

## **VALMISTEYHTEENVETO**

### **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

OxyNorm 10 mg/ml, injektio-/infusioneste, liuos

### **2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

1 ml injektionestettä sisältää 10 mg oksikodonihydrokloridia vastaten 9 mg oksikodonia

Täydellinen apuaineluetulo, ks. kohta 6.1

### **3. LÄÄKEMUOTO**

Injektio-/infusioneste, liuos

OxyNorm 10 mg/ml injektio-/infusioneste on kirkas, väritön liuos, jonka pH on 5,0.

### **4. KLIINISET TIEDOT**

#### **4.1 Käyttöaiheet**

OxyNorm on tarkoitettu aikuisille ja nuorille (vähintään 12-vuotiaille) vaikean kivun hoitoon, jota voidaan hallita riittävästi ainoastaan opioidikipulääkkeillä.

#### **4.2 Annostus ja antotapa**

##### Antotapa

Injektio tai infusio ihmisen alle

Injektio tai infusio laskimoon

Injektio lihakseen.

Jos laskimoon annettavaa bolusannosta varten tarvitaan pieniä annoksia tai jos laskimoinfusio tai itseannostelulaitteella (PCA) toteutettu kivunhoito on tarpeen, lääke tulee laimentaa. Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisten laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

Laskimoon annettavaa bolusinjektiota, PCA:ta, laskimoinfusiota tai lihakseen annettavaa bolusinjektiota voidaan käyttää vaihtoehtoisina antotapoina akuutin kivun (esim. postoperatiivinen kipu) hoidossa. Ihon alle annettavaa bolusinjektiota, ihmisen alle annettavaa infusiota tai lihakseen annettavaa bolusinjektiota tulee pitää vaihtoehtoisina antotapoina syöpäkivun hoidossa, kun suun kautta tapahtuva annostelu tai anto laskimoon eivät ole mahdollisia.

##### Annostus

OxyNorm-injektiota käytettäessä on huomioitava, että alla kuvatut annostusohjeet on ilmoitettu oksikodonihydrokloridia vastaten. 10 mg oksikodonihydrokloridia vastaa 9 mg:aa oksikodonia. Tämä on otettava huomioon käytettäessä mahdollisesti muita oksikodonivalmisteita.

Annos tulee mukauttaa kivun vaikeusasteen, potilaan yleistilan ja aiemman tai samanaikaisen lääkityksen mukaan. Oikea annos kullekin potilaalle on pienin annos, jolla kipua voidaan hallita riittävästi ilman haittavaikutuksia tai siten, että haittavaikutukset ovat siedettäviä.

Jos opioideja käytetään depotlääkemuodon lisäksi lisälääkkeenä välittömästi vapauttavassa lääkemuodossa ja lisälääkitystä tarvitaan enemmän kuin kaksi annosta vuorokaudessa, voi olla syytä nostaa depotmuotoisen opioidin annostusta.

#### *Aikuiset ja vähintään 12-vuotiaat nuoret*

Seuraavia aloitusannoksia suositellaan. Annos titrataan yksilöllisesti, kunnes saavutetaan riittävä kivunlievitys. Annosta voidaan suurentaa asteittain, jos kivunlievitys ei ole riittävän tehokasta tai jos kipu pahenee.

#### *Akuutti kipu (esim. postoperatiivinen kipu)*

Laskimoon (bolus): Bolusannos 1–5 mg annetaan hitaasti 1-2 minuutissa. Hoidon alussa pienet bolusannosten (0,05 mg/kg) antamista laskimoon 10–15 minuutin välein tulee harkita, kunnes riittävä kivunlievitys on saavutettu. Tämän jälkeen lasketaan kivunlievitykseen tarvittava kokonaisbolusannos, joka voidaan antaa tarpeen mukaan 4 tunnin välein. Jos bolusannoksia tarvitaan usein, laskimoinfusiota tai PCA:ta tulee harkita.

Nuorille suurin suositeltu bolusannos on 5 mg oksikodonihydrokloridia.

Laskimoon (PCA): Bolusannosten (0,03 mg/kg) välillä tulee olla vähintään 5–10 minuutin lukitusaika.

Laskimoon (infusio): Potilaille, jotka eivät ole aiemmin käyttäneet opioideja, suositellaan infuusion aloittamista annoksella 0,5–1 mg/h. Annosta voidaan suurentaa asteittain, kunnes saavutetaan kivun lievittyminen.

Lihakseen (bolus): Lääke annetaan vahvuutena 10 mg/ml. 5–10 mg:n bolusannos (0,07–0,13 mg/kg) annetaan lihakseen 4 tunnin välein. Jos bolusannoksia tarvitaan usein, laskimoinfusiota tai kipupumppua tulee harkita.

#### *Syöpäkipu ja muu krooninen kipu*

Pitkääikaisen, ei-syövästä aiheutuvan kivun hoito vahvoilla opioideilla tulisi aloittaa kivunhoitoon perehtyneessä yksikössä.

Ihon alle (bolus): Lääke annetaan vahvuutena 10 mg/ml. Aloitusannosta 5–10 mg ihon alle (0,07–0,13 mg/kg) suositellaan 3–4 tunnin välein tai tarpeen mukaan. Jos bolusannoksia tarvitaan usein, infuusiota ihon alle tulee harkita.

Ihon alle (infusio): Lääke annetaan vahvuutena 10 mg/ml. Hoidon aloittamista bolusannoksella 10 mg ihon alle tulee harkita. Potilaille, jotka eivät ole aiemmin saaneet opioideja, suositellaan aloitusannosta 0,5–1 mg/h. Annosta voidaan suurentaa asteittaisesti oireiden hallinnan mukaan. Syöpäpotilaat, jotka siirtyvät suun kautta otettavasta oksikodonista parenteraaliseen hoitoon, saattavat tarvita huomattavasti suurempia annoksia, noin 50 % suun kautta otettavasta annoksesta (ks. alla).

Nuorille suositeltu aloitusannos on 5 mg oksikodonihydrokloridia vuorokaudessa.

Lihakseen (bolus): Lääke annetaan vahvuutena 10 mg/ml. 5–10 mg:n bolusannos (0,07–0,13 mg/kg) annetaan lihakseen 3–4 tunnin välein tarpeen mukaan. Jos bolusannoksia tarvitaan usein, infuusiota ihon alle tulee harkita.

### *Potilaiden siirtäminen oraalisesta parenteraaliseen oksikodonin*

Annos määritetään seuraavassa suhteessa: 2 mg suun kautta otettavaa oksikodonia vastaa 1 mg parenteraalista oksikodonia. Tässä yhteydessä on painotettava, että tämä on vain ohje tarvittavan annoksen määrittämiseksi. Koska potilaiden välillä on vaihtelua, annos tulee aina määrittää yksilöllisesti ja huolellisesti.

### *Lääkityksen vaihto morfiinista oksikodonin*

Suurteessä potilaita parenteraalisesta morfiinihoidosta parenteraaliseen oksikodonihitoon annos määritetään yhden suhteessa yhteen. Tässä yhteydessä on painotettava, että tämä on vain ohje tarvittavan oksikodonianoksen määrittämiseksi. Koska potilaiden välillä on vaihtelua, annos tulee aina määrittää yksilöllisesti ja huolellisesti. Aluksi voi olla suositeltavaa käyttää pienempää kuin vastaavaa annosta.

### *Pediatriset potilaat*

Opioideja saa käyttää vain hyväksyttyihin käyttöaiheisiin, ja niitä saa määräätä vain lasten vaikean kivun hoitoon perehtynyt erikoislääkäri huolellisen hyötyjen ja riskien arvioinnin jälkeen.

### *Alle 12-vuotiaat lapset*

Oksikodonin tehoa ja turvallisuutta alle 12-vuotiaiden lasten hoidossa ei vielä ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

### *Iäkkääät potilaat*

Hoito aloitetaan pienimmällä mahdollisella annoksella, ja annos titrataan huolellisesti riittävän kivunhallinnan saavuttamiseksi.

### *Munuaisten tai maksan vajaatoimintapotilaat*

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

### Hoidon tavoitteet ja lopettaminen

Ennen OxyNorm-hoidon aloittamista on sovittava yhdessä potilaan kanssa hoitosuositusten mukaisesta kivunhoitostrategiasta, mukaan lukien hoidon kesto, hoitotavoiteet ja hoidon lopettamissuunnitelma. Hoidon aikana lääkärin ja potilaan on oltava säännöllisesti yhteydessä, jotta hoidon jatkamista voidaan arvioida, hoidon lopettamista voidaan harkita ja annoksia voidaan muuttaa tarvittaessa. Kun oksikodonihito ei enää ole tarpeen, annoksen pienentäminen vähitellen voi olla aiheellista vieroitusoireiden väältämiseksi. Jos kipulääkitys ei tehoa toivotulla tavalla, on otettava huomioon kipuherkkyyden, toleranssin ja taustalla olevan sairauden etenemisen mahdollisuus (ks. kohta 4.4).

### Hoidon kesto

Oksikodonihitoa ei pidä jatkaa pidempään kuin on välttämätöntä. Katso kohta 4.4 koskien tarvetta seurata huolellisesti riippuvuuden ja väärinkäytön kehittymistä.

## **4.3 Vasta-aiheet**

OxyNorm-valmiste on vasta-aiheinen

- jos potilas on yliherkkä oksikodonille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- opioidien käyttö on jostain syystä vasta-aiheista
- jos potilaalla on vaikea keuhkohtauamatauti
- jos potilaalla on keuhkosydänsairaus (cor pulmonale)
- jos potilaalla on vaikea astma

- jos potilaalla on vaikea hengityslama, johon liittyy hypoksiaa ja/tai hyperkapnia
- jos potilaalla on paralyyttinen ileus.

#### **4.4 Varoituksset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Varovaisuutta on noudatettava, kun oksikodonia annetaan heikkokuntoisille iäkkäille potilaille, potilaille, joilla on vaikea keuhkojen vajaatoiminta, maksan tai munuaisten vajaatoiminta, myksedeema, hypotyreeoosi, Addisonin tauti, toksinen psykoosi, eturauhasen liikakasvu, lisämunuaiskuoren vajaatoiminta, alkoholismi, delirium tremens, uniapnea, sappitesairaus, haimatulehdus, tulehdusellinen suolistosairaus, hypotensio, hypovolemia tai pään vamma (avopaineen suurenemisriskin vuoksi), tai potilaille, jotka käyttävät bentsodiatsepiineja, muita keskushermostoa lamaavia aineita (mukaan lukien alkoholi) tai MAO:n estäjiä.

Tärkein liian suuriin opioidiannoksiin liittyvä vaara on hengityslama.

##### *Unenaikaiset hengityshäiriöt*

Opioidit voivat aiheuttaa unenaikaisia hengityshäiriöitä, kuten sentraalista uniapneaa (CSA) ja unenaikaista hypoksemiaa. Opioidien käyttö suurentaa sentraalisen uniapnean riskiä annoksesta riippuvalla tavalla. Jos potilaalla esiintyy sentraalista uniapneaa, on harkittava opioidien kokonaissannoksen pienentämistä.

Oksikodonin ja sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja niiden kaltaisten lääkkeiden, samanaikainen käyttö voi aiheuttaa sedatiota, hengityslamaa, koomaa ja kuoleman. Näiden riskien vuoksi näitä sedatiivisia lääkeitä voidaan määritä samanaikaisesti oksikodonin kanssa vain sellaisille potilaille, joille muut hoitovahtoehdot eivät sovi. Jos potilaalle päätetään määritä oksikodonia samanaikaisesti sedatiivisten lääkkeiden kanssa, on määritävä 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).

OxyNorm-valmiste saattaa lamata yskänrefleksin.

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

##### *Opioidien käyttöhäiriö (väärinkäyttö ja riippuvuus)*

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

OxyNorm-valmisteen toistuva käyttö voi johtaa opioidien käyttöhäiriöön (opioid use disorder, OUD). Suuremmilla annoksilla ja pidemmän aikaa annettu opioidihoidoito voi lisätä opioidien käyttöhäiriön kehittymisen riskiä. OxyNorm-valmisteen väärinkäyttö tai tahallinen virheellinen käyttö voi johtaa yliannostukseen ja/tai kuolemaan. Opioidien käyttöhäiriön (OUD) kehittymisen riski on suurempi, jos potilaalla tai hänen perheessään (vanhemmillä tai sisaruksilla) on aiemmin esiintynyt pälteiden väärinkäyttöä (mukaan lukien alkoholin väärinkäyttöä), jos potilas tupakoi tai jos potilaalla on aiemmin esiintynyt muita mielenterveysongelmia (esim. vakavaa masennusta tai ahdistuneisuutta tai persoonallisuushäiriötä).

Ennen OxyNorm-hoidon aloittamista ja hoidon aikana on sovittava yhdessä potilaan kanssa hoidon tavoitteista ja lopettamisesta (ks. kohta 4.2). Ennen hoidon aloittamista ja hoidon aikana potilaalle on myös tiedotettava opioidien käyttöhäiriön riskeistä ja oireista. Jos näitä oireita ilmenee, potilasta on neuvottava ottamaan yhteyttä lääkäriin.

Potilaita on seurattava pähdehakuisen käyttäytymisen havaitsemiseksi (esim. ennenaikaiset reseptin uusimispyyntö). Tähän sisältyy myös samanaikaisesti käytettyjen opioidien ja psykoaktiivisten lääkkeiden (kuten bentsodiatsepiinien) tarkistus. Jos potilaalla esiintyy opioidien käyttöhäiriön merkkejä ja oireita, on harkittava riippuvuuden hoitoon erikoistuneen lääkärin konsultointia.

Pitkääikaisen käytön yhteydessä potilaalle saattaa kehittyä toleranssi, jolloin kivunlievityksessä tarvitaan jatkuvasti suurempia annoksia. Valmisten pitkääikainen käyttö voi aiheuttaa fyysisä riippuvuutta, ja hoidon äkillinen keskeyttäminen voi johtaa vieroitusoireisiin. Kun oksikodonihito ei enää ole tarpeen, annosta on syytä pienentää vähitellen vieroitusoireiden välttämiseksi. Vieroitusoireita voivat olla mm. haukottelu, mustuaisten laajeneminen, kyynelvuoto, voimakas nuha, vapina, voimakas hikoilu, ahdistuneisuus, kiihyneisyys, kouristukset ja unettomuus.

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

Opioidit eivät ole ensisijainen hoito krooniseen ei-maligniin kipuun, eikä niitä suositella ainoaksi hoidoksi. Opiodeja pitäisi käyttää osana kokonaivaltaista hoito-ohjelmaa, johon kuuluu muuta lääkitystä ja muita hoitomuotoja. Kroonisesta ei-malignista kivusta kärsiviä potilaita on arvioitava ja seurattava riippuvuuden ja väärinkäytön havaitsemiseksi.

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

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

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

Opioidit, kuten oksikodoni, voivat vaikuttaa hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisakseliin tai hypotalamus-aivolisäke-sukupuolirauhasakseliin. Mahdollisia muutoksia ovat esimerkiksi seerumin prolaktiinipitoisuksien suureneminen ja plasman kortisol- ja testosteronipitoisuksien pieneminen. Nämä hormonaaliset muutokset saattavat aiheuttaa kliinisesti havaittavia oireita.

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

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

Additiivisen keskushermosta lamaavan vaikutuksen vuoksi opioidien ja sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja niiden kaltaisten lääkkeiden, samanaikainen käyttö lisää sedaation, hengityslaman, koaman ja kuoleman riskiä. Annostusta ja samanaikaisen hoidon kestoja on rajoitettava (ks. kohta 4.4). Keskushermosta lamaavia lääkeitä ovat mm. muit opioidit, gabapentinoidit kuten pregabaliini, anksiylytit, unilääkkeet ja rauhoittavat lääkkeet (ml. bentsodiatsepiinit), psykoosilääkkeet, masennuslääkkeet, fentiatsiinit ja alkoholi.

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

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 psykykkisen 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. pahoinvohti, oksentelu, ripuli). Oksikodonin käytössä on noudatettava varovaisuutta, ja annostusta voi olla tarpeen pienentää näitä lääkkeitä käyttäville potilaille.

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

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

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

CYP3A4:n estäjät, kuten makrolidantibiotit (esim. klaritromysiini, erytromysiini ja telitromysiini), atsolisienilääkkeet (esim. ketokonatsoli, vorikonatsoli, itrakonatsoli ja posaconatsoli), proteaasinestäjät (esim. bosepreviiri, ritonaviiri, indinaviiri, nelfinaviiri ja sakinaviiri), simetidiini ja greippimehu, saattavat vähentää oksikodonin puhdistumaa, mikä saattaa lisätä oksikodonin pitoisuutta plasmassa. Tästä syystä oksikodoniannosta on ehkä muutettava.

Seuraavassa yksityiskohtaisia esimerkkejä:

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

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

Seuraavassa yksityiskohtaisia esimerkkejä:

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

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

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetyks**

Tämän lääkevalmisten käytöö raskauden ja imetyksen aikana tulee välttää mahdollisuksien mukaan.

##### Raskaus

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

##### Imetyks

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

##### Hedelmällisyys

Oksikodonin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoja. Oksikodonihoidolla ei ollut vaikutusta rottien paritteloon tai hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

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

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

#### **4.8 Haimavaikutukset**

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

Puhtaiden opioidagonistien haimavaikutukset (ummetusta lukuun ottamatta) lievittyyvä yleensä, kun hoitoa jatketaan. Haimavaikutusten ennakointi ja potilaan asianmukainen hoito voivat parantaa hoitomyyöntyyvyttä. Kuten muitakin voimakkaita opioideja käytettäessä, vakavin oksikodonihoidoon liittyvä haimavaikutus on hengityslama (ks. kohta 4.4 ja 4.9). Sitä esiintyy todennäköisimmin iäkkäillä, heikkokuntoisilla tai opioideja huonosti sietävillä potilailla.

Haittavaikutusten arvointi perustuu seuraaviin esiintymistileyksiin:

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

Seuraavia haittavaikutuksia saattaa esiintyä:

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

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

<b>Psykkiset häiriöt</b>	
Yleiset	Ahdistuneisuus, sekavuustila, unettomuus, hermostuneisuus, masennus, pojkeava ajattelu
Melko harvinaiset	Agitaatio, aistiharhat, affektilabilis, euforian tunne, sukupuolivietin heikkeneminen, lääkeriippuvuus (ks. kohta 4.4)
Yleisyyys tuntematon	Aggressiivisuus

<b>Hermosto</b>	
Hyvin yleiset	Huimaus, uneliaisuus, päänsärky
Yleiset	Vapina, letargia
Melko harvinaiset	Muistinmenetys, kouristukset, tahattomat lihassupistukset, hypertensio, hypesthesia, parestesiat, puhehäiriöt, pyörtyminen, makuaistin häiriöt
Yleisyyys tuntematon	Hyperalgesia

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

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

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

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

<b>Hengityselementti, rintakehä ja välikarsina</b>	

Yleiset	Hengenahdistus
Melko harvinaiset	Hengityslama
Yleisyyss tuntematon	Sentraalinen uniaapneaoireyhtymä

Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleiset	Ummetus, pahoinvointi, oksentelu
Yleiset	Vatsakipu, ripuli, dyspepsia, suun kuivuminen
Melko harvinaiset	Ruoansulatushäiriöt, ilmavaivat, nielemishäiriöt, ileus, röyhtääily
Yleisyyss tuntematon	Hammaskaries

Maksaja sappi	
Melko harvinaiset	Maksaentsyyymiарvojen kohoaminen
Yleisyyss tuntematon	Kolestaasi, sappikoliikki

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

Munuaiset ja virtsatiet	
Melko harvinaiset	Virtsaumpi

Sukupuolieimet ja rinnat	
Melko harvinaiset	Erektohäiriö, hypogonadismi
Yleisyyss tuntematon	Kuukautisten poisjäänti

Yleisoireet ja antapaikassa todettavat haitat	
Yleiset	Astenia, väsymys, hikoilu
Melko harvinaiset	Ääreisosien turvotus, jano, vieroitusoireet, turvotus, vilunväreet, lääketoleranssi, huonovointisuus
Yleisyyss tuntematon	Vastasyntyneen vieroitusoireet

### Lääkeriippuvuus

Lääkeriippuvuus voi kehittyä toistuvilla OxyNorm-annoksilla, vaikka ne olisivat terapeutisia.

Lääkeriippuvuuden riskiin voivat vaikuttaa potilaan yksilölliset riskitekijät sekä opioidihoidon annostus ja kesto (ks. kohta 4.4).

### Pediatriset potilaat

Haittavaikutusten esiintymistäheys, tyyppi ja vaikeusaste näyttävät olevan samankaltaisia nuorilla (12–18-vuotiailla) kuin aikuisilla (ks. kohta 5.1).

## Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksesta.

Se mahdollistaa lääkevalmisten hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Tervydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

## **4.9 Yliannostus**

Akuutin oksikodoniyliannostuksen seurauksia voivat olla hengityslama, unelaisuus, joka etenee horrokseksi tai koomaksi, hypotonia, mioosi, bradykardia, hypotensio, keuhkopöhö ja kuolema. Oksikodonin yliannostuksen yhteydessä on havaittu toksista leukoencefalopatiaa.

### *Yliannostuksen hoito*

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

Tarvittaessa mahantyhjennys, lääkehiihtä ja ulostuslääkkeitä. Ensimmäiseksi tulee varmistaa ilmateiden avoimuus sekä aloittaa hengityksen tukitoimet. Hengitystä ja verenkiertoa pidetään yllä ja tuetaan tarvittaessa tehohoidossa käytettävin keinoin.

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

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

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

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

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

Naloksonia ei tule antaa, jos potilaalla ei ole oksikodoniyliannostuksen aiheuttamaa kliinisesti merkittävää hengityslamaa tai verenkertovajausta.

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

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeutinen ryhmä: luonnolliset opiumalkaloidit

ATC-koodi: N02AA05

Oksikodon on puhdas opioidiagonisti, jolla ei ole antagonistista vaikutusta. Oksikodonilla on samankaltainen vaikutus kuin morfiimilla.

Lääkkeen tärkeimmät vaikutukset ovat analgesia, anksiyysi, antitussiivinen vaikutus ja sedaatio. Vaikutus välittyy opioidien tavoin vaikuttaviien endogeenisiihen yhdisteisiin reagoivien keskushermiston opioidireseptorien kautta.

#### Umpieritys

Katso kohta 4.4.

#### Ruoansulatuselimitö

Opioidit saattavat aiheuttaa Oddin sulkijalihaksen spasmeja.

#### Muut farmakologiset vaikutukset

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

#### Pediatriset potilaat

Kaiken kaikkiaan kliinisissä, farmakodynamisissa ja farmakokineettisissä tutkimuksissa saadut turvallisuustiedot osoittavat, että oksikodon on yleisesti hyvin siedetty pediatrisilla potilailla ja haittavaikutukset kohdistuvat pääasiassa maha-suolikanavaan ja hermostoon. Haittavaikutukset olivat yhdenmukaisia oksikodonin sekä muiden vastaavien vahvojen opioidien tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa (ks. kohta 4.8).

Tietoa pitkääikäisestä käytöstä 12–18-vuotiaille lapsille ei ole saatavilla kliinisistä tutkimuksista.

### **5.2 Farmakokinetiikka**

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyt farmakokineettiset tutkimukset ovat osoittaneet, että OxyNorm-injektion oksikodonin hyötyosuuus on sama riippumatta siitä, annetaanko lääke laskimoon vai ihan alle, yhtenä bolusannoksena vai jatkuvana 8 tunnin infuusiona.

Terveillä vapaaehtoisilla ja potilailla tehtyjen tutkimuksien mukaan oksikodoniannos korreloii plasman lääkeaineepitoisuuden kanssa, ja plasman lääkeaineepitoisuus korreloii opioidien tietyjen odotettavissa olevien vaikutusten kanssa.

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

Imeytymisen jälkeen oksikodonin jakautuu koko elimistöön. Noin 45 % sitoutuu plasman proteiineihin. Oksikodonin eliminaation puoliintumisaika on noin 3 tuntia.

Oksikodonin läpäisee istukan ja erittyy rintamaitoon.

Oksikodonin metaboloituu maksassa CYP3A4- ja CYP2D6-välitteisesti noroksikodoniksi, oksimorfoniksi ja noroksimorfoniksi, jotka taas glukuronidoituvat. Noroksikodon ja noroksimorfoni ovat tärkeimmät verenkierrossa esiintyvät metaboliitit. Noroksikodon on heikko myy-opioidiagonisti. Noroksimorfoni on voimakas myy-opioidiagonisti, mutta se ei kuitenkaan läpäise veri-aivoestettä merkitsevässä määrin. Oksimorfoni on voimakas myy-opioidiagonisti, mutta sen pitoisuudet ovat hyvin pieniä oksikodonin annon jälkeen. Minkään näistä metaboliiteista ei arvella vaikuttavan merkitsevästi oksikodonin analgeettiseen vaikutukseen.

Vaikuttava aine ja sen metaboliitit erittyyt sekä virtsaan että ulosteeseen.

### **5.3 Prekliniset tiedot turvallisuudesta**

#### *Teratogeenisuus*

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

#### *Karsinogeenisuus*

Oksikodonin karsinogeenistä potentiaalia ei ole arvioitu eläintutkimuksissa.

#### *Mutageenisuus*

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Sitruunahappomonohydraatti

Natriumsitraatti

Natriumkloridi

Suolahappo (pH:n säättäjä)

Natriumhydroksidi (pH:n säättäjä)

Injektionesteisiin käytettävä vesi.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Parenteraalisen OxyNorm-oksikodonivalmisteen yhteensopivuutta on tutkittu joidenkin parenteraalisten valmisteiden kanssa, jotka sisältävät seuraavia lääkeaineita: hyoskiinibutyylbromidi, hyoskiinihydrobromidi,

deksametasoninatriumfosfaatti, haloperidoli, midatsolaamihydrokloridi, metoklopramidihydrokloridi ja levomepromatsiinihydrokloridi. Käyttäjän tulee kuitenkin varmistua jokaisen valmisten kohdalla siitä, että yhteensovittu tiedot tukevat yhdistelmän käyttöä.

Parenteraalisen OxyNorm-oksikodonivalmisten pH on hapan, joten se on todennäköisesti yhteensovimatona alkaliosten valmisteiden kanssa (kuten fluorourasilli [5-FU]). Seurausena voi olla saostuminen.

Parenteraalisen OxyNorm-oksikodonivalmisten on myös osoitettu olevan kemiallisesti yhteensovimatona proklooriperatsiinin kanssa.

Jos OxyNorm-valmistetta annetaan samanaikaisesti syklitsiinin kanssa, ja jos syklitsiinin pitoisuus yhdistelmäliuoksessa on yli 3 mg/ml, liuos on epästabili ja saattaa saostua. Yhdistelmäliuoksen laimentamisessa ei saa käyttää 0,9-prosentista (9 mg/ml) NaCl-injektionestettä, koska liuos on epästabili ja saattaa saostua.

On suositeltavaa, että parenteraalista OxyNorm-oksikodonivalmistetta ei anneta yhdessä muiden parenteraalisten valmisteiden kanssa, elleivät yhteensovittu tiedot tue yhdistelmän käyttöä.

### **6.3 Kestoaika**

5 vuotta avaamattomana.

Injectio on käytettävä välittömästi ampullin avaamisen jälkeen. Avaamisen jälkeen käyttämättä jäänyt valmiste on hävittävä. Valmisten kemiallinen ja fysikaalinen käytönaikainen stabiliteetti on osoitettu 7 päivän ajan huoneenlämmössä.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, mutta ne ovat kuitenkin yleensä enintään 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, ellei käyttöönvalmistus / laimennus (jne.) tapahdu kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissa olosuhteissa.

### **6.4 Säilytys**

Ei erityisiä säilytysohjeita ennen avaamista.

Lisätietoja käytöstä avaamisen jälkeen, ks. kohta 6.3.

### **6.5 Pakaus tyyppi ja pakauskoot**

Kirkkaat lasiampullit: 10 mg/ml:1 ml, 2 ml ja 20 ml.

Pakauskoot: 5 ampullia (1 ml ja 2 ml), 4 ampullia (20 ml).

Kaikkia pakauskokoja ei välittämättä ole myynnissä.

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

Laskimonsäistä käytöö varten OxyNorm laimennetaan pitoisuuteen 1 mg/ml oksikodonihydrokloridia. Laimentimena voidaan käyttää seuraavia infuusio-/injektionesteisiin tarkoitettuja liuoksia: 0,9-prosenttinen (9 mg/ml) natriumkloridiliuos, 5-prosenttinen (50 mg/ml) glukoosiliuos tai injektionesteisiin käytettävä vesi.

Subkutanista käytöö varten OxyNorm voidaan laimentaa seuraavilla infuusio-/injektionesteisiin

tarkoitetuilla liuoksilla: 0,9-prosenttinen (9 mg/ml) natriumkloridiliuos, 5-prosenttinen (50 mg/ml) glukoosiliuos tai injektionesteisiin käytettävä vesi.

Mikäli OxyNorm-injektiota käytetään samanaikaisesti syklitsiinin kanssa, yhdistelmäliuos laimennetaan injektionesteisiin käytettävällä vedellä. 0,9-prosenttista (9 mg/ml) NaCl-injektionestettä ei saa käyttää. Jos syklitsiinin määrä yhdistelmäliuoksessa on alle 3 mg/ml yhdistelmäliuos säilyy fysikaalisesti ja kemiallisesti stabiiliina 24 tuntia huoneenlämmössä. Jos syklitsiinin pitoisuus yhdistelmäliuoksessa on yli 3 mg/ml, liuos on epästabiili ja voi saostua.

OxyNorm-injektiot (laimentamaton tai laimennettu vahvuuteen 0,9 % (9 mg/ml) NaCl- tai 5 % (50 mg/ml) glukoosi-injektionesteellä tai injektionesteisiin käytettävällä vedellä) on fysikaalisesti ja kemiallisesti yhteensoviva polypropeeni- tai polykarbonaattiruiskuissa, polyeteeni- tai PVC-letkuissa sekä PVC- tai EVA-infusioopussa 7 päivän ajan huoneenlämmössä ja 37 °C.

Laimentamatonta tai vahvuuteen laimennettua liuosta ei tarvitse säilyttää valolta suojauduttuna, jos sitä käytetään näissä tutkimuksissa käytettyjen infuusionesteiden ja laitekokoonpanojen kanssa.

Laimentamattoman liuoksen epäasianmukainen käsittely alkuperäisen ampullin avaamisen jälkeen ja laimennettujen liuosten epäasianmukainen käsittely saattaa vaarantaa tuotteen steriiliyden.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Mundipharma Oy  
Rajatorpantie 41 B  
01640 Vantaa

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

10 mg/ml: 17150

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

21.4.2004/14.04.2010

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

21.11.2023

## **PRODUKTRESUMÉ**

### **1. LÄKEMEDLETS NAMN**

OxyNorm 10 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning

### **2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING**

1 ml injektionsvätska innehåller 10 mg oxikodonhydroklorid motsvarande 9 mg oxikodon

För fullständig förteckning över hjälpmännen, se avsnitt 6.1

### **3. LÄKEMEDELSFORM**

Injektions-/infusionsvätska, lösning

OxyNorm 10 mg/ml injektions-/infusionsvätska är en klar, färglös lösning med pH-värde 5,0.

### **4. KLINISKA UPPGIFTER**

#### **4.1 Terapeutiska indikationer**

OxyNorm är indicerat för vuxna och ungdomar (från 12 års ålder) för behandling av svår smärta, där endast opioidanalgetika ger tillräcklig effekt.

#### **4.2 Dosing och administreringssätt**

##### Administreringssätt

Subkutan injektion eller infusion

Intravenös injektion eller infusion

Intramuskulär injektion.

Om det för intravenösa bolusdoser krävs låga doser eller om intravenös infusion eller patientkontrollerad (PCA) smärbehandling är nödvändig ska läkemedlet spädas. Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

Intravenös bolusinjektion, PCA, intravenös infusion eller intramuskulär bolusinjektion kan användas som alternativa administreringssätt vid behandling av akut smärta (t.ex. postoperativ smärta). Subkutan bolusinjektion, subkutan infusion eller intramuskulär bolusinjektion bör övervägas som alternativa administreringssätt för behandling av cancersmärta när oral eller intravenös administrering inte är möjlig.

##### Dosering

Vid användning av OxyNorm injektion bör beaktas att nedan beskrivna doseringsanvisningar motsvarar oxikodonhydroklorid. 10 mg oxikodonhydroklorid motsvarar 9 mg oxikodon. Detta bör beaktas vid eventuell användning av andra oxikodonprodukter.

Dosen bör anpassas efter smärtans svårighetsgrad, patientens allmäntillstånd och tidigare eller samtidiga medicinering. Korrekt dos för den enskilda patienten är den lägsta dosen som tillräckligt kontrollerar smärtan utan eller med tolererbara biverkningar.

Om en opioidformulering med omedelbar frisättning används som undsättningsläkemedel (rescue medication) utöver förlängd frisättning, kan behovet av mer än två undsättningsläkemedel per dag vara en indikation på att dosen med förlängd frisättning kräver upptitrering.

#### *Vuxna och ungdomar (från 12 års ålder)*

Följande startdoser rekommenderas. Dosen titreras individuellt tills tillräcklig smärtlindring uppnås. Dosen kan ökas gradvis om smärtlindringen inte är tillräckligt effektiv eller om smärtan blir värre.

#### *Akut smärta (t.ex. postoperativ smärta)*

Intravenöst (bolus): Bolusdosen 1–5 mg ges långsamt under 1–2 minuter. Vid behandlingsstart bör intravenös administrering av små bolusdoser (0,05 mg/kg) var 10–15:e minut övervägas tills adekvat smärtlindring har uppnåtts. Den totala bolusdosen för smärtlindring beräknas sedan och administreras vid behov var 4:e timme. Om bolusdoser krävs ofta bör intravenös infusion eller PCA övervägas. En maximal bolusdos på 5 mg oxikodonhydroklorid rekommenderas hos ungdomar.

Intravenöst (PCA): Mellan bolusdosaerna (0,03 mg/kg) bör det finnas en spärrtid på minst 5–10 minuter.

Intravenös (infusion): För opioidnaiva patienter rekommenderas att infusionen initieras med en dos på 0,5–1 mg/timme. Dosen kan ökas gradvis tills smärtlindring uppnås.

Intramuskulärt (bolus): Läkemedlet ges som en koncentration på 10 mg/ml. Bolusdos 5–10 mg (0,07–0,13 mg/kg) ges intramuskulärt var 4:e timme. Om bolusdoser krävs ofta bör intravenös infusion eller smärt泵 övervägas.

#### *Cancersmärta och annan kronisk smärta*

Behandling av långvarig icke-cancerös smärta med starka opioider bör påbörjas på en enhet med erfarenhet av smärtbehandling.

Subkutan (bolus): Användes som en koncentration på 10 mg/ml. En subkutan startdos på 5–10 mg (0,07–0,13 mg/kg) rekommenderas med upprepning med 3–4 timmars mellanrum eller vid behov. Om bolusdoser krävs ofta bör subkutan infusion övervägas.

Subkutan (infusion): Användes som en koncentration på 10 mg/ml. En subkutan bolusdos på 10 mg bör övervägas. För opioidnaiva patienter rekommenderas initieringen med en dos på 0,5–1 mg/timme. Dosen kan ökas gradvis till symtomkontroll. Cancerpatienter som skiftas från oralt oxikodon till parenteral behandling kan vara i behov av mycket högre doser, cirka 50 % av den orala dosen (se nedan). En startdos på 5 mg oxikodonhydroklorid per dag rekommenderas hos ungdomar.

Intramuskulärt (bolus): Användes som en koncentration på 10 mg/ml. Bolusdosen 5–10 mg (0,07–0,13 mg/kg) ges intramuskulärt med 3–4 timmars mellanrum vid behov. Om bolusdoser krävs ofta bör subkutan infusion övervägas.

#### *Patienter som går över från oralt till parenteralt oxikodon*

Dosen bestäms enligt följande förhållande: 2 mg oralt oxikodon motsvarar 1 mg parenteralt oxikodon. I detta sammanhang bör det understrykas att detta endast är riktgivande för bestämning av dosen som behövs. Patienternas interindividuella skillnader kräver att dosen noga titreras för varje enskild patient.

#### *Byte mellan morfin och oxikodon*

Dosen bör baseras på förhållandet ett till ett då patienterna överförs från parenteralt morfin till parenteralt oxikodon. I detta sammanhang bör det understrykas att detta endast är riktgivande för bestämning av dosen oxikodon som behövs. Patienternas interindividuella skillnader kräver att dosen noga titreras för varje enskild patient. Initialt kan en lägre dos än ekvivalent dos rekommenderas.

#### *Pediatrisk population*

Opioider ska endast användas för lämpliga indikationer, efter noggrann bedömning av risk och nytta och förskrivs av en specialist med erfarenhet av hantering av svår smärta hos barn.

#### *Barn under 12 år*

Säkerhet och effekt för oxikodon i behandling av barn och ungdomar under 12 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

#### *Äldre patienter*

Behandlingen inleds med lägsta möjliga dos med noggrann titrering för att uppnå adekvat smärtkontroll.

#### *Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion*

Dosinitiering bör följa en konservativ hållning hos dessa patienter. Den rekommenderade startdosen för vuxna bör minskas med 50 % (t.ex. total dygnsdos på 10 mg oralt till opioidnaiva patienter), och dos för varje patient ska titreras tills adekvat smärtkontroll uppnås i enlighet med patientens kliniska situation.

#### Behandlingsmål och utsättning av behandlingen

Innan behandling med OxyNorm påbörjas ska en behandlingsstrategi som inkluderar behandlingstid och behandlingsmål, samt en plan för behandlingens avslut, överenskommas med patienten i enlighet med riktlinjer för smärthantering. Under behandlingen ska läkare och patient ha tät kontakt för att utvärdera behovet av fortsatt behandling samt ta ställning till utsättning och justering av doseringen vid behov. När en patient inte längre behöver behandling med oxikodon kan det vara tillrådligt att trappa ned dosen gradvis för att förhindra utsättningssymtom. Om adekvat smärtkontroll inte uppnås ska möjlig hyperalgesi, tolerans och progression av underliggande sjukdom övervägas (se avsnitt 4.4).

#### Behandlingstid

Oxikodon ska inte användas längre än nödvändigt. Se avsnitt 4.4 angående behovet av noggrann övervakning för utveckling av beroende och missbruk.

### **4.3 Kontraindikationer**

OxyNorm är kontraindicerat

- om patienten är överkänslig mot oxikodon eller mot något hjälppämne som anges i avsnitt 6.1
- om användningen av opioider av någon anledning är kontraindicerad
- om patienten har svår obstruktiv lungsjukdom
- om patienten har lunghjärtsjukdom (cor pulmonale)
- om patienten har svår astma
- om patienten har svår andningsdepression med hypoxi och/eller hyperkapni
- om patienten har paralytisk ileus.

#### **4.4 Varningar och försiktighet**

Försiktighet bör iakttas vid administrering av oxikodon till svaga äldre patienter, patienter med kraftigt nedsatt lungfunktion, nedsatt njur- eller leverfunktion, myxödem, hypotyreos, Addisons sjukdom, toxisk psykos, prostataförstoring, binjurebarksinsufficiens, alkoholism, delirium tremens, sömnapné, sjukdomar i gallgången, pankreatit, inflammatoriska tarmsjukdomar, hypotoni, hypovolemi eller huvudskador (på grund av ökad risk för intrakraniellt tryck) eller patienter som använder bensodiazepiner eller andra CNS depressiva medel (inklusive alkohol) eller MAO-hämmare.

Den huvudsakliga risken med för stora opioiddoser är andningsdepression.

##### *Sömnrelaterade andningsstörningar*

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

Samtidig användning av oxikodon och sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel kan leda till sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker ska samtidig förskrivning av dessa sedativa läkemedel med oxikodon begränsas till patienter för vilka andra behandlingsalternativ inte är lämpliga. Om det beslutas att förskriva oxikodon samtidigt med sedativa läkemedel ska längsta effektiva dos användas och behandlingstiden ska vara så kort som möjligt. Patienterna ska övervakas noggrant för tecken och symptom på andningsdepression och sedering. Det rekommenderas starkt att patienten och dennes närmiljö rådes att vara uppmärksamma på dessa symptom (se avsnitt 4.5).

OxyNorm kan hämma hostreflexen.

Liksom alla opioidpreparat, bör oxikodonpreparat användas med försiktighet efter bukkirurgi eftersom opioider är kända för att försämra intestinal motilitet. Av denna orsak ska de inte användas förrän läkaren är säker på att tarmfunktionen är normal.

##### *Opioidbruksyndrom (missbruk och beroende)*

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

Upprepad användning av OxyNorm kan leda till opioidbruksyndrom. En högre dos och mer långvarig behandling kan öka risken för att utveckla opioidbruksyndrom. Missbruk eller avsiktlig felanvändning av OxyNorm kan resultera i överdos och/eller dödsfall. Risken för att utveckla opioidbruksyndrom är förhöjd hos patienter med en personlig anamnes eller familjeanamnes (föräldrar eller syskon) på drogberoende (inklusive alkoholberoende), hos patienter som använder tobak eller hos patienter med andra psykiska sjukdomar i anamnesen (t.ex. egentlig depression, ångest och personlighetsstörningar).

Innan behandling med OxyNorm påbörjas och under behandlingen ska behandlingsmål och en utsättningsplan överenskommas med patienten (se avsnitt 4.2). Före och under behandling ska patienten också informeras om riskerna för och tecknen på opioidbruksyndrom. Om sådana tecken uppstår ska patienten rådas att kontakta läkare.

Patienterna ska övervakas för tecken på drogsökande beteende (t.ex. för tidiga önskemål om påfyllning). Detta inkluderar en genomgång av opioider och psykoaktiva läkemedel (såsom bensodiazepiner) som

använts samtidigt. Hos patienter med tecken och symptom på opioidbruksyndrom ska konsultation med en beroendespecialist övervägas.

Patienten kan utveckla tolerans mot läkemedlet vid långvarig användning och då krävs kontinuerligt högre doser för smärtlindring. Långtidsanvändning av läkemedlet kan leda till fysiskt beroende och abstinenssymtom kan förekomma om behandlingen avbryts abrupt. När behandling med oxikodon inte längre behövs, är det skäl att trappa ner dosen gradvis för att förhindra abstinenssymtom. Abstinenssymtom kan vara bl.a. gäspning, mydriasis, lakrimation, rinorré, tremor, hyperhidros, ångest, agitation, kramper och sömnlöshet.

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.

Opioider är inte förstahandsbehandling för kronisk icke-malign smärta, och rekommenderas inte heller som enda behandling. Opioider bör användas som en del av ett omfattande behandlingsprogram som involverar andra läkemedel och behandlingsmetoder. Patienter med kronisk icke-malign smärta bör utvärderas och övervakas med avseende på beroende och missbruk.

Missbruk av orala doseringsformer vid parenteral administration kan förväntas resultera i allvarliga biverkningar som kan vara livshotande (se avsnitt 4.9).

Samtidig användning av alkohol och OxyNorm kan förstärka oxikodons biverkningar. Därför ska samtidig användning undvikas.

OxyNorm bör användas med försiktighet preoperativt och inom de första 12–24 timmar postoperativt.

Opioider som oxikodon kan påverka hypotalamus-hypofys-binjurebarkaxeln eller hypotalamus-hypofys-gonadaxeln. Möjliga förändringar är till exempel en ökning av serumprolaktin samt en minskning av kortisol- och testosteronkoncentrationerna i plasma. Kliniska symptom kan uppkomma till följd av dessa hormonförändringar.

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

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

På grund av den additiva CNS-depressiva effekten ökar samtidig användning av opioider med lugnande läkemedel, såsom bensodiazepiner och motsvarande läkemedel, risken för sedering, andningsdepression, koma och död. Dosering och varaktighet av samtidig behandling ska begränsas (se avsnitt 4.4). Läkemedel som hämmar det centrala nervsystemet är bl.a. andra opioider, gabapentinoïder såsom pregabalin, anxiolytika, hypnotika och lugnande medel (inklusive bensodiazepiner), antipsykotika, antidepressiva, fentiaziner och alkohol.

Samtidig användning av oxikodon och antikolinergika eller läkemedel med antikolinerg effekt (t.ex. tricykliska antidepressiva, antihistaminer, antipsykotika, muskelavslappnande medel, antiparkinsonläkemedel) kan förstärka de antikolinerga biverkningarna.

Samtidig administrering av oxikodon och serotonerga medel, såsom selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) eller serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI), kan orsaka serotonergt syndrom, vilket kan innehålla symptom som förändrat mentalt tillstånd (t.ex. rastlöshet, hallucinationer, koma), autonom instabilitet (t.ex. takykardi, labilt blodtryck, hypertermi), neuromuskulära rubbningar (t.ex.

hyperreflexi, koordinationsrubbningar, 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.

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

Alkohol kan förstärka de farmakodynamiska effekterna av OxyNorm. Därför ska samtidig användning undvikas.

Oxikodon metaboliseras huvudsakligen av CYP3A4 men även av CYP2D6. Dessa metabolismvägar kan hämmas eller induceras av flera samtidigt administrerade läkemedel eller kosten.

CYP3A4-hämmare, såsom makrolidantibiotika (t.ex. klaritromycin, erytromycin och telitromycin), azol-antisvampmedel (t.ex. ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol och posaconazol), proteashämmare (t.ex. boceprevir, ritonavir, indinavir, nelfinavir och saquinavir), cimetidin och grapefruktsaft kan orsaka ett minskat clearance av oxikodon vilket kan leda till en ökning av plasmakoncentrationen av oxikodon. Oxikodondoserna kan därför behöva justeras.

Några specifika exempel ges nedan:

- Efter fem dagars oral administrering av 200 mg itrakonazol (potent CYP3A4-hämmare) ökade AUC-värdet för oralt oxikodon. I medeltal var AUC-värdet ungefär 2,4 gånger högre (intervall 1,5–3,4).
- Efter fyra dagars administrering av 200 mg vorikonazol (CYP3A4-hämmare) två gånger dagligen (de första två doserna 400 mg) ökade AUC-värdet för oralt oxikodon. I medeltal var AUC-värdet ungefär 3,6 gånger högre (intervall 2,7–5,6).
- Efter fyra dagars oral administrering av 800 mg telitromycin (CYP3A4-hämmare) ökade AUC-värdet för oralt oxikodon. I medeltal var AUC-värdet ungefär 1,8 gånger högre (intervall 1,3–2,3).
- Efter fem dagars administrering av 200 ml grapefruktsaft (CYP3A4-hämmare) tre gånger dagligen ökade AUC-värdet för oralt oxikodon. I medeltal var AUC-värdet ungefär 1,7 gånger högre (intervall 1,1–2,1).

CYP3A4-inducerare, såsom rifampicin, karbamazepin, fenytoin och johannesört kan inducera metabolismen av oxikodon och orsaka ett ökat clearance av oxikodon vilket kan leda till en minskning av oxikodons plasmakoncentration. Oxikodondoserna kan därför behöva justeras.

Några specifika exempel ges nedan:

- Efter femton dagars administrering av 300 mg johannesört (CYP3A4-inducerare) tre gånger dagligen minskade AUC-värdet för oralt oxikodon. I medeltal var AUC-värdet ungefär 50 % lägre (intervall 37–57 %).

- Efter sju dagars administrering av 600 mg rifampicin (CYP3A4-inducerare) en gång dagligen minskade AUC-värdet 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 detta läkemedel under graviditet och amning ska i möjligaste mån undvikas.

##### Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användningen av oxikodon i gravida kvinnor. Nyfödda barn till mödrar som har fått opioider under de sista 3 till 4 veckorna före förllossningen ska övervakas för andningsdepression. Abstinenssymtom kan förekomma hos nyfödda barn till mödrar som behandlas med oxikodon.

##### Amning

Oxikodon kan utsöndras i bröstmjölk och kan orsaka andningsdepression hos det nyfödda barnet. Därför ska oxikodon inte ges till ammande mödrar.

##### Fertilitet

Det finns inga humandata på oxikodons effekt på fertilitet tillgängliga. Hos råttor sågs ingen effekt på parning eller fertilitet vid oxikodonbehandling (se avsnitt 5.3).

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Oxikodon kan försämra förmågan att framföra fordon och använda maskiner, framför allt i början av behandlingen och vid ökning av dosen.

#### **4.8 Biverkningar**

De vanligaste biverkningarna är förstopning och illamående som båda uppträder hos 25–30 % av patienterna som får oralt oxikodon. Om illamående eller kräkningar blir besvärande kan OxyNorm kombineras med antiemetika. Såsom med andra starka opioider förekommer förstopning sannolikt och bör behandlas på lämpligt sätt med laxermedel. Om de opioidrelaterade biverkningarna fortsätter bör de närmare utredas med avseende på alternativa orsaker.

Med undantag för förstopning tenderar biverkningarna från rena opioidagonister att minska vid fortsatt behandling. Att förutse biverkningar och en adekvat patientvård kan förbättra följsamheten. Liksom med andra starka opioider är den allvarligaste biverkningen som är förknippad med oxikodonbehandling andningsdepression (se avsnitt 4.4 och 4.9). Den förekommer mest sannolikt hos äldre, svaga och opioidintoleranta patienter.

Följande frekvenser utgör grunden för bedömningen av biverkningar:

Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), Vanliga ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ ), Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ ), Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Följande biverkningar kan förekomma:

<b>Immunsystemet</b>	
Mindre vanliga	Överkänslighet
Ingen känd frekvens	Anafylaktisk eller anafylaktoid reaktion

<b>Metabolism och nutrition</b>	
Vanliga	Minskad aptit
Mindre vanliga	Uttorkning

<b>Psykiska störningar</b>	
Vanliga	Ångest, förvirring, sömnlöshet, nervositet, depression, onormalt tänkande
Mindre vanliga	Agitation, hallucinationer, påverkad labilitet, eufori, minskad libido, läkemedelsberoende (se avsnitt 4.4)
Ingen känd frekvens	Aggression

<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	
Mycket vanliga	Yrsel, somnolens, huvudvärk
Vanliga	Tremor, letargi
Mindre vanliga	Amnesi, kramper, ofrivilliga muskelkontraktioner, hypertoni, hypestesi, parestesier, talstörningar, synkope, dysgeusi
Ingen känd frekvens	Hyperalgesi

<b>Ögon</b>	
Mindre vanliga	Nedsatt synförmåga, mios

<b>Öron och balansorgan</b>	
Mindre vanliga	Svindel

<b>Hjärtat</b>	
Mindre vanliga	Palpitationer (i samband med abstinenssymtom)

<b>Blodkärl</b>	
Mindre vanliga	Vasodilatation
Sällsynta	Hypotoni, ortostatisk hypotoni

<b>Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum</b>	
Vanliga	Dyspné
Mindre vanliga	Andningsdepression
Ingen känd frekvens	Centralt sömnapnésyndrom

<b>Magtarmkanalen</b>	
-----------------------	--

Mycket vanliga	Förstoppning, illamående, kräkning
Vanliga	Buksmärta, diarré, dyspepsi, munorrhett
Mindre vanliga	Matsmältningsbesvär, flatulens, dysfagi, ileus, rapning
Ingen känd frekvens	Karies
<b>Lever och gallvägar</b>	
Mindre vanliga	Förhöjda leverenzymer
Ingen känd frekvens	Kolestas, gallkolik

<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
Mycket vanliga	Klåda
Vanliga	Utslag, hyperhidros
Mindre vanliga	Torr hud
Sällsynta	Urtikaria

<b>Njurar och urinvägar</b>	
Mindre vanliga	Urinretention

<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>	
Mindre vanliga	Erektil dysfunktion, hypogonadism
Ingen känd frekvens	Amenorré

<b>Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället</b>	
Vanliga	Asteni, trötthet, svettning
Mindre vanliga	Perifert ödem, törst, abstinenssymtom, ödem, frossa, läkemedelstolerans, sjukdomskänsla
Ingen känd frekvens	Neonatalt utsättningssyndrom

#### Läkemedelsberoende

Upprepad användning av OxyNorm kan leda till läkemedelsberoende, även vid terapeutiska doser. Risken för läkemedelsberoende kan variera beroende på patientens individuella riskfaktorer, dosering och opioidbehandlingens längd (se avsnitt 4.4).

#### Pediatrisk population

Frekvens, typ och svårighetsgrad av biverkningar hos ungdomar (i åldern 12 till 18 år) verkar likna de samma som hos vuxna (se avsnitt 5.1).

#### 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:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
Biverkningsregistret

#### 4.9 Överdosering

Akut överdosering med oxikodon kan yttra sig i andningsdepression, däsighet som utvecklas till dvala eller koma, reducerad skelettmuskeltonus, mios, bradykardi, hypotoni, lungödem och död.

Toxisk leukoencefalopati har observerats vid överdosering av oxikodon.

##### *Behandling av överdosering*

Se till att luftvägarna hålls öppna. Rena opioidantagonister som naloxon är specifika motgifter mot opioidöverdosering. Andra stödjande åtgärder ska vid behov användas.

Vid behov magtömning, aktivt kol och laxermedel. Primär uppmärksamhet ska ges till att upprätta fria luftvägar och inleda andningsstödjande åtgärder. Andning och blodcirculation upprätthålls och stöds vid behov med hjälp av intensivvård.

I allvarliga fall bör man överväga att ge 0,8 mg naloxon intravenöst. Detta upprepas med 2–3 minuters intervall vid behov. Alternativt kan en infusion med 2 mg naloxon i 500 ml fysiologisk saltlösning eller 5 % glukoslösning (0,004 mg/ml) användas.

Infusionen bör fortgå i en takt som motsvarar tidigare bolusdos samt i enlighet med patientens svar.

Vid intravenös naloxon ses en effekt efter 1–2 minuter. Vid subkutan eller intramuskulär användning ses en effekt efter 2–5 minuter. Effektduration beror på dos och administreringssätt och är längre vid intramuskulär än vid intravenös administrering. Hos vuxna är den rapporterade halveringstiden för naloxon i plasma 60–90 minuter.

Eftersom naloxon har relativt kortvarig verkan måste patienten noga övervakas till dess spontanandningen har kommit igång på ett tillförlitligt sätt. Övervakning i ytterligare 24–48 timmar rekommenderas vid risk för återkommande symptom.

För mindre allvarliga fall av överdosering ska patienten ges 0,2 mg naloxon intravenöst och vid behov följs upp med 0,1 mg varannan minut.

Naloxon ska 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 fysiskt beroende av oxikodon. Plötslig eller fullständig reversering av opioideffekterna kan i sådana fall orsaka akut smärta eller abstinenssymtom.

### 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

#### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Naturliga opiumalkaloider, opiater  
ATC-kod: N02AA05

Oxikodon är en ren opioidagonist utan någon antagonistverkan. Oxikodon har en liknande effekt som morfin.

Läkemedlets huvudsakliga effekter är smärtlindring, ångestdämpning, hostdämpande effekt och sedering. Effekten förmedlas genom opioidreceptorer i centrala nervsystemet som svarar på endogena föreningar med opioidliknande aktivitet.

#### Endokrina systemet

Se avsnitt 4.4.

#### Magtarmkanalen

Opioider kan inducera spasmer i Oddis sfinkter.

#### Övriga farmakologiska effekter

*In vitro*- och djurförsök visar att naturliga opioider som morfin har många olika inverkan på olika delar av immunsystemet. Den kliniska betydelsen av detta fenomen är inte känd. Det är inte heller känt huruvida oxikodon som är en halvsyntetisk opioid har en immunologisk effekt som påminner om morfin.

#### Pediatrisk population

Sammantaget visar säkerhetsdata som erhållits med oxikodon i kliniska, farmakodynamiska och farmakokinetiska studier att oxikodon i allmänhet tolereras väl hos pediatriska patienter med biverkningar som huvudsakligen påverkar mag-tarmsystemet och nervsystemet. Biverkningarna överensstämde med den kända säkerhetsprofilen för oxikodon och andra jämförbara starka opioider (se avsnitt 4.8). Det finns inga data från kliniska prövningar om långtidsanvändning hos barn i åldern 12 till 18 år.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Farmakokinetiska studier med friska frivilliga visade en fullständig biotillgänglighet av oxikodon från OxyNorm injektionsvätska när det gavs intravenöst och subkutant både som en enkel bolusdos och som kontinuerlig infusion över 8 timmar.

Studier på friska frivilliga och patienter har visat att oxikodondosen korrelerar med läkemedelskoncentrationen i plasma och läkemedelskoncentrationen i plasma korrelerar med vissa förväntade opioideffekter.

Liksom med alla opioider finns det stora individuella skillnader i den längsta effektiva plasmakoncentrationen, särskilt om patienten tidigare har behandlats med potenta opioidantagonister. Av denna anledning måste dosen titreras individuellt för att uppnå önskad effekt.

Efter absorption distribueras oxikodon i hela kroppen. Cirka 45 % binds till plasmaproteinerna. Oxikodons elimineringshalveringstid är ca 3 timmar.

Oxikodon passerar placenta och utsöndras i bröstmjölk.

Oxikodon metaboliseras i levern via CYP3A4 och CYP2D6 till noroxikodon, oxymorfon och noroxymorfon som därefter glukuronideras. Noroxikodon och noroxymorfon är de huvudsakliga metaboliterna i blodcirculationen. Noroxikodon är en svag my-opioidagonist. Noroxymorfon är en potent my-opioidagonist men passerar dock inte blod-hjärnbarriären i någon betydande utsträckning. Oxymorfon är en potent my-opioidagonist men dess koncentrationer är mycket låga efter administrering av oxikodon. Ingen av dessa metaboliter förväntas ha en signifikant effekt på den analgetiska effekten av oxikodon.

Den aktiva substansen och dess metaboliter utsöndras i både urin och feces.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

#### *Teratogenicitet*

Oxikodon var inte teratogen ens vid maternellt toxiska doser hos råtta och kanin. Oxikodon påverkade inte fertilitet eller reproduktion, eller hade någon negativ påverkan på långsiktig utveckling hos ungar (F1-generation) till råttor som behandlats med oxikodon under sen dräktighet och laktation. Vidare hade inte oxikodon några utvecklingseffekter på ungar till F1-generationens honor.

#### *Karcinogenicitet*

Oxikodons karcinogena potential har inte utvärderats i djurstudier.

#### *Mutagenicitet*

Mycket höga koncentrationer oxikodon, liksom med andra opioider, associerades med genotoxicitet i vissa *in vitro* däggdjursexperiment (muslymfomtester och human lymfocyt kromosomavvikelsestest även om det senare fyndet inte var reproducerbart). Emellertid observerades inga effekter i ett bakteriellt mutagenicitetstest med partiell metabol aktivering, inte heller i ett mikrokärntest *in vivo* på mus ens vid dödliga doser.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpmän**

Citronsyramonohydrat

Natriumcitrat

Natriumklorid

Saltsyra (pH-justerare)

Natriumhydroxid (pH-justerare)

Vatten för injektionsvätskor

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Den parenterala oxikodonberedningen OxyNorm har studerats för kompatibilitet med vissa parenterala beredningar som innehåller följande läkemedel: hyoscin-butylbromid, hyoscin-hydrobromid, dexametason-natriumfosfat, haloperidol, midazolam-hydroklorid, metoklopramid-hydroklorid och levomepromazin-hydroklorid. Men för varje produkt ska användaren se till att informationen om kompatibilitet stöder användningen av kombinationen.

Den parenterala oxikodonberedningen OxyNorm har ett surt pH och är sannolikt inkompatibel med alkalisika beredningar (såsom fluorouracil [5-FU]). Detta kan leda till utfällning. Den parenterala oxikodonberedningen OxyNorm har också visat sig vara kemiskt inkompatibel med proklorperazin.

Om OxyNorm ges samtidigt med cyklizin och om koncentrationen av cyklizin är mer än 3 mg/ml i kombination är spädningen instabil och kan fällas ut. Vid spädning av kombinationen får 0,9 % (9 mg/ml) NaCl injektionsvätska inte användas eftersom lösningen är instabil och kan fällas ut.

Det rekommenderas att den parenterala oxikodonberedningen OxyNorm inte administreras samtidigt med andra parenterala beredningar om informationen om kompatibilitet stöder inte användningen av kombinationen.

### **6.3 Hållbarhet**

5 år öppnad.

Infektionen ska användas genast efter att ampullen öppnats. Efter öppnandet ska överbliven del kasseras. Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats vid användning under 7 dagar vid rumstemperatur.

Ur en mikrobiologisk synvinkel, ska produkten används omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstiden och förvaringsvillkoren före administrering användarens ansvar och bör normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2–8 °C, om inte beredning/spädning (etc.) genomförts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar före öppnande av förpackning.  
För ytterligare information om användande efter öppnande, se avsnitt 6.3.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Klara glasampuller: 10 mg/ml: 1 ml, 2 ml och 20 ml.

Förpackningsstorlekar: 5 ampuller (1 ml och 2 ml), 4 ampuller (20 ml).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

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

För intravenös användning ska OxyNorm spädas till en koncentration på 1 mg/ml oxikodonhydroklorid. Följande lösningar för infusion/injektion kan användas för spädning: 0,9 % (9 mg/ml) natriumkloridlösning, 5 % (50 mg/ml) glukoslösning eller vatten för injektionsvätskor.

För subkutan användning kan OxyNorm spädas med följande lösningar för infusion/injektion: 0,9 % (9 mg/ml) natriumkloridlösning, 5 % (50 mg/ml) glukoslösning eller vatten för injektionsvätskor.

Om OxyNorm injektionsvätska ska administreras samtidigt med cyklizin ska kombinationsvätskan spädas med vatten för injektionsvätskor. 0,9 % (9 mg/ml) NaCl injektionsvätska får inte användas. Om mängden cyklizin i kombinationslösningen är under 3 mg/ml förblir kombinationslösningen fysikaliskt och kemiskt stabil i 24 timmar vid rumstemperatur. Om mängden cyklizin i kombinationslösningen är över 3 mg/ml är lösningen instabil och kan fällas ut.

OxyNorm injektionsvätska (outspädd eller utspädd till styrka 0,9 % (9 mg/ml) NaCl eller 5 % (50 mg/ml) glukos-injektionsvätska eller vatten för injektionsvätskor) är fysikaliskt och kemiskt stabil i upp till 7 dagar i rumstemperatur och 37 °C vid kontakt med polypropen- eller polykarbonatsprutor, polyeten- eller PVC-slangar och PVC- eller EVA-infusionspåsar.

Outspädd eller beredd lösning behöver inte skyddas mot ljus om den används med de infusionsvätskor och instrument som används i dessa undersökningar.

Felaktig hantering av den outspädda lösningen efter att den ursprungliga ampullen öppnats och felaktig hantering av de beredda lösningarna kan äventyra produktens sterilitet.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Mundipharma Oy  
Råtorpsvägen 41 B  
01640 Vanda

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

10 mg/ml: 17150

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

21.4.2004/14.4.2010

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

21.11.2023