin 300 mg kolme kertaa vuorokaudessa 15 vuorokauden ajan. Keskimäärin AUC-arvo oli noin 50 % pienempi (vaihteluväli 37 - 57 %).
- Rifampisiini, joka on CYP3A4:n induktori, alensi suun kautta otetun oksikodonin AUC-arvoa, kun rifampisiinia annettiin suun kautta 600 mg kerran vuorokaudessa 7 päivän ajan. Keskimäärin AUC-arvo oli noin 86 % pienempi.

CYP2D6:n toimintaa estävät lääkkeet, kuten esimerkiksi paroksetiini ja kinidiini, saattavat pienentää oksikodonin puhdistumaa, mikä saattaa johtaa oksikodonin pitoisuuden suurenemiseen plasmassa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Tämän lääkevalmisteen käyttöä on vältettävä raskauden ja imetyksen aikana.

Raskaus

On vain vähän tietoja oksikodonin käytöstä raskaana oleville naisille. Opioideja synnytystä edeltävien 3-4 viikon aikana käyttäneiden äitien lapsia on tarkkailtava hengityslaman varalta. Oksikodonihoidoa saavien äitien vastasyntyneillä lapsilla saattaa esiintyä vieroitusoireita.

Imetys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Oxycodone Substipharm -valmisteella on huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Oksikodoni saattaa aiheuttaa vaihtelevassa määrin muutoksia potilaiden reaktiokykyyn annoksesta ja yksilöllisestä herkkyydestä riippuen. Jos potilas havaitsee lääkkeen vaikuttavan reaktiokykyynsä, hänen ei pidä ajaa moottoriajoneuvoja tai käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Oksikodonin haittavaikutukset ovat puhtaille opioidiantagonisteille tyypillisiä. Toleranssia ja riippuvuutta saattaa esiintyä (ks. kohta 4.4). Ummetusta voidaan ehkäistä sopivalla laksatiivilla. Jos pahoinvointi tai oksentelu aiheuttaa ongelmia, oksikodonihoidon voidaan yhdistää jokin antiemeetti.

Haittavaikutusten arviointi perustuu seuraaviin esiintymistiheysluokkiin:

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 esiintyvyyden arviointiin).

Seuraavia haittavaikutuksia saattaa esiintyä:

Elinjärjestelmä <i>Yleisyydet</i>	Haittavaikutukset
immuunijärjestelmä	
<i>Melko harvinainen</i>	yliherkkyys
<i>Tuntematon</i>	anafylaktinen reaktio anafylaktoidinen reaktio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
<i>Yleinen</i>	ruokahalun heikentyminen
<i>Melko harvinainen</i>	kuivuminen
Psyykkiset häiriöt	
<i>Yleinen</i>	ahdistuneisuus sekavuus masennus unettomuus hermostuneisuus poikkeava ajattelu poikkeavat unet
<i>Melko harvinainen</i>	agitaatio affektibiilius euforian tunne hallusinaatiot sukupuolivietin heikkeneminen lääkeriippuvuus ajan ja paikan tajun hämärtyminen

	mielialan muutokset levottomuus dysforia
<i>Tuntematon</i>	aggressiivisuus
Hermosto	
<i>Hyvin yleinen</i>	uneliaisuus heitelhuimaus päänsärky
<i>Yleinen</i>	vapina letargia sedaatio
<i>Melko harvinainen</i>	muistinmenetykset kouristukset hypertonia hypestesia tahattomat lihassupistukset puhehäiriöt pyörtyminen parestesia makuuain häiriöt hypotonia
<i>Tuntematon</i>	hyperalgesia
Silmät	
<i>Melko harvinainen</i>	näön heikkeneminen mioosi
Kuulo- ja tasapainoelin	
<i>Melko harvinainen</i>	kiertohuimaus
Sydän	
<i>Melko harvinainen</i>	sydämentykytys (vieroitusoireiden yhteydessä) supraventrikulaarinen takykardia
Verisuonisto	
<i>Melko harvinainen</i>	vasodilaatio kasvojen punoitus
<i>Harvinainen</i>	hypotensio ortostaattinen hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
<i>Yleinen</i>	hengenahdistus bronkospasmi vähentynyt yskä
<i>Melko harvinainen</i>	hengityslama hikka
Ruuansulatuselimistö	
<i>Hyvin yleinen</i>	ummetus pahoinvointi oksentelu
<i>Yleinen</i>	vatsakipu ripuli suun kuivuminen dyspepsia

<i>Melko harvinainen</i>	nielemishäiriöt ilmavaivat röyhtäily ileus gastriitti
<i>Tuntematon</i>	hammaskaries
Maksa ja sappi	
<i>Melko harvinainen</i>	maksaentsyymiarvojen kohoaminen sappikoliikki
<i>Tuntematon</i>	kolestaasi
Iho ja ihonalainen kudος	
<i>Hyvin yleinen</i>	kutina
<i>Yleinen</i>	ihottuma runsas hikoilu
<i>Melko harvinainen</i>	kuiva iho kesivä ihotulehdus
<i>Harvinainen</i>	urtikaria
Munuaiset ja virtsatiet	
<i>Melko harvinainen</i>	virtsaumpi virtsanjohtimen spasmi
Sukupuolielimet ja rinnat	
<i>Melko harvinainen</i>	erektiohäiriöt hypogonadismi
<i>Tuntematon</i>	amenorrea
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
<i>Yleinen</i>	astenia uupumus
<i>Melko harvinainen</i>	lääkevieroitusoireet huonovointisuus turvotus perifeerinen edeema lääketoleranssi jano kuume vilunväristykset
<i>Tuntematon</i>	vastasyntyneen vieroitusoireet

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon 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

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen oireet

Akuutin oksikodoniyliannostuksen oireita voivat olla mioosi, hengityslama, uneliaisuus, joka etenee horrokseksi tai koomaksi, luustoon liittyvien lihasten heikkous, bradykardia ja hypotonia, keuhkopöhö

ja vaikeimmissa tapauksissa kuolema.

Yliannostuksen hoito

Tärkeintä on pitää hengitystiet avoimina ja tukea hengitystä avustetulla tai kontrolloidulla ventilaatiolla.

Tarvittaessa mahantyhjennys, lääkehiiltä tai laksatiiveja.

Yliannostustapauksissa voidaan antaa vastalääkkeenä naloksonia laskimoon. Määritä annos oireiden vaikeusasteen ja vasteen mukaan (yleensä 0,4 mg i.v. aikuisille ja 0,01 mg/painokilo i.v. lapsille).

Infuusiota jatketaan aiempia bolusannoksia vastaavalla nopeudella ja potilaan vasteen mukaan. Koska naloksonin vaikutusaika on melko lyhyt, potilaan tilaa on seurattava tiiviisti, kunnes potilaan spontaani hengitys on alkanut ja varmasti vakiintunut. Tämän jälkeen potilasta on suositeltavaa seurata vielä 24-48 tunnin ajan oireiden mahdollisen uusiutumisen varalta.

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

Naloksonia ei pidä antaa, jos potilaalla ei ole oksikodonyliannostuksen aiheuttamaa kliinisesti merkittävää hengityslamaa tai verenkiertovajasta.

Naloksonin käytössä on oltava varovainen, jos potilaan tiedetään tai epäillään olevan fyysisesti riippuvainen oksikodonista. Tässä tapauksessa opioidivaikutusten äkillinen tai täydellinen kumoutuminen voi aiheuttaa äkillisiä kipuja ja vieroitusoireita.

Toksisuus

Aikuisilla letaalin annoksen (kun toleranssia ei ole kehittynyt) on raportoitu olevan noin 60-100 mg suun kautta annettuna. Skopolamiini, unilääkkeet ja alkoholi voimistavat toksisia vaikutuksia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: luonnolliset opioidialkaloidit, ATC-koodi: N02A A05

Oksikodoni on opioidianaalgeetti, jolla on voimakas kipua lievittävä vaikutus. Oksikodoni on puhdas opioididiagonisti, joilla ei ole antagonisia ominaisuuksia. Sen vaikutukset ovat samankaltaisia kuin morfiinilla. Lääkkeen pääasiallinen vaikutus tapahtuu ilmeisesti myy-opioidireseptorien kautta, mutta sillä on myös osoitettu olevan affiniteetti delta- ja kappa-reseptoreihin. Suun kautta annettava oksikodoni on suun kautta annettavan morfiinin kanssa ekvipotentti suhteessa 1:2. Kipua lievittävä vaikutus johtuu kivun kokemisen osittaisesta muuttumisesta ja kipukynnyksen osittaisesta kohoamisesta. Oksikodonin kipua lievittävä vaikutus kohdistuu keskushermoston eri tasoille.

Oksikodoni estää hiilidioksidia stimuloimasta ydinjatkeen (medulla oblongata) hengityskeskusta ja saattaa aiheuttaa hengityslamaa.

Oksikodoni stimuloi dopamiinireseptoreita. Ydinjatkeen "kemoreseptorien triggeripisteissä" sijaitsevien dopamiinireseptorien stimulointi voi laukaista pahoinvoinnin ja oksentelun (ks. kohta 4.8).

Ruoansulatuselimistö

Opioidit voivat aiheuttaa Oddin sulkijalihaksen spasmeja.

Umpieritysjärjestelmä

Ks. kohta 4.4.

Muut farmakologiset vaikutukset

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

5.2 Farmakokineetiikka

Tutkimuksissa on osoitettu, että oksikodoniannos on sidoksissa plasman lääkeainepitoisuuteen ja että plasman lääkeainepitoisuus on sidoksissa tiettyihin, opioideilta odotettavissa oleviin vaikutuksiin.

Imeytyminen

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa selvisi, että Oxycodone Substipharm-injektio-/infuusionesteen (liuos) oksikodonin hyötyosuus oli täydellinen, kun sitä annettiin ihon alle joko yksittäisenä bolusannoksena tai jatkuvana 8 tunnin infuusiona.

Jakautuminen

Maksimipitoisuudet plasmassa saavutetaan 0,5 tunnin kuluttua ihon alle annetusta injektioista. Noin 45 % on sitoutunut plasman proteiineihin ja jakautumistilavuus vakaassa tilassa on 2,6 l/kg.

Biotransformaatio

Oksikodoni metaboloituu maksassa CYP3A4- ja CYP2D6-välitteisesti noroksikodoniksi, oksimorfiiniksi ja noroksimorfiiniksi, jotka taas glukuronidoituvat. Näiden metaboliittien analgeettistä vaikutusta ei pidetä kliinisesti merkittävänä.

Puhdistuma on 0,8 l/min ja puoliintumisaika on noin 3 tuntia.

Eliminaatio

45±21 % oksikodoniannoksesta erittyy virtsaan N-demetyloituina metaboliitteina (mukaan lukien noroksikodoni ja noroksimorfiini) ja 11±6 % annoksesta erittyy virtsaan O-demetyloituina metaboliitteina (mukaan lukien oksimorfiini).

Erytisyryhmät

Iällä ei ole juuri lainkaan vaikutusta oksikodonin pitoisuuksiin plasmassa; iäkkäillä ne ovat 15 % suurempia kuin nuorilla tutkimushenkilöillä.

Naisilla plasman oksikodonipitoisuudet ovat keskimäärin enintään 25 % suurempia kuin miehillä, kun painoerot on huomioitu ja korjattu.

Lievää, keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla plasman oksikodonipitoisuus oli vastaavasti 1,2-, 2,0- ja 1,9-kertainen verrattuna tutkimushenkilöihin, joiden maksan toiminta oli normaalia. AUC-arvot nousivat vastaavasti keskimäärin 1,4-, 3,2- ja 3,2-kertaisesti verrattuna tutkimushenkilöihin, joiden maksan toiminta oli normaalia. Oksikodonin eliminaation puoliintumisaika nousi vastaavasti keskimäärin 1,1-, 1,8- ja 1,8-kertaisesti verrattuna tutkimushenkilöihin, joiden maksan toiminta oli normaalia.

Lievää, keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla plasman oksikodonipitoisuus oli vastaavasti 1,1-, 1,4- ja 1,7-kertainen verrattuna tutkimushenkilöihin, joiden munuaisten toiminta oli normaalia. AUC-arvot nousivat vastaavasti keskimäärin 1,5-, 1,7- ja 2,3-kertaisesti verrattuna tutkimushenkilöihin, joiden munuaisten toiminta oli normaalia. Oksikodonin eliminaation puoliintumisaika nousi vastaavasti keskimäärin 1,5-, 1,2- ja 1,4-kertaisesti verrattuna tutkimushenkilöihin, joiden munuaisten toiminta oli normaalia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Lisääntymis- ja kehitystoksikologia

Rotilla tehdyissä tutkimuksissa oksikodoni ei vaikuttanut rottien hedelmällisyyteen eikä sikiönkehitykseen. Annettaessa kaneille emoille toksisia annoksia havaittiin kuitenkin kehityspoikkeamien annosriippuvaista lisääntymistä (suurempi määrä presakraalisia nikamia, ylimääräiset kylkiluuparit).

Tutkimuksessa, jossa selvitettiin rottien peri- ja postnataalista kehitystä, havaittiin rottien poikasten (F1-sukupolvi) painon olevan tavallista pienempi annoksilla, jotka olivat emoille toksisia. Annosten ei havaittu vaikuttavan fyysisen kehityksen eikä heijaste- tai aistikehityksen parametreihin eikä käyttäytymisen tai lisääntymisen tunnuslukuihin.

Genotoksisuus/karsinogeenisuus

Oksikodoni ei ollut mutageeninen hiirillä tehdyissä bakteeritesteissä (Ames/E. coli) eikä mikrotumakokeissa. Oksikodoni osoittaa klastogeenisiä ominaisuuksia in vitro-määrityksissä. Samanlaisia vaikutuksia ei kuitenkaan havaittu in vivo -olosuhteissa edes toksisilla annoksilla. Tulokset osoittavat riittäväällä varmuudella, että terapeuttisina annoksina annettuna oksikodoni ei aiheuta ihmisille genotoksisia riskejä.

Oksikodonin mahdollisen karsinogeenisuuden selvittämiseksi ei ole tehty eläintutkimuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

Avaamattomat ampullit: 3 vuotta.

Kesto aika avaamisen jälkeen: Tämä lääkevalmiste on käytettävä välittömästi ampullin avaamisen jälkeen.

Valmisteen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina käytön aikana 7 vuorokauden jakson ajan huoneenlämmössä (25 °C).

Mikrobiologisesti kannalta valmiste on käytettävä välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla. Kerää ampullin sisältö valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa kertakäyttöisellä välineistöllä.

Lisätietoa käsittelystä lääkevalmisteen laimennuksen jälkeen, ks. kohta 6.6.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.
Avatun tai laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohdat 6.3 ja 6.6.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskooko (pakkauskoot)

Kirkas lasinen ampulli, joka sisältää 2 ml liuosta. Pakkauskoot 1, 5 tai 25 ampullia.

Ampullien kaulassa on värilliset merkkirenkaat, jotka osoittavat annoksen vahvuuden.

Kaikkia pakkauskookoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

Oxycodone Substipharm 10 mg/ml tai 50 mg/ml laimennettuna vahvuuteen 1 mg/ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteellä, 50 mg/ml (5 %) glukoosi-injektionesteellä tai injektionesteisiin käytettävää vedellä on fysikaalisesti ja kemiallisesti stabiili ollessaan kosketuksissa polypropeenineulaan, PVC-infuusiopusseihin ja PVC-antolaitteistoon 7 vuorokauden ajan huoneenlämmössä (25 °C).

Parenteraalisesti käytettävät tuotteet: tee silmämääräinen tarkastus varmistaaksesi, ettei valmisteessa ole hiukkasia tai värimuutoksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

SUBSTIPHARM
24 Rue Erlanger
75016 PARIS
France

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

36627

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

06.10.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller 10 mg oxikodonhydroklorid motsvarande 9 mg oxikodon.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning.

Klar färglös lösning, pH 4.0 – 6.0.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Oxycodone Substipharm är indicerad för behandling av måttlig till svår smärta hos vuxna patienter med cancer eller postoperativ smärta. För behandling av svår smärta som kräver användning av stark opioid.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna över 18 år

Opioider ska dositeras individuellt på grund av stora skillnader mellan olika patienter i fråga om farmakokinetik, smärtintensitet, smärtgenes, eventuellt tolerans och ålder.

Följande initialdoser rekommenderas:

Intravenöst (Bolus): Spädes i 9 mg/ml (0.9 %) natriumklorid injektionsvätska lösning, 50 mg/ml (5 %) glukos injektionsvätska lösning eller vatten för injektionsvätskor. Administrera en bolusdos på 1 till 10 mg långsamt under 1-2 minuter till opioidnaiva patienter.

Doser bör ej ges oftare än var fjärde timme.

Intravenöst (Infusion): Spädes i 9 mg/ml (0.9 %) natriumklorid injektionsvätska lösning, 50 mg/ml (5%) glukos injektionsvätska lösning eller vatten för injektionsvätskor. En startdos på 2 mg/timme rekommenderas för opioidnaiva patienter.

Intravenöst (PCA): Spädes i 9 mg/ml (0.9 %) natriumklorid injektionsvätska lösning, 50 mg/ml (5 %) glukos injektionsvätska lösning eller vatten för injektionsvätskor. Bolusdoser på 0,03 mg/kg bör administreras med en minimum lock-out tid på 5 minuter för opioidnaiva patienter.

Subkutant (Bolus): Används med en koncentration av 10 mg/ml. Spädes i 9 mg/ml (0.9 %) natriumklorid injektionsvätska lösning, 50 mg/ml (5 %) glukos injektionsvätska lösning eller vatten

för injektionsvätskor vid behov. En startdos på 5 mg rekommenderas med upprepning var fjärde timme vid behov för opioidnaiva patienter.

Subkutan (Infusion): Spädes i 9 mg/ml (0.9 %) natriumklorid injektionsvätska lösning, 50 mg/ml (5%) glukos injektionsvätska lösning eller vatten för injektionsvätskor vid behov. En startdos på 7,5 mg/dag rekommenderas för tidigare icke opioidbehandlade patienter med gradvis titrering till symptomkontroll. Cancerpatienter som skiftas från oralt oxikodon kan vara i behov av högre doser.

Behandling av opioidrelaterade biverkningar bör särskilt uppmärksammas.

Efter att behandling inletts bör läkaren regelbundet kontrollera smärtlindring och andra opioideffekter så att dosen justeras för att uppnå effektivast möjliga smärtkontroll och för att kunna behandla biverkningar.

Byte mellan oral och parenteral oxikodonbehandling:

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

Behandlingstid:

Oxikodon bör inte användas längre än nödvändigt.

Utsättning av behandling:

När en patient inte längre behöver behandling med oxikodon, kan det vara lämpligt att trappa ner dosen gradvis för att förhindra abstinenssymptom.

Äldre:

Försiktighet ska iakttas vid oxikodonbehandling av äldre patienter. Oxikodonets plasmakoncentration förefaller högre hos äldre personer jämfört med yngre. Den lägsta dosen bör ges med noggrann titrering till smärtkontroll.

Nedsatt njurfunktion eller leverfunktion:

Plasmakoncentrationen av oxikodon är högre hos patienter med nedsatt njurfunktion eller leverfunktion jämfört med patienter med normal njurfunktion eller leverfunktion. Dosinitiering bör följa en konservativ hållning hos dessa patienter. Den rekommenderade vuxna startdosen bör minskas med 50% (till exempel en total daglig dos på 10 mg oralt till opioidnaiva patienter), och varje patient ska titreras till adekvat smärtkontroll enligt deras kliniska situation (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Pediatrisk population:

Det finns inga data om användning av oxikodoninjektioner till patienter under 18 år.

Användning i icke-malign smärta:

Opioider är inte förstahandsbehandling för kronisk icke-malign smärta, och de rekommenderas inte som den enda behandlingen. Typer av kronisk smärta som har visat sig lindras av starka opioider inbegriper kronisk osteoartritisk smärta och intervertebral skivan sjukdom. Behovet av fortsatt behandling vid icke-malign smärta bör bedömas med jämna mellanrum.

Administreringssätt

Subkutan användning.

Intravenös användning.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, andra opioider eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Oxikodon får inte användas i varje situation där opioider kontraindiceras:

- vid allvarlig andningsdepression med hypoxi
- vid paralytisk ileus
- vid allvarlig kronisk obstruktiv lungsjukdom
- vid cor pulmonale
- vid allvarlig bronkialastma.

4.4 Varningar och försiktighet

Den huvudsakliga risken med överdrivet opioidintag är andningsdepression. Försiktighet måste utövas när oxikodon administreras till försvagade äldre patienter; patienter med kraftigt nedsatt lungfunktion, patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion, patienter med myxödem, hypotyreos, Addisons sjukdom, toxisk psykos, prostataförstoring, binjurebarksinsufficiens, alkoholism, delirium tremens, sjukdomar i gallgången, pankreatit, inflammatoriska tarmsjukdomar, hypotoni, hypovolemi, ökat intrakraniellt tryck, skallskador (på grund av risk av ökat intrakraniellt tryck) eller patienter som behandlas med bensodiazepiner, andra CNS-depressiva medel (inklusive alkohol) eller MAO-hämmare.

Samtidig användning av bensodiazepiner och opioider kan resultera i sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker bör samtidig förskrivning av lugnande medel som bensodiazepiner eller besläktade läkemedel med opioider reserveras till patienter för vilka alternativa behandlingsalternativ inte är möjliga.

Om det beslutas att förskriva bensodiazepiner samtidigt med opioider ska den lägsta effektiva dosen användas och behandlingens längd ska vara så kort som möjligt (se även den allmänna dosrekommendationen i avsnitt 4.2). Patienterna ska följas noggrant för tecken och symptom på andningsdepression och sedering. I detta avseende rekommenderas starkt att informera patienterna och deras närstående att vara medvetna om dessa symptom (se avsnitt 4.5).

Oxikodon injektionsvätska ska inte användas om det finns en möjlighet att paralytisk ileus uppstår. Skulle paralytisk ileus misstänkas eller uppstå under användning av injektionsvätskan, ska behandlingen omedelbart upphöra.

Oxikodon injektionsvätska bör användas med försiktighet preoperativt, intraoperativt och inom de första 12-24 timmarna postoperativt.

Som med alla opioidpreparat, bör oxikodonprodukter användas med försiktighet efter bukkirurgi eftersom opiater är kända för att försämra intestinal motilitet och bör inte användas förrän läkaren är säker på att tarmfunktionen är normal.

För lämpliga patienter som lider av kronisk icke-malign smärta ska opioider användas som en del av ett omfattande behandlingsprogram, som innefattar andra läkemedel och behandlingsmetoder. En avgörande del av bedömningen av en patient med kronisk icke-malign smärta är patientens eventuella beroende och missbruksbakgrund.

Om opioidbehandlingen anses lämplig för patienten är det huvudsakliga syftet med behandlingen inte att minimera opioiddosen, men snarare att komma fram till en dos som ger en korrekt smärtlindring med minsta möjliga biverkningar. Täta kontakter är nödvändiga mellan läkaren och patienten så att dosen kan justeras. Det rekommenderas starkt att läkaren definierar behandlingsresultaten enligt riktlinjerna för smärtlindring. Läkaren och patienten kan då komma överens om att avbryta

behandlingen om de fastställda målen inte uppnås.

Patienten kan utveckla tolerans mot läkemedlet under långvarig administrering och kräva högre doser för att upprätthålla den önskade analgetiska effekten. En långvarig användning av detta läkemedel kan skapa beroende och abstinenssymtom kan uppträda vid ett abrupt avbrott av behandlingen. När en patient inte längre behöver behandling med oxikodon rekommenderas att nedtrappning av dosen sker gradvis för att undvika utsättningssymtom. Abstinens- eller utsättningssymptom kan vara några av eller samtliga följande: rastlöshet, tårflöde, rinnande näsa, gäspning, svettning, frossa, myalgi, mydriasis och hjärtklappning. Även andra symptom kan uppstå, som till exempel lättretlighet, ångest, ryggvärk, ledvärk, svaghet, magkramper, sömnlöshet, illamående, anorexi, kräkning, diarré, högt blodtryck, förhöjd andningsfrekvens och puls.

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

Missbruksprofilen för Oxikodon är densamma som för andra starka opioidagonister. Oxikodon kan komma att missbrukas av personer med latent eller uppenbart beroende. Det är möjligt att utveckla psykologiskt beroende (missbruk) av opioida analgetika, innefattande oxikodon. Oxikodon bör följaktligen användas särskilt försiktigt om patienten har ett tidigare eller nuvarande alkohol-, drog- eller medicinmissbruk.

Liksom med andra opioider kan spädbarn födda av opioidberoende mödrar uppvisa utsättningssymptom och kan ha andningsdepression vid födseln.

Samtidig användning av alkohol och oxikodoninjektion kan ge ökad risk för biverkningar av oxikodoninjektion; samtidig användning ska undvikas.

Opioider som Oxycodone Substipharm 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 Substipharm innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, dvs. det är huvudsakligen fritt från natrium.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig användning av sedativa läkemedel som benzodiazepiner eller därmed besläktade läkemedel med opioider ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och dödsfall på grund av den förstärkta CNS-dämpande effekten. Dosen och tiden för samtidig användning bör begränsas (se avsnitt 4.4). Läkemedel som påverkar CNS omfattar, men är inte begränsade till: lugnande medel, anestetika, hypnotika, antidepressiva, sedativa som inte är benzodiazepiner, fenotiaziner, neuroleptika, alkohol, andra opioider, muskelrelaxantia och antihypertensiva läkemedel.

Samtidig användning av oxikodon och antikolinergika eller läkemedel med antikolinergisk verkan (t.ex. tricykliska antidepressiva, antihistaminer, antipsykotika, muskelavslappande medel, antiparkinsonläkemedel) kan förstärka de antikolinerga biverkningarna. Oxikodon ska användas med försiktighet och dossänkning kan behövas hos patienter som använder dessa läkemedel.

MAO-hämmare är kända för att interagera med narkotiska analgetika. De producerar CNS-excitation eller -depression med hyper- eller hypotensiv kris (se avsnitt 4.4).

Alkohol kan förstärka de farmakodynamiska effekterna hos oxikodon, samtidig användning skall undvikas.

Oxikodon metaboliseras huvudsakligen av CYP3A4 med bidrag av CYP2D6. Aktiviteterna av dessa enzymer kan hämmas eller induceras av olika läkemedel eller kosttillskott som administreras samtidigt.

CYP3A4-hämmare, såsom makrolid antibiotika (t.ex. klaritromycin, erytromycin, och telitromycin), azol-antisvampmedel (t.ex. ketokonazol, vorikonazol, itraconazol och posakonazol), proteashämmare (t.ex. boceprevir, ritonavir, indinavir, nelfinavir och saquinavir), cimetidin och grapefruktjuice kan orsaka ett minskat clearance av oxikodon vilket skulle kunna leda till en ökning av plasmakoncentrationen av oxikodon. Därför kan en minskning av oxikodondosen vara lämplig och retitrering nödvändigt.

Några specifika exempel ges nedan:

- Efter fem dagars oral administrering av 200 mg Itraconazol, en potent CYP3A4 hämmare, en gång dagligen, ökade AUC för oralt oxikodon. I medeltal var AUC ungefär 2,4 gånger högre (i intervallet 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 (i intervallet 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 (i intervallet 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 (i intervallet 1,1 – 2,1).

CYP3A4 inducerare, såsom rifampicin, karbamazepin, fenytoin och johannesört kan inducera metabolismen av oxikodon och orsaka ett ökat clearance av läkemedlet, vilket leder till en minskning av oxikodonets plasmakoncentration. Därför kan oxikodondosen behöva justeras i enlighet därmed.

Några specifika exempel ges nedan:

- Efter femton dagars administrering med johannesört 300 mg, en CYP3A4 inducerare, tre gånger dagligen, minskade AUC för oralt oxikodon. I medeltal var AUC ungefär 50% lägre (i intervallet 37-57%).
- Efter sju dagars administrering med Rifampicin 600 mg, en CYP3A4 inducerare, en gång dagligen minskade AUC för oralt oxikodon. I medeltal var AUC ungefär 86% lägre.

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

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

Graviditet

Erfarenhet av behandling under graviditet är begränsad. Nyfödda barn till mödrar som har fått opioider under de senaste 3 till 4 veckorna före förlossning bör kontrolleras med avseende på andningsdepression. Abstinenssymtom kan observeras hos nyfödda barn till mödrar som behandlas med oxikodon.

Amning

Oxikodon kan passera över i bröstmjolk och kan framkalla andningsdepression hos det nyfödda barnet. Oxikodon bör därför inte användas under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Oxycodone Substipharm har betydande effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Oxikodon kan försämra patienternas reaktionsförmåga i olika utsträckning, beroende på dosen och individuell mottaglighet. Därför bör patienter inte framföra fordon eller använda maskiner om de påverkas.

4.8 Biverkningar

Biverkningar är typiska för rena opioidagonister. Tolerans och beroende kan förekomma (se avsnitt 4.4). Förstoppning kan behandlas på lämpligt sätt med laxermedel. Om illamående eller kräkningar blir besvärande kan oxikodon kombineras med antiemetika.

Följande frekvenser utgör grunden för bedömningen av biverkningar:

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).

Följande biverkningar kan förekomma:

System organ klass <i>Frekvenser</i>	Biverkningar
Immunsystemet	
<i>Mindre vanliga</i>	överkänslighet
<i>Ingen känd frekvens</i>	anafylaktisk reaktion anafylaktoid reaktion
Metabolism och nutrition	
<i>Vanliga</i>	minskad aptit
<i>Mindre vanliga</i>	uttorkning
Psykiska störningar	
<i>Vanliga</i>	ångest förvirring depression sömlöshet nervositet onormalt tänkande onormala drömmar
<i>Mindre vanliga</i>	agitation påverkad labilitet eufori hallucinationer minskad libido läkemedelsberoende desorientering humörsvängningar rastlöshet dysfori
<i>Ingen känd frekvens</i>	aggression
Nervsystemet	
<i>Mycket vanliga</i>	somnolens yrsel huvudvärk
<i>Vanliga</i>	tremor letargi sederig

<i>Mindre vanliga</i>	amnesi konvulsion hypertoni hypoestesi ofrivilliga muskelkontraktioner talstörningar synkope parestesier dysgeusi hypotoni
<i>Ingen känd frekvens</i>	hyperalgesi
Ögon	
<i>Mindre vanliga</i>	synrubbningar mios
Öron och balansorgan	
<i>Mindre vanliga</i>	vertigo
Hjärtat	
<i>Mindre vanliga</i>	palpitationer (i samband med abstinens) supraventrikulär takykardi
Blodkärl	
<i>Mindre vanliga</i>	vasodilatation ansiktsrodnad
<i>Sällsynta</i>	hypotension ortostatisk hypotension
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
<i>Vanliga</i>	dyspné bronkialsjasm dämpad hostreflex
<i>Mindre vanliga</i>	andningsdepression hicka
Magtarmkanalen	
<i>Mycket vanliga</i>	förstoppning illamående kräkning
<i>Vanliga</i>	buksmärtor diarré muntorrhet dyspepsi
<i>Mindre vanliga</i>	dysfagi flatulens eruktation ileus gastrit
<i>Ingen känd frekvens</i>	tandkaries
Lever- och gallvägar	
<i>Mindre vanliga</i>	förhöjda leverenzymmer gallkolik
<i>Ingen känd frekvens</i>	cholestasis
Hud och subkutan vävnad	
<i>Mycket vanliga</i>	pruritus
<i>Vanliga</i>	utslag hyperhidros

<i>Mindre vanliga</i>	torr hud exfoliativ dermatit
<i>Sällsynta</i>	urtikaria
Njur- och urinvägsstörningar	
<i>Mindre vanliga</i>	urinretention ureteral spasm
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
<i>Mindre vanliga</i>	erektil dysfunktion hypogonadism
<i>Ingen känd frekvens</i>	amenorré
Allmänna symptom och symptom vid administreringsstället	
<i>Vanliga</i>	asteni fatigue
<i>Mindre vanliga</i>	abstinenssyndrom olustkänsla ödem perifert ödem läkemedelstolerans törst pyrexia frossa
<i>Ingen känd frekvens</i>	neonatalt abstinenssyndrom

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 (se detaljer nedan)

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Läkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symptom vid överdosering

Akut överdosering med oxikodon kan yttra sig i pupillförträngning, andningsdepression, dåsighet som utvecklas till dvala eller koma, slapphet i skelettmuskulaturen, bradykardi, hypotoni, lungödem och dödsfall kan inträffa i allvarliga fall.

Behandling av överdosering

Det viktigaste är att se till att luftvägarna är öppna och att sätta in assisterad eller kontrollerad ventilation.

Om befogat ventrikeltömning, kol, laxantia.

Vid överdosering kan Naloxon ges intravenöst som motgift. Justera dosen till situationen och svaret (vanligen 0,4 mg IV för vuxna och 0,01 mg/kg kroppsvikt IV för barn).

Infusionen bör fortgå i en takt som motsvarar tidigare bolusdoser samt i enlighet med patientens svar. Eftersom Naloxon har relativt kortvarig verkan måste patienten noga övervakas till dess spontanandningen har kommit igång på ett tillförlitligt sätt. Monitorering i ytterligare 24-48 timmar rekommenderas vid risk för återkommande symptom.

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

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

Naloxon bör ges med försiktighet till personer som man vet eller misstänker är beroende av oxikodon. Plötslig eller fullständig reversering av opioideffekterna kan i sådana fall påskynda smärtan samt akut abstinenssyndrom.

Toxicitet

Letal dos för vuxna (utan toleransutveckling) anges till cirka 60-100 mg peroralt. Skopolamin, hypnotika och alkohol potentierar toxiska effekter.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Naturliga opiumalkaloider, ATC-kod: N02A A05

Oxikodon är ett opioidanalgetikum med kraftig analgetisk effekt. Oxikodon är en ren opioidagonist utan någon antagonistverkan och med en verkan som påminner om morfin. Dess viktigaste verkan förefaller försiggå genom myopiodreceptorerna men affinitet för delta- eller kappaopiodreceptorer har också påvisats. Oralt oxikodon är ekvipotent med oralt morfin i förhållandet 1:2. Den analgetiska effekten beror dels på en förändrad smärtupplevelse och dels på en höjning av smärttröskeln. Oxikodon utövar sin analgetiska effekt på olika nivåer inom CNS.

Oxycodone hämmar koldioxidens stimulerande verkan på respirationscentrum i förlängda märgen (medulla oblongata) och kan leda till andningsinsufficiens.

Oxycodone stimulerar dopaminreceptorerna. Stimuleringen av dopaminreceptorer i "triggerzonen" i förlängda märgen kan leda till illamående och kräkning (se avsnitt 4.8).

Magtarmkanalen

Opioider kan inducera spasm i Oddis sfinkter.

Endokrina systemet

Se avsnitt 4.4.

Övriga farmakologiska effekter

In vitro- och djurförsök visar att naturliga opioider som t.ex. morfin har olika inverkan på delar av immunsystemet. Den kliniska betydelsen av dessa resultat har inte kunnat påvisas. Det är inte känt huruvida oxikodon som är en halvsyntetisk opioid har en immunologisk effekt som påminner om morfin.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Samband mellan dos och plasmakoncentration av oxikodon, samt mellan koncentration och vissa förväntade opioideffekter har visats.

Absorption

Farmakokinetiska studier med friska försökspersoner visade fullständig biotillgänglighet av oxikodon från Oxycodone Substipharm injektions-/infusionsvätska administrerad subkutant både som en enda bolusdos och som kontinuerlig infusion i 8 timmar.

Distribution

Maximala plasmakoncentrationer uppnås 0,5 timmar efter en subkutan injektion. Cirka 45% binds till plasmaprotein och distributionsvolymen vid steady-state är 2,6 l/kg.

Metabolism

Oxikodon metaboliseras i levern via CYP3A4 och CYP2D6 till noroxikodon, oxymorfon och noroxymorfon som därefter glukuronideras. Metaboliternas analgetiska verkan anses inte vara kliniskt betydelsefull.

Clearance är 0,8 l/min och halveringstiden är cirka 3 timmar.

Eliminering

I urinen utsöndras 45±21% som N-demetylerade metaboliter (bl.a. noroxikodon och noroxymorfon) och 11±6% av dosen som O-demetylerade metaboliter (bl.a. oxymorfon).

Särskilda patientpopulationer

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

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

Patienter med lindrigt, måttligt till allvarligt nedsatt leverfunktion uppvisade en ökning av plasmakoncentrationer på 1,2-, 2,0- respektive 1,9-faldigt jämfört med patienter med normal leverfunktion. AUC-värden ökade i genomsnitt med 1,4-, 3,2- respektive 3,2-faldigt jämfört med patienter med normal leverfunktion. Eliminationshalveringstiden för oxikodon ökade med 1,1-, 1,8- respektive 1,8-faldigt jämfört med patienter med normal leverfunktion.

Patienter med lindrigt, måttligt och allvarligt nedsatt njurfunktion uppvisar en ökning av plasmakoncentrationer på 1,1-, 1,4- respektive 1,7-faldigt jämfört med patienter med normal njurfunktion. AUC-värden ökade i genomsnitt med 1,5-, 1,7- respektive 2,3-faldigt jämfört med patienter med normal njurfunktion. Eliminationshalveringstiden för oxikodon ökade med endast 1,5-, 1,2- respektive 1,4-faldigt jämfört med patienter med normal njurfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Reproduktions- och utvecklingstoxicitet

I råttstudier hade oxikodon ingen effekt på fertilitet eller embryonisk utveckling. Hos kaniner observerades dock vid modertoxiska doser en dosrelaterad ökning i utvecklingsvariationer (ökat antal presakrala kotor, extra par revben).

I en studie av peri- och postnatal utveckling hos råttor observerades reducerad kroppsvikt hos råttor (F1-generation) vid modertoxiska doser.

Inga effekter på fysiska, reflexologiska eller sensoriska utvecklingsparametrar eller på beteendemässiga och reproduktionsindex.

Genotoxicitet/karcinogenicitet

Oxycodon var inte mutagen i bakteriella testsystem (Ames/E. coli) eller vid mikronukleustest på möss. Oxikodon visar en klastogen potential i *in vitro*-tester. Däremot observerades inga liknande effekter i *in vivo*-förhållanden, inte ens vid toxiska doser. Resultaten antyder att den genotoxiska risken för människor som behandlas med oxikodon i terapeutiska koncentrationer kan uteslutas med rimlig säkerhet.

Inga djurstudier har genomförts för att utvärdera den karcinogena potentialen hos oxikodon.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Citronsyramonohydrat
Natriumcitrat
Natriumklorid
Natriumhydroxid (pH-justerare)
Vatten för injektioner

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnade ampuller: 3 år.

Hållbarhet efter första öppning: Läkemedlet ska användas omedelbart efter öppning av ampullen.

Kemisk och fysisk stabilitet har påvisats under en 7 dagars användningstid vid rumstemperatur (25 °C).

Ur en mikrobiologisk synpunkt bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstid vid användning och betingelser före användning användarens ansvar. Använd ampullens innehåll under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden med en engångsutrustning.

Ytterligare information om hantering efter spädning av produkten finns i avsnitt 6.6.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsförhållanden. Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppning eller spädning finns i avsnitt 6.3 och 6.6.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Klara glasampuller som innehåller 2 ml lösning, i förpackningar med 1, 5 eller 25 ampuller.

Ampullerna är märkta med färgade ringar för varje dosstyrka.

Alla förpackningsstorlekar kanske inte finns till försäljning.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion (och övrig hantering)

Oxycodone Substipharm 10 mg/ml eller 50 mg/ml spätt till 1 mg/ml med natriumklorid 9 mg/ml (0.9 %) injektionsvätska lösning, glukos 50 mg/ml (5 %) eller vatten för injektionsvätskor, är fysiskt och kemiskt stabilt vid kontakt med en nål av polypropylen, infusionspåsar av PVC och PVC-slangar för administrering över en 7-dagars period vid rumstemperatur (25 °C). Läkemedel för parenteral användning ska kontrolleras visuellt för partiklar och missfärgning före administreringen.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

SUBSTIPHARM
24 rue Erlanger
75016 PARIS
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

36627

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

06.10.2020