

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Oxyswiss Depot 5 mg depottabletit
Oxyswiss Depot 10 mg depottabletit
Oxyswiss Depot 20 mg depottabletit
Oxyswiss Depot 40 mg depottabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Oxyswiss Depot 5 mg depottabletit:
Yksi depottabletti sisältää 5 mg oksikodonihydrokloridia, joka vastaa 4,5 mg oksikodonia.

Oxyswiss Depot 10 mg depottabletit:
Yksi depottabletti sisältää 10 mg oksikodonihydrokloridia, joka vastaa 9 mg oksikodonia.

Oxyswiss Depot 20 mg depottabletit:
Yksi depottabletti sisältää 20 mg oksikodonihydrokloridia, joka vastaa 18 mg oksikodonia.

Oxyswiss Depot 40 mg depottabletit:
Yksi depottabletti sisältää 40 mg oksikodonihydrokloridia, joka vastaa 36 mg oksikodonia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Oxyswiss Depot 5 mg depottabletit:
Yksi depottabletti sisältää 31,6 mg laktoosimonohydraattia.

Oxyswiss Depot 10 mg depottabletit:
Yksi depottabletti sisältää 63,2 mg laktoosimonohydraattia.

Oxyswiss Depot 20 mg depottabletit:
Yksi depottabletti sisältää 31,6 mg laktoosimonohydraattia.

Oxyswiss Depot 40 mg depottabletit:
Yksi depottabletti sisältää 31,6 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti.

Oxyswiss Depot 5 mg depottabletit:
Sinisiä, pyöreitä, kaksoiskuperia tabletteja, joiden halkaisija on 7 mm ja joiden toiselle puolelle on kaiverrettu merkintä "OX 5".

Oxyswiss Depot 10 mg depottabletit:
Valkoisia, pyöreitä, kaksoiskuperia tabletteja, joiden halkaisija on 9 mm ja joiden toiselle puolelle on kaiverrettu merkintä "OX 10".

Oxyswiss Depot 20 mg depottabletit:
Vaaleanpunaisia, pyöreitä, kaksoiskuperia tabletteja, joiden halkaisija on 7 mm ja joiden toiselle puolelle on kaiverrettu merkintä "OX 20".

Oxyswiss Depot 40 mg depottabletit:

Keltaisia, pyöreitä, kaksoiskuperia tabletteja, joiden halkaisija on 7 mm ja joiden toiselle puolelle on kaiverrettu merkintä "OX 40".

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vaikea-asteinen kipu, jota voidaan hoitaa asianmukaisesti vain opioidikipulääkkeillä. Oxyswiss Depot -valmiste on tarkoitettu aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Annostus riippuu kivun voimakkuudesta ja potilaan yksilöllisestä herkkyydestä hoitoon. Käytössä ovat seuraavat yleiset annossuositukset:

Aikuiset ja vähintään 12-vuotiaat nuoret

Annoksen titraus ja säätäminen

Potilailla, jotka eivät ole käyttäneet aiemmin opioideja, tavanomainen aloitusannos on 10 mg oksikodonihydrokloridia 12 tunnin välein. Jotkut potilaat voivat hyötyä 5 mg:n aloitusannoksesta, mikä minimoi haittavaikutusten esiintyvyyden.

Jo opioideja käyttävät potilaat voivat aloittaa hoidon suuremmilla annoksilla aiemmat opioidihoitokokemukset huomioiden.

Jos annos ei ole toteutettavissa/käytännöllistä toteuttaa näillä vahvuuksilla, muita vahvuuksia on saatavana.

Hyvin kontrolloitujen kliinisten tutkimusten perusteella 10 - 13 mg oksikodonihydrokloridia vastaa noin 20 mg morfiinisulfaattia, jotka ovat molemmat depotmuotoisia.

Koska potilaiden herkkyys erilaisille opioideille on yksilöllistä, on suositeltavaa, että potilaat toisista opioideista vaihtaessaan aloittavat varovaisella Oxyswiss Depot -annoksella, jossa on 50 - 75 % lasketusta oksikodonihydrokloridiannoksesta.

Jotkut potilaat, jotka käyttävät Oxyswiss Depot -valmistetta kiinteän aikataulun mukaisesti, tarvitsevat nopeasti toimivia kipulääkkeitä varalääkkeiksi läpilyöntikivun hallitsemiseen. Oxyswiss Depot -valmistetta ei ole tarkoitettu akuutin kivun ja/tai läpilyöntikivun hoitoon. Läpilyöntikipuihin käytettävän lääkityksen yksittäisen annoksen pitää muodostaa 1/6 ekvianalgeettisesta Oxyswiss Depot -valmisteen vuorokausiannoksesta. Jos potilas käyttää läpilyöntikipujen lääkitystä useammin kuin kaksi kertaa vuorokaudessa, Oxyswiss Depot -valmisteen annosta on suurennettava. Annosta ei saa muuttaa useammin kuin kerran 1 - 2 päivän välein, kunnes on saavutettu vakaa antoaikataulu kaksi kertaa vuorokaudessa.

Kun annosta nostetaan 10 mg:sta 20 mg:aan otettuna 12 tunnin välein, annosmuutokset on tehtävä välein, jotka ovat noin kolmannes vuorokausiannoksesta. Tavoitteena on potilaskohtainen annostus, joka kaksi kertaa vuorokaudessa otettuna mahdollistaa riittävän kivunlievityksen ja siedettävät haittavaikutukset sekä mahdollisimman vähäisen läpilyöntikipujen lääkityksen käytön niin kauan kuin kivunlievitystä tarvitaan.

Tasainen jakautuminen (sama annos aamuin illoin) kiinteän aikataulun mukaan (12 tunnin välein) sopii suurimmalle osalle potilaista. Joillekin potilaille voi olla hyödyllistä jakaa annokset epätasaisesti. Yleisesti

ottaen on valittava pienin tehokas kipua lievittävä annos. Ei-malignin kivun hoitoon riittää yleensä 40 mg:n vuorokausiannos; suuremmat annokset voivat kuitenkin olla tarpeen. Potilaat, joilla on syöpään liittyvää kipua, voivat tarvita 80 - 120 mg:n annoksia, ja annos voidaan yksittäisissä tapauksissa suurentaa jopa 400 mg:aan. Jos vielä suurempia annoksia tarvitaan, annos on päätettävä yksilöllisesti tasapainottaen tehoa ja toleranssia sekä haittavaikutusten riskiä.

Lääkityksen kesto

Oxyswiss Depot -valmistetta ei saa ottaa pidempään kuin on tarpeen. Jos sairauden tyyppi ja vakavuus edellyttävät pidempiaikaista hoitoa, huolellinen ja säännöllinen seuranta on tarpeen, jotta voidaan määrittää, onko hoitoa on jatkettava ja missä laajuudessa.

Hoidon lopettaminen

Kun potilas ei enää tarvitse oksikodonihoitoa, voi olla aiheellista pienentää annosta vähitellen, jotta vieroitusoireilta vältytään.

Pediatriset potilaat

Tutkimuksia alle 12-vuotiailla potilailla ei ole toteutettu ja siksi oksikodonihydrokloridia ei saa käyttää alle 12-vuotiaille potilaille.

Iäkkäät potilaat

Iäkkäiden potilaiden annosta ei yleensä ole tarpeen muuttaa.

Potilaat, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Näillä potilailla aloitusannos on määritettävä konservatiivisesti. Aikuisille suositeltua aloitusannosta on pienennettävä 50 prosentilla (esim. 10 mg vuorokaudessa suun kautta, jos potilasta ei ole aiemmin hoidettu opioideilla) ja kunkin potilaan annos on titrattava hänelle sopivaksi niin, että riittävä kivunlievitys saavutetaan kunkin kliinisen tilanteen mukaan.

Antotapa

Suun kautta.

Oxyswiss Depot -valmistetta on otettava kaksi kertaa vuorokaudessa kiinteän aikataulun mukaan määritetty annos.

Depottabletit voidaan ottaa aterian yhteydessä tai muuna aikana riittävän nestemäärän kera. Oxyswiss Depot -depottabletit on nieltävä kokonaisina eikä niitä saa pureskella.

Riskiryhmään kuuluvat potilaat

Riskiryhmään kuuluville potilaille on ensin määrättävä puolet aikuisille suositellusta annoksesta, jos he eivät ole aiemmin käyttäneet opioideja. Tällaisia potilaita ovat esimerkiksi alipainoiset potilaat tai potilaat, joiden elimistössä lääkevalmisteet metaboloituvat hitaasti. Annos on titrattava yksilöllisen kliinisen tilanteen mukaan.

Noudata lapsiturvallisten läpipainopakkausten avaamista koskevia ohjeita, ks. kohta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Vaikea-asteinen hengityslama, johon liittyy hypoksiaa ja/tai hyperkapniaa.
- Vaikea-asteinen krooninen ahtauttava keuhkosairaus.
- Cor pulmonale.
- Vaikea-asteinen keuhkoastma.
- Kohonnut veren hiilidioksidipitoisuus.
- Paralyyttinen ileus.
- Akuutti vatsasairaus, heikentynyt suoliston peristaltiikka.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Pediatriset potilaat

Oxyswiss Depot -valmisteen käyttöä ei ole tutkittu alle 12-vuotiailla lapsilla. Tablettien tehoa ja turvallisuutta ei ole osoitettu alle 12-vuotiaiden lasten hoidossa, eikä sitä siksi suositella.

Iäkkäät ja heikot potilaat

Tärkein liian suuriin opioidiannoksiin liittyvä vaara on hengityslama. Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa iäkkäitä tai heikkokuntoisia potilaita, potilaita, joilla on vaikea-asteinen keuhkotoiminnan vajaus, vaikea-asteinen maksan tai munuaisten vajaatoiminta, myksedeema, hypotyreosi, Addisonin tauti (lisämunuaisten vajaatoiminta), myrkytyspsykoosi (esim. alkoholi), eturauhasen liikakasvu, lisämunuaiskuoren vajaatoiminta, alkoholismi, tunnettu opioidiriippuvuus, delirium tremens, pankreatiitti, sappikanavan sairaus, tulehduksellinen suolistosairaus, sappi- tai virtsanjohdinkoliikki, hypotensio, hypovolemia, sairaus johon liittyy kohonnut aivopaine (esim. päänvamma), verenkierron säätelyyn liittyvä häiriö, epilepsia, tai taipumus saada epileptisiä kohtauksia, tai jos potilas käyttää MAO:n estäjiä.

Potilaat, joille tehdään vatsan alueen kirurginen toimenpide

Kuten kaikkia opioidivalmisteita, oksikodonituotteita on käytettävä varoen vatsan alueen leikkauksen jälkeen, sillä opioidien tiedetään heikentävän suolen motiliteettia, eikä niitä siksi saa käyttää ennen kuin lääkäri on varmistanut, että suolen toiminta on palautunut.

Maksan vajaatoiminta

Vaikea-asteisesta maksan vajaatoiminnasta kärsiviä potilaita on seurattava huolellisesti.

Hengityslama

Tärkein opioidiannoksiin liittyvä vaara on hengityslama ja sitä esiintyy todennäköisimmin iäkkäillä ja heikkokuntoisilla potilailla. Oksikodonin hengitystä lamaava vaikutus voi johtaa kohonneeseen hiilidioksidipitoisuuteen veressä ja näin myös aivo-selkäydinnesteessä. Opioideille altistuneilla potilailla voi esiintyä vakavaa verenpaineen laskua.

Sedatiivisten lääkkeiden (esim. bentsodiatsepiinien ja niiden kaltaisten lääkkeiden) samanaikaiseen käyttöön liittyvät riskit

Oxyswiss Depot -valmisteen ja sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja niiden kaltaisten lääkkeiden, samanaikainen käyttö voi johtaa sedaatioon, hengityslamaan, koomaan ja kuolemaan. Tämän vuoksi edellä mainittuja sedatiivisia lääkkeitä on määrättävä samanaikaisesti ainoastaan tapauksissa, joissa muita, potilaille sopivia hoitovaihtoehtoja ei ole saatavilla. Jos päädytään määräämään Oxyswiss Depot -valmistetta yhdessä sedatiivisten lääkkeiden kanssa, on hoidossa käytettävä pienintä tehokasta annosta ja mahdollisimman lyhyttä hoitoaikaa. Potilaan tilaa on seurattava huolellisesti mahdollisten hengityslamaan tai sedaatioon viittaavien merkkien ja oireiden varalta. On erityisen suositeltavaa kehottaa potilaita ja heidän läheisiään tarkkailemaan näitä oireita (ks. kohta 4.5).

Pitkäkestoinen käyttö, toleranssi ja vieroitusoireet

Kroonisessa käytössä potilaalle voi kehittyä lääketoleranssi, jolloin hän tarvitsee progressiivisesti suurempia annoksia kivunlievittämiseen. Tämän valmisteen pitkittynyt käyttö voi johtaa fyysiseen riippuvuuteen, ja valmisteen käytön äkillinen lopettaminen voi aiheuttaa vieroitusoireita. Kun potilas ei enää tarvitse oksikodonihoidoa, voi olla aiheellista pienentää annosta vähitellen, jotta vieroitusoireilta vältytään. Vieroitusoireisiin voi kuulua haukottelu, pupillien laajentuminen, kyynelehtiminen, voimakas nuha, vapina, liikkahikoilu, ahdistuneisuus, ärtyneisyys, kouristukset ja unettomuus.

Hyperalgesia

Hyperalgesiaa, joka ei korjaannu oksikodoniannosta nostamalla, saattaa esiintyä hyvin harvinaisissa tapauksissa etenkin korkeita annoksia käytettäessä. Oksikodoniannoksen pienentäminen tai siirtyminen vaihtoehtoisiin opioideihin voi olla tarpeen.

Opioidien käyttöhäiriö (väärinkäyttö ja riippuvuus)

Opioidien, kuten oksikodonin, toistuva käyttö voi aiheuttaa toleranssin kehittymistä ja fyysistä ja/tai psyykkistä riippuvuutta. Hoitoperäistä addiktiota tiedetään ilmenneen opioidien terapeuttisen käytön jälkeen.

Oxyswiss Depot -valmisteen toistuva käyttö voi johtaa opioidien käyttöhäiriöön (opioid use disorder, OUD). Oxyswiss Depot -valmisteen väärinkäyttö tai tahallinen virheellinen käyttö voi johtaa yliannostukseen ja/tai kuolemaan. Opioidien käyttöhäiriön (OUD) kehittymisen riski on suurempi, jos potilaalla tai hänen perheessään (vanhemmilla tai sisaruksilla) on aiemmin esiintynyt päihteiden väärinkäyttöä (mukaan lukien alkoholin väärinkäyttöä), jos potilas tupakoi tai jos potilaalla on aiemmin esiintynyt muita mielenterveysongelmia (esim. vakavaa masennusta tai ahdistuneisuutta tai persoonallisuushäiriötä).

Potilaita on seurattava päihdehakuksen käyttäytymisen havaitsemiseksi (esim. ennenaikaiset reseptin uusimispyynnöt). 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.

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 kokonaisannoksen pienentämistä.

Preoperatiivinen käyttö

Oxyswiss Depot -valmistetta ei suositella käytettäväksi preoperatiivisessa hoidossa tai 12 - 24 tuntia kirurgisen toimenpiteen jälkeen.

Parenteraalinen suonensisäinen väärinkäyttö

Mikäli valmiste injektoidaan väärinkäyttötarkoituksissa parenteraalisesti laskimoon, tablettien apuaineet voivat aiheuttaa paikallisen kudoksen nekroosin, infektion, suurentuneen endokardiittiriskin ja mahdollisesti hengenvaarallisen sydämen läppävian, keuhkograduloomia tai muita vakavia, mahdollisesti hengenvaarallisia vaikutuksia.

Endokriiniset vaikutukset

Opioidit, kuten oksikodonihydrokloridi, saattavat vaikuttaa hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisakseliin tai hypotalamus-aivolisäke-sukurauhasakseliin. Mahdollisia muutoksia ovat mm. seerumin prolaktiinipitoisuuden nousu ja plasman kortisoli- ja testosteronipitoisuuksien lasku. Nämä hormonaaliset muutokset saattavat aiheuttaa kliinisiä oireita.

Tabletteja ei saa pureskella tai murskata.

Tabletti on nieltävä kokonaisena, eikä sitä saa murtaa, pureskella tai murskata. Näin vältetään vahingoittamasta depottablettien depotominaisuuksia. Murrettujen, pureskeltujen tai murskattujen depotmuotoisten oksikodonitablettien käyttö johtaa mahdollisesti hengenvaarallisen oksikodoniannoksen nopeaan vapautumiseen ja imeytymiseen (ks. kohta 4.9).

Alkoholi

Samanaikainen alkoholin ja oksikodonihydrokloridin käyttö voi lisätä oksikodonihydrokloridin haittavaikutuksia. Samanaikaista käyttöä on vältettävä.

Oxyswiss Depot -valmiste sisältää laktoosia.

Lääke sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Keskushermostoa lamaava vaikutus voi voimistua, jos valmistetta käytetään samanaikaisesti muiden keskushermostoon vaikuttavien aineiden, kuten muiden opioidien, sedatiivien, hypnoottien,

masennuslääkkeiden, psykoosilääkkeiden, anesteettien, lihasrelaksanttien, antihistamiinien ja antiemeettien kanssa. MAO:n estäjillä tiedetään olevan yhteisvaikutuksia opioidianalgeettien kanssa. MAO:n estäjät aiheuttavat keskushermoston aktivoitumista tai lamaantumista, johon liittyy hypertensiivinen tai hypotensiivinen kriisi (ks. kohta 4.4). Oksikodonia on käytettävä varoen potilaille, jotka saavat MAO:n estäjiä tai ovat saaneet niitä kuluneen kahden viikon aikana (ks. kohta 4.4).

Sedatiiviset lääkkeet kuten bentsodiatsepiinit ja niiden kaltaiset lääkkeet

Opioidien ja sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien tai niiden kaltaisten lääkkeiden samanaikainen käyttö lisää sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman riskiä, johtuen näiden aineiden additiivisesta keskushermostoa lamaavasta vaikutuksesta. Samanaikaisessa käytössä on rajattava sekä käyttöaika että annoskokoa (ks. kohta 4.4).

Oksikodonin samanaikainen anto serotoniinivalmisteiden, kuten selektiivisen serotoniinin takaisinoton estäjän (SSRI) tai serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjän (SNRI), kanssa voi aiheuttaa serotoniinioireyhtymän, jonka oireita voivat olla psyykkisen tilan muutokset (esim. levottomuus, hallusinaatiot, kooma), autonomisen hermoston toimintahäiriö (esim. takykardia, labiili verenpaine, hypertermia), neuromuskulaariset poikkeavuudet (esim. hyperrefleksia, koordinaatiohäiriö, jäykkyys) ja/tai maha-suolikanavan oireet (esim. pahoinvointi, oksentelu, ripuli). Oksikodonin käytössä on noudatettava varovaisuutta, ja annostusta voi olla tarpeen pienentää näitä lääkkeitä käyttäville potilaille.

Alkoholi voi voimistaa oksikodonin farmakodynaamisia vaikutuksia; Samanaikaista käyttöä on vältettävä.

Antikolinergit (esim. psykoosilääkkeet, antihistamiinit, antiemeetit, parkinsonismilääkkeet) saattavat voimistaa oksikodonin antikolinergisiä haittavaikutuksia (esim. ummetusta, suun kuivumista ja virtsaamishäiriöitä).

Oksikodoni metaboloituu pääosin CYP3A4:n välityksellä, CYP2D6:n avustamana. Monet samaan aikaan annettavat lääkevalmisteet tai ravintoaineet voivat estää tai indusoida näiden metaboliareittien toimintaa.

CYP3A4:n estäjät, kuten makrolidiantibiootit (esim. klaritromysiini, erytromysiini ja telitromysiini), atsoliryhmän sienilääkkeet (esim. ketokonatsoli, vorikonatsoli, itrakonatsoli ja posakonatsoli), proteaasin estäjät (esim. bosepreviiri, ritonaviiri, indinaviiri, nelfinaviiri ja sakinaviiri), simetidiini ja greippimehu voivat pienentää oksikodonipuhdistumaa, mikä voi johtaa oksikodonin plasmapitoisuuden suurenemiseen. Siksi oksikodoniannosta voi olla tarpeen muuttaa.

Seuraavassa annetaan yksittäisiä esimerkkejä:

- Voimakas CYP3A4:n estäjä itrakonatsoli annettuna suun kautta 200 mg:n annoksena viiden päivän ajan nosti oraalisen oksikodonin AUC-arvoa. AUC-arvo oli keskimäärin 2,4 kertaa korkeampi (vaihteluväli 1,5 - 3,4).
- CYP3A4:n estäjä vorikonatsoli annettuna 200 mg:n annoksena kahdesti päivässä neljän päivän ajan (ensimmäiset kaksi annosta 400 mg), nosti oraalisen oksikodonin AUC-arvoa. AUC-arvo oli keskimäärin 3,6 kertaa korkeampi (vaihteluväli 2,7 - 5,6).
- CYP3A4:n estäjä telitromysiini annettuna suun kautta 800 mg:n annoksena neljän päivän ajan nosti oraalisen oksikodonin AUC-arvoa. AUC-arvo oli keskimäärin 1,8 kertaa korkeampi (vaihteluväli 1,3 - 2,3).
- CYP3A4:n estäjä greippimehu annettuna 200 ml:n annoksena kolmesti päivässä viiden päivän ajan nosti oraalisen oksikodonin AUC-arvoa. AUC-arvo oli keskimäärin 1,7 kertaa korkeampi (vaihteluväli 1,1 - 2,1).

CYP3A4:n indusioijat, kuten rifampisiini, karbamatsepiini, fenytoiini ja mäkikuisma voivat indusoida oksikodonin metaboliaa ja suurentaa oksikodonipuhdistumaa, mikä voi pienentää oksikodonin plasmapitoisuutta. Oksikodoniannosta voi olla tarpeen muuttaa sen mukaan. Seuraavassa annetaan yksittäisiä esimerkkejä:

- CYP3A4:n indusioija mäkikuisma annettuna 300 mg:n annoksena kolmesti päivässä 15 päivän ajan pienensi oraalisen oksikodonin AUC-arvoa. AUC-arvo oli keskimäärin 50 % matalampi (vaihteluväli 37 - 57 %).
- CYP3A4:n indusioija rifampisiini annettuna 600 mg:n kerta-annoksena seitsemän päivän ajan pienensi oraalisen oksikodonin AUC-arvoa. AUC-arvo oli keskimäärin 86 % matalampi.

CYP2D6:n toimintaa estävät lääkkeet, kuten paroksetiini, fluoksetiini ja kinidiini, voivat pienentää oksikodonin puhdistumaa, mikä voi johtaa oksikodonin plasmapitoisuuden nousuun.

Muiden isoentsyymistäjien vaikutusta oksikodonin metaboliaan ei tunneta. Mahdolliset yhteisvaikutukset on syytä ottaa huomioon.

Kumariiniantikoagulantteja ja oksikodonihydrokloridia samanaikaisesti käyttäneillä henkilöillä on havaittu INR-arvon (International Normalized Ratio) kliinisesti merkitseviä muutoksia kumpaankin suuntaan.

Tutkimuksia oksikodonin vaikutuksista muiden lääkkeiden CYP-katalysoimaan metaboliaan ei ole tehty.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaana olevien ja imettävien naisten on vältettävä tämän lääkevalmisteen käyttöä mahdollisuuksien mukaan.

Raskaus

Oksikodonin käytöstä raskaana oleville naisille on olemassa vain rajallisesti tietoa. Opioideja 3 - 4 synnytystä edeltäneen viikon aikana saaneiden äitien vastasyntyneitä on seurattava mahdollisen hengityslaman vuoksi. Oksikodonihoitoa saavien äitien vastasyntyneissä saatetaan havaita vieroitusoireita.

Imetys

Oksikodonia saattaa erittyä äidinmaitoon, mikä voi aiheuttaa vastasyntyneelle hengityslaman. Siksi imettävät äidit eivät saa käyttää oksikodonia.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Oksikodoni voi heikentää kykyä ajaa autoa ja käyttää koneita.

Vakaassa hoidossa autolla ajoa ei välttämättä ole syytä kieltää kokonaan. Hoitavan lääkärin tulee arvioida tilanne yksilöllisesti.

4.8 Haittavaikutukset

Oksikodoni voi aiheuttaa hengityslaman, mioosin, keuhkokuoristuksia ja sileiden lihasten kouristuksia. Se voi myös lamaannuttaa yskänrefleksin.

Alla luetellaan haittatapahtumat, joiden uskotaan ainakin mahdollisesti liittyvän hoitoon.

Haittavaikutukset luetellaan elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan.

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen (≥1/10)	Yleinen (≥ 1/100, <1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, <1/100)	Harvinainen (≥1/10 000, <1/1 000)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Veri ja imukudos				lymfadenopatia	
Immuunijärjestelmä			yliherkkyys		anafylaktiset reaktiot
Endokriiniset häiriöt			antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä		

Aineenvaihdunta ja ravitseminen		ruokahalun heikkeneminen	kuivuminen		
Psyykkiset häiriöt		ahdistuneisuus, sekavuus, masennus, unettomuus, hermostuneisuus, epänormaali ajattelu, muistinmenetykset, yksittäiset puhehäiriöt, tapaukset	rauhattomuus, tunneherkkyys, euforia, hallusinaatio, sukupuolivietin heikentyminen, lääkeriippuvuus (ks. kohta 4.4), depersonalisaatio, makuaistin muutokset, näköhäiriöt, hyperakusia		aggressiivisuus
Hermosto	uneliaisuus, huimaus, päänsärky	astenia, vapina	muistinmenetykset, kouristukset, hypertonia, lisääntynyt tai vähentynyt lihastonus, tahattomat lihassupistukset, hypestesia, tasapainohäiriöt, pahoinvointi, puhehäiriöt, pyörtyminen, parestesia, makuaistin häiriöt		hyperalgesia
Silmät			näön heikentyminen, kyynelerityksen häiriö, mioosi		
Kuulo- ja tasapainoelin			huimaus		
Sydän			supraventrikulaarinen takykardia, sydämentykytykset (vieroitusoireisiin liittyen)		
Verisuonisto			verisuonien laajeneminen	hypotensio, ortostaattinen hypotensio	
Hengityselimet, rintakehä ja välirikarsina		hengenahdistus, bronkospasmi	lisääntynyt yskiminen, nielutulehdus, nuha, äänen muutokset, hengityslama		sentraalinen uniapneaoireyhtymä
Ruoansulatuselimistö	ummetus, pahoinvointi, oksentelu	suun kuivuminen, johon liittyy harvinaisissa tapauksissa jano; gastrointestinaaliset häiriöt, kuten vatsakipu; ripuli, dyspepsia, ruokahalun menetys	suun haavaumat, ientulehdus, stomatiitti, ilmavaivat, dysfagia, röyhtäily, ileus	ienten verenvuoto, lisääntynyt ruokahalu, tervaiset ulosteet, hampaiden värjäytyminen	hammaskaries
Maksa ja sappi			kohonneet maksaentsyymiarvot		kolestaasi, sappikoliikki

Iho ja ihonalainen kudus	kutina	iho-ongelmat, kuten ihottuma, harvinaisissa tapauksissa lisääntynyt valoherkkyys, yksittäisissä tapauksissa urtikaria tai eksfoliativinen dermatiitti, liihakohoilu.	kuiva iho	herpes simplex, urtikaria	
Munuaiset ja virtsatiet		virtsaamisvaikeudet (lisääntynyt virtsaamistarve)	virtsaumpi	hematuria	
Sukupuolielimet ja rinnat			sukupuolivietin heikentyminen erektiohäiriöt		kuukautisten poisjääminen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		hikoilu, voimattomuustilat	tapaturmaiset vammat, kipu (esim. rintakipu), edeema, migreeni, fyysinen riippuvuus ja vieroitusoireet, lääketoleranssi, vilunväristykset, pahoinvointi, perifeerinen edeema, jano.	painon muutokset (painonnousu tai -lasku), selluliitti	vastasynntyneen vieroitusoireyhtymä.

Toleranssia ja riippuvuutta voi kehittyä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, 00034 FIMEA.

4.9 Yliannostus

Oireet:

Mioosi, hengityslama, uneliaisuus, lihasjänteiden väheneminen ja verenpaineen lasku. Vaikeasteisissa tapauksissa voi esiintyä verenkiertokollapsia, stuporia, koomaa, bradykardiaa, eikardiogeenistä keuhkoedeemaa, hypotensiota ja kuolema. Voimakkaiden opioidien, kuten oksikodonin, päihdekäyttö suurina annoksina voi johtaa kuolemaan.

Hoito:

Ensimmäiseksi on huolehdittava hengitysteiden avoimuudesta sekä ventilaatiohoidon aloittamisesta tai kontrolloidusta hengityksestä.

Yliannostustapauksessa voi olla aiheellista antaa laskimoon opiaattiantagonistia (esim. 0,4 - 2 mg naloksonia laskimoon). Kerta-annos toistetaan kliinisen tilanteen mukaan 2 - 3 minuutin välein. Naloksonia voidaan antaa myös laskimoinfuusiona 2 mg 500 ml:ssä isotonista natriumkloridiliuosta tai 5-prosenttista glukoosiliuosta (naloksonia 0,004 mg/ml). Infuusionopeus määritetään aiempien bolusinjektioiden ja potilaan vasteen perusteella.

Mahahuuhtelua voidaan harkita. Lääkehiilen käyttöä (50 g aikuisille, 10 - 15 g lapsille) voidaan harkita, jos suuren lääkeannoksen ottamisesta on aikaa enintään 1 tunti ja jos hengitystiet pystytään pitämään

avoimina. Voi olla perusteltua olettaa, että lääkehiilen myöhäinenkin antaminen voi olla hyödyllistä depotvalmisteiden yliannostuksen yhteydessä. Tätä tukevia todisteita ei kuitenkaan ole. Sopivan laksatiivin (esim. jonkin PEG-pohjaisen liuoksen) käyttö voi olla hyödyksi suoliston tyhjentämisessä.

Tarvittaessa tulee käyttää tukitoimia (esim. teko hengitystä, lisähapetta, vasopressoreita ja infuusihoitoa), jos yliannostukseen liittyy verenkiertosokki. Sydänpysähdyksen tai rytmihäiriöiden yhteydessä voidaan käyttää sydänhierontaa tai defibrillaatiota. Tarvittaessa tulee käyttää ventilaatiohoitoa sekä huolehtia vesi- ja elektrolyytitasapainosta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Luonnolliset opiumalkaloidit
ATC-koodi: N02AA05

Oksikodonilla on affiniteettia aivojen ja selkäytimen kappa-, myy- ja delta-opioidireseptoreihin. Se vaikuttaa näihin reseptoreihin opiodiagonistina, eikä sillä ole antagonistivaikutusta. Terapeuttinen vaikutus on pääasiassa analgeettinen ja sedatiivinen. Verrattuna nopeasti vapautuvaan oksikodoniin annettuna yksinään tai yhdessä muiden aineiden kanssa depottabletit tarjoavat kivunlievitystä huomattavasti pitemmäksi ajaksi ilman suurentunutta haittavaikutusten esiintyvyyttä.

Muut farmakologiset vaikutukset

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

Kliiniset tutkimukset

Depotmuotoisten oksikodonitablettien teho on osoitettu syöpään liittyvän kivun, postoperatiivisen kivun ja vaikea-asteisen ei-malignin kivun, kuten diabeettisen neuropatian, postherpeettisen neuralgian, alaselkävaurion ja osteoartriitin, hoidossa. Viimeksi mainitun käyttöaiheen kohdalla hoitoa jatkettiin enintään 18 kuukauden ajan, ja se oli tehokasta monien sellaisten potilaiden kohdalla, joille pelkkä NSAID-hoito ei tarjonnut riittävää kivunlievitystä. Depotmuotoisten oksikodonitablettien teho neuropaattisen kivun hoidossa todettiin kolmessa lumekontrolloidussa tutkimuksessa.

Kroonisen, ei-malignin kivun hoidossa kivunlievitys onnistui vakaalla hoitoannoksella jopa kolmen vuoden ajan.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Oxyswiss Depot -valmisteen suhteellinen biologinen hyötyosuus on verrattavissa nopeasti vapautuvaan oksikodoniin, ja plasman enimmäispitoisuudet saavutetaan noin 3 tuntia depottablettien ottamisen jälkeen verrattuna 1 - 1,5 tuntiin. Depotmuotoisen ja nopeasti vapautuvan muodon plasman huippupitoisuudet ja oksikodonin pitoisuuksien vaihtelut ovat vertailukelpoisia, kun potilaalle annetaan sama vuorokausiannos 12 ja 6 tunnin välein.

Runsasrasvainen ateria ennen tablettien ottamista ei vaikuta enimmäispitoisuuteen tai oksikodonin imeytymisen laajuuteen.

Tabletteja ei saa murskata, jakaa tai pureskella, koska se aiheuttaa nopean oksikodonihydrokloridin vapautumisen ja mahdollisesti hengenvaarallisen oksikodoniannoksen imeytymisen depotominaisuuksien vaurioitumisen takia.

Jakautuminen

Oksikodonin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin kaksi kolmasosaa suhteessa parenteraaliseen antotapaan. *Vakaassa tilassa* oksikodonin jakautumistilavuus on 2,6 l/kg ja plasman proteiineihin sitoutuminen 38 - 45 %. Eliminaation puoliintumisaika on 4 - 6 tuntia ja plasmapuhdistuma 0,8 l/min.

Biotransformaatio

Oksikodoni metaboloituu suolistossa ja maksassa noroksikodoniksi ja oksimorfoniksi sekä useiksi glukuronidikonjugaateiksi. CYP3A4 ja CYP2D6 ovat todennäköisesti mukana noroksikodonin ja oksimorfonin muodostumisessa. Oksimorfonilla on analgeettinen vaikutus, mutta sen pitoisuus plasmassa on alhainen, eikä sillä katsota olevan vaikutusta oksikodonin farmakologisiin vaikutuksiin.

Eliminaatio

Oksikodoni ja sen metaboliitit erittyvät virtsaan ja ulosteeseen. Oksikodoni läpäisee istukan, ja sitä erittyy ihmisen rintamaitoon.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Annokseen suhteutettuna depottabletit ovat bioekvivalentteja mitä tulee imeytyneen vaikuttavan aineen määrään. Ne ovat myös vertailukelpoisia imeytymisnopeuden suhteen.

Iäkkäät potilaat

Oksikodonin plasmapitoisuus iäkkäillä potilailla on 15 % suurempi nuoriin verrattuna.

Sukupuoli

Naisilla oksikodonin plasmapitoisuus on keskimäärin jopa 25 % suurempi kuin miehillä kehon painoon suhteutettuna. Syytä tähän ei tiedetä.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Potilailla, joilla on lievä, kohtalainen tai vaikea-asteinen munuaisten vajaatoiminta, todettiin 1,1-, 1,4- ja 1,7-kertainen plasmapitoisuus verrattuna munuaistoiminnaltaan normaaleihin potilaisiin. AUC-arvo kohosi keskimäärin 1,5-, 1,7- ja 2,3-kertaiseksi verrattuna potilaisiin, joiden munuaistoiminta on normaali. Oksikodonin eliminaation puoliintumisaika kasvoi 1,5-, 1,2- ja 1,4-kertaiseksi verrattuna potilaisiin, joiden munuaistoiminta on normaali.

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Potilailla, joilla on lievä, kohtalainen tai vaikea-asteinen maksan vajaatoiminta, todettiin 1,2-, 2,0- ja 1,9-kertainen plasmapitoisuus verrattuna maksantoiminnaltaan normaaleihin potilaisiin. AUC-arvo kohosi keskimäärin 1,4-, 3,2- ja 3,2-kertaiseksi verrattuna potilaisiin, joiden maksantoiminta on normaali. Oksikodonin eliminaation puoliintumisaika kasvoi 1,1-, 1,8- ja 1,8-kertaiseksi verrattuna potilaisiin, joiden maksantoiminta on normaali.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Teratogeenisuus

Oksikodonilla ei ollut vaikutusta uros- ja naarasrottien hedelmällisyyteen tai alkuiden varhaiskehitykseen, kun annokset olivat enintään 8 mg/painokilo. Oksikodoni ei myöskään aiheuttanut epämuodostumia rotissa, kun annokset olivat enintään 8 mg/painokilo tai kaneissa, kun annokset olivat enintään 125 mg/painokilo. Kun yksittäisten sikiöiden tiedot analysoitiin tilastollisesti, kaneissa havaittiin kuitenkin kehitysvariaatioiden määrän annosriippuvaista suurenemista (tavallista useammin sikiöillä oli ylimääräinen (27.) presakraalinen nikama ja ylimääräisiä kylkiluupareja). Kun samat tiedot analysoitiin poikueista, vain ylimääräisen 27. presakraalisen nikaman esiintyvyys oli suurempi ja vain 125 mg/kg-annoksen saaneessa ryhmässä, käyttäen annostasoa, johon liittyy vakavia farmakotoksisia vaikutuksia tiineissä eläimissä. Rotilla tehdyssä peri- ja postnataalisesta kehityksen tutkimuksessa F1-sukupolven ruumiinpaino oli matalampi 6 mg/kg/vrk - annosryhmässä verrattuna kontrolliryhmän ruumiinpainoon annoksilla, joilla emon ruumiinpaino- ja ruoankulutusparametrit vähenivät (NOAEL 2 mg/painokilo). Muutoksia ei havaittu fyysisen, heijaste- tai aistikehityksen parametreissa tai käyttäytymisen ja lisääntymisen indekseissä.

Rotilla tehdyssä peri- ja postnataalisena kehityksen tutkimuksessa emon ruumiinpaino- ja ruoankulutusparametrit vähenivät annoksilla ≥ 2 mg/kg/vrk verrattuna kontrolliryhmään. F1-sukupolven ruumiinpaino oli matalampi verrattuna emorottiin 6 mg/kg/vrk -annosryhmässä. Vaikutuksia ei havaittu fyysisen kehityksen eikä heijaste- tai aistikehityksen parametreissa tai käyttäytymisen ja lisääntymisen indekseissä F1-pentujen kohdalla (F1-pentujen NOEL oli 2 mg/kg/vrk perustuen ruumiinpainovaikutuksiin annoskoossa 6 mg/kg/vrk). Tutkimuksessa ei havaittu vaikutuksia F2-sukupolven millään annoskoolla.

Karsinogeenisuus

Pitkäkestoisia karsinogeenisuuteen liittyviä tutkimuksia ei ole tehty.

Mutageenisuus

In vitro- ja in vivo -tutkimukset osoittavat, että oksikodonin genotoksinen riski ihmisille on minimaalinen tai että se puuttuu kokonaan niillä systeemisillä oksikodonipitoisuuksilla, joita terapeuttisilla annoksilla voidaan saavuttaa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti

Hypromelloosi

Povidoni K30

Steariinihappo

Magnesiumstearaatti

Kolloidinen vedetön pioksidi

Tabletin päällyste

5 mg:

Polyvinyylialkoholi

Titaanidioksidi (E 171)

Makrogoli 3350

Talkki

Sininen indigokarmiinalumiiniväri lakka (E132)

Rautaoksidi, keltainen (E172)

10 mg:

Titaanidioksidi (E 171)

Hypromelloosi

Makrogoli 400

Polysorbaatti 80

20 mg:

Polyvinyylialkoholi

Titaanidioksidi (E 171)

Makrogoli 3350

Talkki

Punainen rautaoksidi (E172)

40 mg:

Polyvinyylialkoholi

Titaanidioksidi (E 171)

Makrogoli 3350

Talkki

Rautaoksidi, keltainen (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Läpipainopakkaukset:
Säilytä alle 25 °C.

HDPE-lääkepurkki:
Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

Lapsiturvalliset läpipainopakkaukset (PVC/Al/PET/paperi).

Pakkaus koot:

5 mg: 1, 20, 28, 30, 50, 56, 60 ja 100 depottablettia

10 mg, 20 mg, 40 mg: 1, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98 ja 100 depottablettia

Läpipainopakkaukset (PVC/alumiini) koteloissa.

Pakkaus koot:

5 mg: 1, 20, 28, 30, 50, 56, 60 ja 100 depottablettia

10 mg, 20 mg, 40 mg: 1, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98 ja 100 depottablettia

Valkoiset, pyöreät, lapsiturvalliset HDPE-lääkepurkit, joissa PP-kannet.

Pakkaus koot: 98 ja 100 depottablettia

Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

Lapsiturvallisten läpipainopakkausten käyttöohjeet:

1. Älä paina tablettia suoraan ulos taskustaan.
2. Irrota läpipainopakkauksesta yksi kapselikenno reiätettyä viivaa seuraten.
3. Avaa kapselitasku irrottamalla varovasti takafolio.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

SanoSwiss UAB
Lvovo 25-701
LT-09320 Vilna
Liettua

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

5mg: 31117

10mg: 31118

20mg: 31120

40mg: 31122

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21. elokuuta 2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18.03.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Oxyswiss Depot 5 mg depottabletter
Oxyswiss Depot 10 mg depottabletter
Oxyswiss Depot 20 mg depottabletter
Oxyswiss Depot 40 mg depottabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Oxyswiss Depot 5 mg depottabletter:
Varje depottablett innehåller 5 mg oxikodonhydroklorid motsvarande 4,5 mg oxikodon.

Oxyswiss Depot 10 mg depottabletter:
Varje depottablett innehåller 10 mg oxikodonhydroklorid motsvarande 9 mg oxikodon.

Oxyswiss Depot 20 mg depottabletter:
Varje depottablett innehåller 20 mg oxikodonhydroklorid motsvarande 18 mg oxikodon.

Oxyswiss Depot 40 mg depottabletter:
Varje depottablett innehåller 40 mg oxikodonhydroklorid motsvarande 36 mg oxikodon.

Hjälpämne med känd effekt:

Oxyswiss Depot 5 mg depottabletter:
Varje depottablett innehåller 31,6 mg laktosmonohydrat.

Oxyswiss Depot 10 mg depottabletter:
Varje depottablett innehåller 63,2 mg laktosmonohydrat.

Oxyswiss Depot 20 mg depottabletter:
Varje depottablett innehåller 31,6 mg laktosmonohydrat.

Oxyswiss Depot 40 mg depottabletter:
Varje depottablett innehåller 31,6 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Depottablett.

Oxyswiss Depot 5 mg depottabletter:
Blåa, runda, bikonvexa depottabletter, 7 mm i diameter, märkt med "OX 5" på en sida.

Oxyswiss Depot 10 mg depottabletter:
Vita, runda, bikonvexa depottabletter, 9 mm i diameter, märkt med "OX 10" på en sida.

Oxyswiss Depot 20 mg depottabletter:
Rosa, runda, bikonvexa depottabletter, 7 mm i diameter, märkt med "OX 20" på en sida.

Oxyswiss Depot 40 mg depottabletter:

Gula, runda, bikonvexa depottabletter, 7 mm i diameter, märkt med ”OX 40” på en sida.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Svår smärta som endast kan behandlas adekvat med opioidanalgetika.
Oxyswiss Depot är avsett för vuxna och ungdomar i åldern 12 år och äldre.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Doseringen beror på smärtans intensitet och patientens individuella känslighet för behandlingen. Följande allmänt rekommenderade doseringar används:

Vuxna och ungdomar 12 år och äldre

Dostitrering och inställning

För opioidbehandlade patienter är den allmänna startdosen 10 mg oxikodonhydroklorid givet med 12 timmars intervall. Vissa patienter kan ha fördel av en startdos på 5 mg för att minimera förekomsten av biverkningar.

Patienter som redan använder opioider kan påbörja behandlingen med högre doser, med beaktande av patientens erfarenhet från tidigare behandling med opioider.

För doser som inte är realiserbara/praktiska med dessa styrkor så finns andra styrkor tillgängliga.

Enligt välkontrollerade kliniska studier motsvarar 10-13 mg oxikodonhydroklorid ungefär 20 mg morfinsulfat, båda i depotformuleringar.

På grund av individuella skillnader i känslighet för olika opioider, rekommenderas att patienter vid byte från andra opioider börjar försiktigt med Oxyswiss Depot depottabletter, som har 50-75 % av den beräknade oxikodondosen.

Vissa patienter som använder Oxyswiss Depot enligt ett fast schema behöver snabbverkande smärtmedicin som behovsmedicinering vid genombrottssmärta. Oxyswiss Depot är inte indikerad för behandling av akut smärta och/eller genombrottssmärta. En engångsdos av behovsmedicinering ska uppgå till 1/6 av den dagliga, ekvianalgetiska dosen av Oxyswiss Depot. Om patienten använder behovsmedicinering mer än två gånger dagligen, ska dosen Oxyswiss Depot ökas. Dosen ska inte justeras oftare än en gång varje 1-2 dagar tills en stabil, två gånger dagligen, administrering har uppnåtts.

Efter en dosökning från 10 mg till 20 mg var 12:e timme ska dosjusteringar göras i steg om ungefär en tredjedel av den dagliga dosen. Målet är en patientspecifik dosering, som administrerad två gånger dagligen upprätthåller adekvat smärtlindring med tolererbara biverkningar och så låg behovsmedicinering som möjligt så länge som smärtlindring behövs.

En jämn distribution (samma dos morgon och kväll) enligt ett fast schema (var 12:e timme) är lämpligt för majoriteten av patienter. För vissa patienter kan det vara fördelaktigt med en ojämn fördelning av doserna. I allmänhet ska den lägsta smärtlindrande dosen väljas. Vid behandling av icke- malign smärta är vanligen en daglig dos på 40 mg tillräckligt; men högre doser kan bli nödvändiga. Patienter med cancerrelaterad smärta kan behöva doser på 80-120 mg, vilka i individuella fall kan ökas upp till 400 mg. Om ännu högre doser krävs ska dosen beslutas individuellt genom att balansera effekt med tolerans och risken för biverkningar.

Behandlingstid

Oxyswiss Depot ska inte användas längre än nödvändigt. Om långtidsbehandling är nödvändig på grund av sjukdomens typ och allvarlighetsgrad krävs noggrann och regelbunden övervakning för att avgöra om och i vilken utsträckning behandlingen ska fortsätta.

Utsättning av behandling

När opioidbehandling inte längre behövs rekommenderas gradvis nedtrappning av dosen för att undvika abstinenssymtom.

Pediatrisk population

Det finns inga studier på patienter under 12 års ålder, och därför oxikodonhydroklorid ska inte användas till patienter under 12 års ålder.

Äldre

Äldre patienter kräver vanligtvis ingen dosjustering.

Patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion

Startdosen ska väljas konservativt för dessa patienter. Rekommenderad startdos för vuxna ska minskas med 50 % (t.ex. en daglig oral dos av 10 mg hos opioidbehandlade patienter) och dosen ska för varje patient titreras tills adekvat smärtskontroll uppnåtts i enlighet med den kliniska situationen.

Administreringsätt

För oral användning.

Oxyswiss Depot ska tas två gånger dagligen enligt ett bestämt schema med den beslutade dosen.

Depottabletterna ska tas med tillräcklig mängd vätska med eller utan mat. Oxyswiss Depot depottabletter måste sväljas hela och de får inte tuggas.

Riskpatienter

Riskpatienter, t ex patienter med låg kroppsvikt eller långsam metabolism av läkemedel, ska initialt erhålla halva den rekommenderade vuxendosen om de är tidigare obehandlade med opioider. Dostitrering ska utföras i enlighet med den individuella kliniska situationen.

För instruktion om hur man öppnar de barnskyddande blisterkartorna, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Allvarlig andningsdepression med hypoxi och/eller hyperkapni.
- Allvarlig kronisk obstruktiv lungsjukdom.
- Cor pulmonale.
- Svår bronkialastma.
- Förhöjd halt av koldioxid i blodet.
- Paralytisk ileus.
- Akut buksjukdom, nedsatt tarmperistaltik.

4.4 Varningar och försiktighet

Pediatrisk population

Oxyswiss Depot har inte studerats hos barn under 12 år. Säkerheten och effekten hos tableterna har inte demonstrerats och användning hos barn under 12 år rekommenderas därför inte.

Äldre och försvagade patienter

Den största risken vid överdosering av opioider är andningsdepression. Försiktighet krävs vid behandling av äldre eller försvagade patienter, patienter med svår nedsättning av lung-, lever- eller njurfunktion, myxödem, hypotyreos, Addisons sjukdom (adrenal insufficiens), intoxikationspsykos (t ex alkohol), prostata hypertrofi,

binjurebarksinsufficiens, alkoholism, känt opioidberoende, delirium tremens, pankreatit, sjukdom i gallgångarna, inflammatoriska tarmsjukdom, gall- eller ureterisk kolik, hypotension, hypovolemi, tillstånd med ökat tryck i hjärnan (t.ex. skallskador), störning i blodcirkulationsregleringen, epilepsi eller benägenhet för epileptiska anfall eller patienter som använder MAO-hämmare.

Patienter som genomgår bukkirurgi

Som med alla opioidpreparat, ska oxikodon användas med försiktighet efter bukkirurgi eftersom opiater är kända för att försämra tarmmotilitet och ska inte användas förrän läkaren är säker på att tarmfunktionen är normal.

Nedsatt leverfunktion

Patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion ska övervakas noggrant.

Andningsdepression

Den största risken förknippad med opioiddoser är andningsdepression och förekommer sannolikt mest hos äldre och försvagade patienter. Den andningsnedsättande effekten hos oxikodon kan leda till ökade koldioxidkoncentrationer i blodet och därmed också i cerebrospinalvätskan. I predisponerade patienter kan opioider orsaka kraftig sänkning av blodtrycket.

Risker med samtidig användning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner och liknande läkemedel.

Samtidig användning av Oxyswiss Depot och sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner och liknande läkemedel kan leda till sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker förbehålls samtidig förskrivning av dessa sedativa läkemedel till patienter för vilka andra behandlingsalternativ inte är möjliga. Om det beslutas att ordinera Oxyswiss Depot samtidigt med sedativa läkemedel, ska lägsta effektiva dos användas och behandlingstiden ska vara så kort som möjligt.

Patienterna ska följas noga avseende tecken och symtom på andningsdepression och sedering. I detta avseende är det starkt rekommenderat att informera patienten och dess vårdgivare om att vara uppmärksamma på dessa symtom (se avsnitt 4.5).

Långtidsanvändning, tolerans och abstinenssymtom

Som för alla opioider kan patienten utveckla tolerans mot läkemedlet under långvarig administrering och kräva högre doser för att upprätthålla den önskade analgetiska effekten. Långvarig användning av läkemedlet kan skapa beroende och abstinenssymtom kan uppträda vid ett plötsligt avslutande av behandlingen. När en patient inte längre behöver behandling med oxikodon är rekommendationen att nedtrappning av dosen sker gradvis för att undvika utsättningssymtom. Utsättningssymtom kan vara gäspning, mydriasis, lakrimation, rinorré, tremor, hyperhidros, ångest, oro, kramper och sömnlöshet.

Hyperalgesi

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

Opioidbrukssyndrom (missbruk och beroende)

Tolerans och fysiskt och/eller psykologiskt beroende kan utvecklas vid upprepad administrering av opioider som oxikodon. Det är känt att iatrogen beroende efter terapeutisk opioidanvändning kan uppkomma.

Upprepad användning av Oxyswiss Depot kan leda till opioidbrukssyndrom. Missbruk eller avsiktlig felanvändning av Oxyswiss Depot kan resultera i överdos och/eller dödsfall. Risken för att utveckla opioidbrukssyndrom 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).

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 används samtidigt. Hos patienter med tecken och symtom på opioidbrukssyndrom ska konsultation med en beroendespecialist övervägas.

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.

Preoperativ användning

Oxyswiss Depot rekommenderas inte för preoperativ användning eller postoperativt inom de första 12–24 timmarna.

Missbruk vid parenteral venös administration

Vid parenteral, venös injektion i missbrukssyfte kan tablettens hjälpämnen leda till nekros av lokal vävnad, infektion, ökad risk för endokardit och skador på hjärtats klaffar som kan vara livshotande, granulom i lungor eller andra allvarliga, potentiellt dödliga händelser.

Endokrina effekter

Opioider som oxikodonhydroklorid kan påverka hypotalamus-hypofys-binjurebark- eller gonadaxeln. Möjliga förändringar är bl. a. en ökning av serumprolaktin samt en minskning av plasmakortisol och testosteron. Kliniska symtom kan uppkomma till följd av dessa hormonförändringar.

Tabletterna får ej tuggas eller krossas

För att undvika att skada tablettens kontrollerade frisättningsegenskaper ska depottabletten sväljas hel och får inte delas, tuggas eller krossas. Administrering av tuggade eller krossade oxikodon depottabletter leder till snabb frisättning och absorption av en potentiellt dödlig dos oxikodon (se avsnitt 4.9).

Alkohol

Samtidig användning av alkohol och oxikodonhydroklorid kan ge ökad risk för biverkningar av oxikodonhydroklorid. Samtidig användning ska undvikas.

Oxyswiss Depot depottabletter innehåller laktos

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekten av CNS-dämpande medel (t.ex. sedativa, hypnotika, antidepressiva, antipsykotiska läkemedel, anestetika, muskelrelaxantia, antihistaminer, antiemetika) och andra opioider kan förstärkas vid samtidig behandling med oxikodon. MAO-hämmare är kända för att interagera med opioid analgetika, vilket skapar CNS-excitation eller depression med hypertonisk eller hypoton kris (se avsnitt 4.4). Oxikodon ska användas med särskild försiktighet av patienter som samtidigt får MAO-hämmare eller som fått MAO-hämmare under de senaste två veckorna (se avsnitt 4.4).

Sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel

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

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

Alkohol kan förstärka de farmakodynamiska effekterna hos oxikodon. Samtidig användning ska undvikas.

Antikolinergika (t.ex. antipsykotiska läkemedel, antihistaminer, antiemetika, antiparkinsonläkemedel) kan förstärka de antikolinerga biverkningarna av oxikodon (såsom obstipation, muntorrhet eller miktionsstörningar).

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

CYP3A4 hämmare, såsom makrolidantibiotika (t.ex. klaritromycin, erytromycin, och telitromycin), azol-antivampmedel (t.ex. ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, och posakonazol) proteashämmare (t.ex. boceprevir, ritonavir, indinavir, nelfinavir och sakvinavir), cimetidin och grapefruktjuice kan orsaka ett minskat clearance av oxikodon vilket kan leda till en ökning av plasmakoncentrationen av oxikodon. Därför kan en justering av oxikodondosen vara nödvändig.

Några specifika exempel ges nedan:

- Efter fem dagars oral administrering av 200 mg itraconazol (en potent CYP3A4 hämmare) en gång dagligen ökade AUC för oralt oxikodon. I medeltal var AUC ungefär 2,4 gånger högre, i intervallet 1,5 – 3,4.
- Efter fyra dagars oral administrering av 200 mg vorikonazol (en CYP3A4 hämmare) två gånger dagligen (400 mg ges som första två doser) ökade AUC för oralt oxikodon. I medeltal var AUC ungefär 3,6 gånger högre, i intervallet 2,7 – 5,6.
- Efter fyra dagars oral administrering av 800 mg telitromycin (en CYP3A4 hämmare) en gång dagligen ökade AUC för oralt oxikodon. I medeltal var AUC ungefär 1,8 gånger högre, i intervallet 1,3 – 2,3.
- Efter fem dagars administrering av 200 ml grapefruktjuice (en CYP3A4 hämmare) tre gånger dagligen ökade AUC för oralt oxikodon. I medeltal var AUC ungefär 1,7 gånger högre, i intervallet 1,1 – 2,1.

CYP3A4 inducerare, såsom rifampicin, karbamazepin, fenytoin och johannesört kan inducera metabolismen av oxikodon och orsaka ett ökat clearance av läkemedlet vilket leder till en minskning av oxikodons plasmakoncentration. Dosen av oxikodon kan behöva justeras i enlighet med detta.

Några specifika exempel ges nedan:

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

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

Effekten av andra isoenzymhämmare på metabolismen av oxikodon är inte känd. Potentiella interaktioner bör tas i beräkning.

Kliniskt relevanta förändringar i International Normalised Ratio (INR) i båda riktningar har observerats i individer som har samtidigt använt koumarinantikoagulation och oxikodonhydroklorid.

Studier som undersöker effekten av oxikodon på CYP-katalyserad metabolism av andra läkemedel har inte gjorts.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Användning av detta läkemedel ska i möjligaste mån undvikas hos gravida eller ammande kvinnor.

Graviditet

Erfarenhet av behandling med oxikodon under graviditet är begränsad. Nyfödda barn till mödrar som har fått opioider under de senaste 3-4 veckorna före förlossning bör kontrolleras med avseende på andningsdepression. Administrering av oxikodon under graviditet kan leda till abstinenssymptom hos det nyfödda barnet.

Amning

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Oxikodon kan försämra reaktionsförmågan och påverka förmågan att köra och använda maskiner. Vid stabil behandling är ett generellt förbud mot att framföra fordon inte nödvändigt. Den behandlande läkaren måste bedöma den individuella situationen.

4.8 Biverkningar

Oxikodon kan orsaka andningsdepression, mios, bronkkonstriktioner och spasmer i glatt muskulatur och kan hämma hostreflexen.

Biverkningarna som anses åtminstone möjligtvis relaterade till behandling anges i tabell nedan enligt organsystem och frekvens.

Organsystem	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100, < 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1000, < 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Blodet och lymfsystemet				Lymfadenopati	
Immunsystemet			Överkänslighet		Anafylaktiska reaktioner
Endokrina systemet			Syndrom av olämplig utsöndring av antidiuretiskt hormon		
Metabolism och nutrition		Minskad aptit	Uttorkning		
Psykiska störningar		Oro, förvirring, depression, sömnlöshet, nervositet, onormalt tänkande, amnesi, isolerade fall av talstörningar	Agitation, påverkad labilitet, eufori, hallucinationer, minskad libido, läkemedelsberoende (se avsnitt 4.4), depersonalisation, smaksinnesförändringar, synstörningar, hyperakusi		Aggression

Centrala och perifer nervsystemet	Somnolens, yrsel, huvudvärk	Asteni, tremor	Amnesi, konvulsion, hypertoni, både ökad och minskad muskeltonus, ofrivilliga muskelkontraktioner, hypestesi, koordinationsstörningar; sjukdomskänsla, talstörningar, synkope, parestesier, dysgeusi		Hyperalgesi
Ögon			Nedsatt syn, lakrimationstörning, mios		
Öron och balansorgan			Vertigo		
Hjärtat			Supraventrikulär takykardi, Palpitationer (i samband med abstinens)		
Blodkärll			Vasodilatation	Hypotension, ortostatisk hypotension.	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Dyspné, bronkialspasm	Ökad hostning; faryngit; rinit; röstförändringar, andningsdepression		Centralt sömnapné syndrom
Magtarmkanalen	Konstipation, illamående; kräkningar	Muntorrhet, med törst som sällsynt följd; gastrointestinala störningar såsom buksmärta; diarré; dyspepsi; aptitförlust	Oral ulcus; gingivit; stomatit, flatulens, dysfagi, rapning, ileus	Blödning i tandköttet; ökad aptit; tjärartad avföring; missfärgning av tänder	Tandkaries
Lever och gallvägar			Förhöjda lever-enzym		Kolestas, gallkolik

Hud och subkutan vävnad	Pruritus	Hudutslag inklusive utslag, i sällsynta fall ökad fotokänslighet, i isolerade fall urtikaria eller exfoliativ dermatit, hyperhidros	Torr hud	Herpes simplex, urtikaria	
Njurar och urinvägar		Miktionsstörningar (ökat behov att urinera)	Urinretention	Hematuri	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Minskad libido; impotens		Amenorré
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrering sstället		Svettningar, asteniska besvär	Oavsiktliga skador; smärta (t.ex. bröstsmärta); ödem; migrän; psykiskt beroende med abstinenssymtom; läkemedelstolerans; frossa; sjukdomskänsla; perifert ödem; törst	Viktförändringar (ökning eller minskning); cellulit	Neonatalt abstinenssyndrom

Tolerans och beroende kan utvecklas.

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 via:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Miosis, andningsdepression, somnolens, reducerad skelettmuskeltonus och blodtrycksfall. I allvarliga fall blodcirkulationskollaps, dvala, koma, bradykardi och icke-kardiogent lungödem, hypotension och död. Missbruk av höga doser av starka opioider som oxikodon kan leda till död.

Behandling

Först och främst ska fria luftvägar upprätthållas samt upprättandet av assisterad eller kontrollerad ventilation.

I händelse av överdosering kan en intravenös administrering av en opiatantagonist (t ex 0.4-2 mg intravenös naloxon) vara indikerad. Administrering av engångsdoser måste upprepas i intervaller om 2-3 minuter beroende på den kliniska situationen. Intravenös infusion av 2 mg naloxon i 500 ml isoton saltlösning eller 5 % dextroslösning (motsvarande 0,004 mg naloxon/ml) är möjlig. Infusionshastigheten ska justeras mot de tidigare bolusinjektionerna och svaret hos patienten.

Ventrikelskölning kan övervägas. Överväg aktivt kol (50 g för vuxna, 10-15 g för barn), om en omfattande mängd har intagits inom 1 timme, förutsatt att luftvägarna kan hållas fria. Det kan vara rimligt att anta att sen administrering av aktivt kol kan vara fördelaktigt för depotberedningar; det finns dock inga bevis som stödjer detta.

För att skynda på passagen kan ett lämpligt laxativ (t ex en PEG-baserad lösning) vara användbart. Stödande åtgärder (konstgjord andning, syretillförsel, administrering av kärlsammandragande medel och infusionsterapi) ska, om nödvändigt, tillämpas i behandlingen av åtföljande blodcirkulatorisk chock. Vid hjärtstillestånd eller hjärtarytmier kan hjärtkompressioner eller defibrillering vara indikerad. Om nödvändigt, andningshjälp samt underhåll av vatten- och elektrolytbalans.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Naturliga opiumalkaloider
ATC-kod: N02A A05

Oxikodon visar affinitet till kappa-, my- och deltareceptorer i hjärnan och ryggraden. Den verkar på dessa receptorer som en opioidagonist utan antagonistisk effekt. Den terapeutiska effekten är huvudsakligen smärtlindrande och sederande. Jämfört med snabbfrisättande oxikodon, givet ensamt eller i kombination med andra substanser, ger depottabletterna smärtlindring under en påtagligt längre tid utan ökad förekomst av biverkningar.

Andra farmakologiska effekter

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

Kliniska studier

Effekten av oxikodon depottabletter har visats för cancersmärta, post-operativ smärta och svår icke-malign smärta som diabetesneuropati, postherpetisk neuralgi, värk i nedre ryggen och artros. För den sistnämnda indikationen pågick behandlingen upp till 18 månader och visade sig effektiv för många sådana patienter som inte nådde smärtlindring med enbart NSAID. Effekten av oxikodon depottabletter på neuropatisk smärta påvisades i tre placebokontrollerade studier.

Hos patienter med kronisk icke-malign smärta kunde adekvat smärtlindring påvisas med stabil dosering i upp till 3 år.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Den relativa biotillgängligheten hos Oxyswiss Depot depottabletter är jämförbar med den hos snabbfrisättande oxikodon där maximal plasmakoncentration uppnås efter ungefär 3 timmar efter intag av depottabletter jämfört med 1 till 1.5 timmar. Topplasmakoncentrationer och svängningar av oxikodonkoncentrationerna från depot- och snabbfrisättande formuleringarna är jämförbara när de ges i samma dygnsdos med intervall på 12 respektive 6 timmar.

En fettrik måltid före intag av depottabletterna påverkar inte den maximala koncentrationen eller graden av absorption av oxikodon.

Tabletterna får inte krossas, delas eller tuggas då detta leder till snabbt oxikodonfrisättning och absorption av en potentiellt dödlig dos av oxikodon på grund av att depotegenskaperna förstörs.

Distribution

Den absoluta biotillgängligheten hos oxikodon är ca 2/3 relativt parenteral administrering. Vid steady state uppgår distributionsvolymen hos oxikodon till 2.6 l/kg och plasmaproteinbindningen till 38-45 %; halveringstiden för elimination till 4-6 timmar och plasmaclearance till 0.8 l/min.

Metabolism

Oxikodon metaboliseras i tarmen och levern till noroxikodon och oximorfon samt till flera glukuronidkonjugat. CYP3A4 och CYP2D6 är troligtvis inblandade i metabolismen till noroxikodon respektive oximorfon. Oximorfon har analgetisk effekt men då plasmakoncentrationerna är så låga anses den inte bidra till oxikodons farmakodynamiska effekt.

Eliminering

Oxikodon och dess metaboliter utsöndras via urin och feces. Oxikodon passerar placentan och utsöndras i bröstmjolk.

Linjäritet/icke-linjäritet

Depottabletter är bioekvivalenta på ett dosproportionellt sätt med avseende på mängden aktiv substans som absorberas samt jämförbara med avseende på absorptionshastigheten.

Äldre

Plasmakoncentrationer av oxikodon hos äldre är 15 % högre hos äldre jämfört med yngre patienter.

Kön

Kvinnliga patienter har i genomsnitt upp till 25 % högre oxikodonplasmakoncentrationer än män med kroppsvikten som utgångspunkt. Orsaken till detta är inte känt.

Patienter med nedsatt njurfunktion

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

Patienter med nedsatt leverfunktion

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Teratogenicitet

Oxikodon hade ingen effekt på fertiliteten och tidig embryoutveckling hos han- eller honråttor vid doser upp till 8 mg/kg kroppsvikt och orsakade inte missbildningar hos råttor vid doser upp till 8 mg/kg eller hos kaniner vid doser upp till 125 mg/kg kroppsvikt. Hos kaniner observerades dock, när individuella foster användes för statistisk utvärdering, en dosrelaterad ökning av variationer i utvecklingen (ökad incidens av 27 presakrala ryggkotor, extra par revben). När dessa parametrar utvärderades statistiskt med hjälp av kullar ökade bara incidensen för 27 presakrala ryggkotor, och endast i gruppen som fick 125 mg/kg, en dosnivå som hade allvarliga farmakotoxiska effekter på de dräktiga djuren. I en studie på pre- och postnatal utveckling hos råttor var F1-kroppsvikterna lägre vid 6 mg/kg/dygn jämfört med kroppsvikterna i

kontrollgruppen vid doser som reducerade moderns vikt och födointag (NOAEL 2 mg/kg kroppsvikt). Det fanns varken effekter på parametrar för fysisk, reflexologisk eller sensorisk utveckling eller på beteende eller reproduktion.

I en studie på pre- och postnatal utveckling hos råttor reducerades parametrar som moderns kroppsvikt och matupptag med doser ≥ 2 mg/kg/dygn jämfört med kontrollgruppen. Kroppsvikten var lägre hos F1-generationen från moderråttor i 6 mg/kg/dygn doseringsgruppen. Det fanns varken effekter på parametrar för fysisk, reflexologisk eller sensorisk utveckling eller på beteende eller reproduktion för F1 ungarna (NOAEL för F1 ungarna var 2 mg/kg/dygn baserat på kroppsviktseffekter vid 6 mg/kg/dygn). Det var ingen effekt på F2 generationen vid någon av doserna i studien.

Karcinogenicitet

Inga långvariga studier på karcinogenicitet har utförts.

Mutagenicitet

Resultat av *in-vitro* och *in-vivo* studier visar att den genotoxiska risken för oxikodon hos människa är minimal eller saknas helt för systemiska koncentrationer av oxikodon vid terapeutiska doser.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Laktosmonohydrat
Hypromellos
Povidon K30
Stearinsyra
Magnesiumstearat
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri

Tablettdragering

5 mg: Polyvinylalkohol
Titandioxid (E171)
Makrogol 3350
Talk
Blå indigokarmin (E132)
Gul järnoxid (E172)

10 mg:

Titandioxid (E171)
Hypromellos
Makrogol 400
Polysorbat 80

20 mg:

Polyvinylalkohol
Titandioxid (E171)
Makrogol 3350
Talk
Röd järnoxid (E172)

40 mg:

Polyvinylalkohol
Titandioxid (E171)
Makrogol 3350
Talk

Gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Blisterförpackningar:
Förvaras vid högst 25 °C

HDPE burkar:
Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Barnskyddade blisterkartor (PVC/Al/PET/papper).
Förpackningsstorlekar:
5 mg: 1, 20, 28, 30, 50, 56, 60 och 100 depottabletter.
10 mg, 20 mg, 40 mg: 1, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98 och 100 depottabletter.

Blisterkartor (PVC/Al).
Förpackningsstorlekar:
5 mg: 1, 20, 28, 30, 50, 56, 60 och 100 depottabletter.
10 mg, 20 mg, 40 mg: 1, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98 och 100 depottabletter.

Vita, runda barnskyddande HDPE-burkar med PP-lock.
Förpackningsstorlekar: 98 och 100 depottabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar

Anvisningar för användning av barnskyddande blisterförpackningar:

1. Tryck inte ut tablett direkt ur blisterfacket.
2. Separera en blistercell från remsan vid perforeringarna.
3. Dra försiktigt bort baksidan för att öppna blisterfacket.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

SanoSwiss UAB
Lvovo 25-701
LT-09320 Vilnius
Litauen

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5 mg: 31117
10 mg: 31118

20 mg: 31120
40 mg: 31122

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2014-05-15

Datum för förnyat godkännande: 2019-03-19

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

18.03.2022