

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml injektio- tai infuusionestettä sisältää 10 mg oksikodonihydrokloridia vastaten 9 mg oksikodonia

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

### 3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, liuos

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

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Keskivaikean ja vaikean kivun hoito

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Antotapa

Injektio tai infuusio ihon alle

Injektio tai infuusio laskimoon

Injektio lihakseen.

Jos laskimoon annettavaa bolusannosta varten tarvitaan pieniä annoksia tai jos laskimoinfuusio tai itseannostelulaitteella (PCA) toteutettu kivunhoito on tarpeen, lääke tulee laimentaa vahvuuteen joko 0,9-prosenttisella (9 mg/ml) NaCl- tai 5-prosenttisellä (50 mg/ml) glukoosi-injektionesteellä tai injektio- tai infuusionesteisiin käytettävällä vedellä.

Laskimoon annettavaa bolusinjektiota, PCA:ta, laskimoinfuusiota tai lihakseen annettavaa bolusinjektiota voidaan käyttää vaihtoehtoisina antotapoina akuutin kivun (esim. postoperatiivinen kipu) hoidossa. Ihon alle annettavaa bolusinjektiota, ihon alle annettavaa infuusiota 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.

#### *Yli 18-vuotiaat aikuiset*

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): Lääke laimennetaan 1 mg/ml:n vahvuuteen 0,9 % (9 mg/ml) NaCl-, 5 % (50 mg/ml) glukoosi-injektionesteellä tai injektionesteisiin käytettävällä vedellä.. Bolusannos 1–5 mg annetaan hitaasti 1-2 minuutissa. Hoidon alussa pienten 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, laskimoinfuusiota tai PCA:ta tulee harkita.

Laskimoon (PCA): Lääke laimennetaan 1 mg/ml:n vahvuuteen 0,9 % (9 mg/ml) NaCl-, 5 % (50 mg/ml) glukoosi-injektionesteellä tai injektionesteisiin käytettävällä vedellä. Bolusannosten (0,03 mg/kg) välillä tulee olla vähintään 5–10 minuutin lukitusaika.

Laskimoon (infuusio): Lääke laimennetaan 1 mg/ml:n vahvuuteen 0,9 % (9 mg/ml) NaCl-, 5 % (50 mg/ml) glukoosi-injektionesteellä tai injektionesteisiin käytettävällä vedellä.. 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, laskimoinfuusiota tai kipupumppua tulee harkita.

#### *Syöpäkipu ja muu krooninen kipu*

Pitkäaikaisen, 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 (infuusio): 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).

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 oksikodoniin*

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 oksikodoniin*

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

#### *Hoidon kesto*

Oksikodonihoitoa ei pidä jatkaa pidempään kuin on välttämätöntä.

#### *Hoidon lopettaminen*

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

#### *Alle 18-vuotiaat lapset ja nuoret*

Oksikodonin tehoa ja turvallisuutta alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu.

#### *Iäkkäät potilaat*

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

#### *Munuaisten tai maksan vajaatoimintapotilaat*

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

### **4.3 Vasta-aiheet**

OxyNorm-valmiste on vasta-aiheinen

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

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

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

Tärkein liian suuriin opioidiannoksiin liittyvä vaara on hengityslama. Opioidit voivat aiheuttaa uneen liittyviä hengityshäiriöitä, kuten sentraalista uniapneaa ja uneen liittyvää hypoksemiaa. Opioidien käyttö saattaa annosriippuvaisesti lisätä sentraalisen uniapnean riskiä joillakin potilailla. Lisäksi opioidit saattavat pahentaa olemassa olevaa uniapneaa (ks. kohta 4.8). Jos potilaalla ilmenee sentraalista uniapneaa, opioidien kokonaisannoksen pienentämistä on harkittava.

Oksikodonin ja sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja niiden kaltaisten lääkkeiden, samanaikainen käyttö voi aiheuttaa sedaatiota, hengityslamaa, koomaa ja kuoleman. Näiden riskien vuoksi näitä sedatiivisia lääkkeitä voidaan määrätä samanaikaisesti oksikodonin kanssa vain sellaisille potilaille, joille muut hoitovaihtoehdot eivät sovi. Jos potilaalle päätetään määrätä oksikodonia samanaikaisesti sedatiivisten lääkkeiden kanssa, on määrättävä pienin tehoava annos ja hoidon on oltava mahdollisimman lyhytkestoinen. Potilasta on seurattava tarkkaan hengityslaman ja sedaation merkkien ja oireiden varalta. On erittäin suositeltavaa neuvoa potilasta ja hänen läheisiään tarkkailemaan näitä oireita (ks. kohta 4.5).

OxyNorm-valmiste saattaa lamata yskänrefleksin.

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

Pitkäaikaisen käytön yhteydessä potilaalle saattaa kehittyä toleranssi, jolloin kivunlievityksessä tarvitaan jatkuvasti suurempia annoksia. Valmisteen pitkäaikainen käyttö voi aiheuttaa fyysistä riippuvuutta, ja hoidon äkillinen keskeyttäminen voi johtaa vieroitusoireisiin. Kun oksikodonihoido 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, kiihtyneisyys, kouristukset ja unettomuus.

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

Opioidit eivät ole ensisijainen hoito krooniseen ei-maligniin kipuun, eikä niitä suositella ainoaksi hoidoksi. Opioidia pitäisi käyttää osana kokonaisvaltaista hoito-ohjelmaa, johon kuuluu muuta lääkitystä ja muita hoitomuotoja. Kroonisesta ei-malignista kivusta kärsiviä potilaita on arvioitava ja seurattava riippuvuuden ja väärinkäytön havaitsemiseksi. Tiivis yhteydenpito lääkärin ja potilaan välillä on tarpeen, jotta annosta voidaan säätää. On erittäin suositeltavaa, että lääkäri määrittää hoidon tavoitteet kivun hoitosuosituksen mukaisesti. Lääkäri ja potilas voivat sopia hoidon lopettamisesta, jos näitä tavoitteita ei saavuteta.

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

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

Alkoholin ja OxyNorm-valmisteen 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 prolaktiinipitoisuuksien suureneminen ja plasman kortisoli- ja testosteronipitoisuuksien pieneneminen. 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 keskushermostoa lamaavan vaikutuksen vuoksi opioidien ja sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja niiden kaltaisten lääkkeiden, samanaikainen käyttö lisää sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman riskiä. Annostusta ja samanaikaisen hoidon kestoa on rajoitettava (ks. kohta 4.4). Keskushermostoa lamaavia lääkkeitä ovat mm. muut opioidit, gabapentinoidit kuten pregabaliini, anksiolyytit, 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 psyykkisen tilan muutokset (esim. levottomuus, hallusinaatiot, kooma), autonomisen hermoston toimintahäiriö (esim. takykardia, labiili verenpaine, hypertermia), neuromuskulaariset poikkeavuudet (esim. hyperrefleksia, koordinaatiohäiriö, jäykkyyys) ja/tai maha-suolikanavan oireet (esim. pahoinvointi, 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 estäjää tai on käyttänyt niitä edeltävien kahden viikon aikana (ks. kohta 4.4).

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

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

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

Seuraavassa yksityiskohtaisia esimerkkejä:

- 200 mg 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 mäkikuisma, saattavat indusoida oksikodonin metaboliaa ja lisätä oksikodonin puhdistumaa, mikä saattaa pienentää oksikodonin pitoisuutta plasmassa. Tästä syystä oksikodoniannosta on ehkä muutettava.

Seuraavassa yksityiskohtaisia esimerkkejä:

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

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

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

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

##### Raskaus

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

##### Imetys

Oksikodoni saattaa erittyä 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 paritteluun 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 Haittavaikutukset

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

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

Riippuvuus ja toleranssi eivät yleensä aiheuta ongelmia vaikeaa kipua hoidettaessa.

Haittavaikutusten arviointi perustuu seuraaviin esiintymistiheyksiin:

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

Seuraavia haittavaikutuksia saattaa esiintyä:

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

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

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

<b>Hermosto</b>	
Hyvin yleiset	Huimaus, uneliaisuus, päänsärky
Yleiset	Vapina, letargia
Melko harvinaiset	Muistinmenetyt, kouristukset, tahattomat lihassupistukset, hypertensio, hypestesia, parestesiat, puhehäiriöt, pyörtyminen, makuaistin häiriöt
Yleisyys tuntematon	Hyperalgesia, uniapneaoireyhtymä

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

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

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

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



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

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

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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystuhoon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

## 4.9 Yliannostus

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

#### *Yliannostuksen hoito*

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

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

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

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

Laskimoon annetun naloksonin vaikutuksen nopeus on 1-2 minuuttia. Ihon alle tai lihakseen annettuna vaikutuksen nopeus on 2-5 minuuttia. Vaikutuksen kesto riippuu annoksesta ja antoreitistä, ja on pidempi

lihakseen annettuna kuin laskimoon annettuna. Aikuisilla naloksonin raportoitu puoliintumisaika plasmassa on 60–90 minuuttia.

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

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

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

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

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä, ATC-koodi: N02AA05

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

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

#### Umpieritys

Katso kohta 4.4.

#### Ruoansulatuselimistö

Opioidit saattavat aiheuttaa Oddin sulkijalihaksen spasmeja.

#### Muut farmakologiset vaikutukset

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

### **5.2 Farmakokineetiikka**

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

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

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

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

Oksikodoni läpäisee istukan ja erittyy rintamaitoon.

Oksikodoni metaboloituu maksassa CYP3A4- ja CYP2D6-välitteisesti noroksikodoniksi, oksimorfoniksi ja noroksimorfoniksi, jotka taas glukuronidoiduvat. Noroksikodoni ja noroksimorfoni ovat tärkeimmät verenkierrassa esiintyvät metaboliitit. Noroksikodoni on heikko myy-opioidiagonisti. 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 oksikodoninannon jälkeen. Minkään näistä metaboliiteista ei arvella vaikuttavan merkitsevästi oksikodonin analgeettiseen vaikutukseen.

Vaikuttava aine ja sen metaboliitit erittyvät sekä virtsaan että ulosteeseen.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

#### **5.3.1 Teratogeenisuus**

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

#### **5.3.2 Karsinogeenisuus**

Oksikodonin karsinogeenistä potentiaalia ei ole arvioitu eläintutkimuksissa.

#### **5.3.3 Mutageenisuus**

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Sitruunahappomonohydraatti  
Natriumsitraatti  
Natriumkloridi  
Suolahappo (pH:n säätäjä)  
Natriumhydroksidi (pH:n säätäjä)  
Injektionesteisiin käytettävä vesi.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Parenteraalisen OxyNorm-oksikodonivalmisteen yhteensopivuutta on tutkittu joidenkin parenteraalisten valmisteiden kanssa jotka sisältävät seuraavia lääkaineita : hyoskiinibutyylibromidi, hyoskiinihydrobromidi, deksametoninatriumfosfaatti, haloperidoli, midatsolaamihydrokloridi, metoklopramidihydrokloridi ja levomepromatsiinihydrokloridi. Käyttäjän tulee kuitenkin varmistua jokaisen valmisteen kohdalla siitä, että yhteensopivuustiedot tukevat yhdistelmän käyttöä.

Parenteraalisen OxyNorm-oksikodonivalmisteen pH on hapan, joten se on todennäköisesti yhteensopimaton alkalisten valmisteiden kanssa (kuten fluorourasiili [5-FU]). Seurauksena voi olla saostuminen. Parenteraalisen OxyNorm-oksikodonivalmisteen on myös osoitettu olevan kemiallisesti yhteensopimaton proklooriperatsiinin kanssa.

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

On suositeltavaa, että parenteraalista OxyNorm-oksikodonivalmistettä ei anneta yhdessä muiden parenteraalisten valmisteiden kanssa, elleivät yhteensopivuustiedot tue yhdistelmän käyttöä.

### **6.3 Kesto aika**

5 vuotta avaamattomana.

Injektio on käytettävä välittömästi ampullin avaamisen jälkeen. Avaamisen jälkeen käyttämättä jäänyt valmiste on hävitettävä. Valmisteen 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 aseptisissä olosuhteissa.

### **6.4 Säilytys**

Ei erityisiä säilytysohjeita ennen avaamista.

Lisätietoja käytöstä avaamisen jälkeen, ks. kohta 6.3.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

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

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

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

Laimennetaan 0,9-prosenttisella (9 mg/ml) NaCl- tai 5-prosenttisellä (50 mg/ml) glukoosi-injektionesteellä tai injektionesteisiin käytettävällä vedellä tarpeen mukaan.

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 stabiilina 24 tuntia huoneenlämmössä. Jos syklitsiinin pitoisuus yhdistelmäliuoksessa on yli 3 mg/ml, liuos on epästabili ja voi saostua.

OxyNorm-injektio (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 yhteensopiva polypropeen- tai polykarbonaattiruiskuissa, polyeteeni- tai PVC-letkuissa sekä PVC- tai EVA-infuusiopusseissa 7 päivän ajan huoneenlämmössä ja 37 °C.

Laimentamatonta tai vahvuuteen laimennettua liuosta ei tarvitse säilyttää valolta suojattuna, jos sitä käytetään näissä tutkimuksissa käytettyjen infuusionesteiden ja laitekoonpanojen 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**

24.8.2021