

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Oxyratio Depot 10 mg depottabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi depottabletti sisältää 10 mg oksikodonihydrokloridia, mikä vastaa 8,96 mg:aa oksikodonia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi depottabletti sisältää enintään 28 mg sakkaroosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti

Punaruskea, kaksoiskupera, pitkänomainen depottabletti, jossa on kummallakin puolella jakouurre.

Depottabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vaikea-asteinen kipu, jota pystytään riittävästi hallitsemaan vain opioidikipulääkkeillä.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Annostus määritetään kivun voimakkuuden ja potilaan yksilöllisen hoitovasteen mukaan. Yleiset annostussuositukset ovat seuraavat:

Aikuiset ja vähintään 12-vuotiaat nuoret

Aloitusannos on opioidihoitoa aiemmin saamattomille potilaille tavallisesti 10 mg oksikodonihydrokloridia 12 tunnin välein. Joillekin potilaille 5 mg:n aloitusannos on sopivampi haittavaikutusten esiintymisen minimoimiseksi.

Ennestään opioideja saavien potilaiden hoito voidaan aloittaa suuremmalla annostuksella ottaen huomioon heidän kokemuksensa aiemmista opioidihoidoista.

Sopivan annostuksen valintaan on saatavilla 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg tai 80 mg oksikodonihydrokloridia sisältäviä depottabletteja.

Kontrolloitujen kliinisten tutkimusten mukaan 10–13 mg oksikodonihydrokloridia vastaa noin 20 mg:aa morfiinisulfaattia, kun molemmat ovat depotmuodossa.

Koska herkkydessä eri opioideille on yksilöllisiä eroja, suositellaan, että muista opioideista Oxyratio Depot-depottabletteihin siirtyminen tehdään varovaisesti siten, että aluksi käytetään 50–75 %:a laskennallisesta oksikodoniannoksesta.

Jotkut kiinteän aikataulun mukaisesti Oxyratio Depot -depottabletteja käyttävät potilaat tarvitsevat varalääkkeeksi nopeasti lääkeainetta vapauttavia kipulääkkeitä läpilyöntikivun hoitoon. Oxyratio Depot -depottabletit eivät sovi akuutin kivun eivätkä läpilyöntikivun hoitoon. Yhden varalääkekertannoksen tulee vastata kuudesosaa Oxyratio Depot -depottablettien ekvianalgeettisesta vuorokausiannoksesta. Jos varalääkettä joudutaan käyttämään useammin kuin kahdesti vuorokaudessa, Oxyratio Depot -depottablettien annostusta on syytä suurentaa. Annosta voidaan muuttaa enintään kerran 1–2 vuorokaudessa, kunnes saavutetaan vakaa annostus kahdesti vuorokaudessa.

Sen jälkeen, kun 12 tunnin välein otettava annos on suurennettu 10 mg:sta 20 mg:aan, annostuksen muutokset tulee tehdä siten, että vuorokausiannos muuttuu noin kolmanneksen. Tavoitteena on potilaalle yksilöllinen, kahdesti vuorokaudessa otettava annostus, jonka avulla saavutetaan riittävä kivunhallinta siedettävillä haittavaikutuksilla ja mahdollisimman vähällä varalääkityksellä niin pitkään kuin kivunhoito on tarpeen.

Useimmille potilaille sopii kiinteää aikataulua seuraava (12 tunnin välein) annostelu ja lääkeannoksen tasainen jakaminen (sama annos aamulla ja illalla). Joillekin potilaille voi olla etua siitä, että annos jaetaan epätasaisesti.

Yleisesti tulee valita matalin tehokas annos. Kivun, joka ei liity pahanlaatuisen sairauteen, hoidossa päiväannokseksi riittää yleensä 40 mg; mutta suurempia annoksia voidaan tarvita. Potilaat, joilla on syövästä johtuvaa kipua, voivat tarvita 80 – 120 mg:n annoksia, joita yksittäistapauksissa voidaan nostaa jopa 400 mg:aan. Jos tarvitaan vielä suurempia annoksia, annostus tulee päättää yksilöllisesti ja punnita hoidon teho verrattuna toleranssin kehittymisen ja haittavaikutusten riskiin.

Hoidon kesto

Oksikodonia ei pidä käyttää pidempään kuin on tarpeen. Jos pitkäaikainen hoito on sairauden laadun ja vaikeusasteen vuoksi tarpeen, potilasta on seurattava huolellisesti ja säännöllisesti, jotta voidaan päättää, kuinka pitkään ja minkälaisena hoitoa on syytä jatkaa.

Hoidon lopettaminen

Kun potilas ei enää tarvitse oksikodonihoitoa, on suositeltavaa pienentää vuorokausiannosta vähitellen vieroitusoireiden välttämiseksi.

Pediatriset potilaat

Oksikodonia ei suositella alle 12-vuotiaille lapsille.

Iäkkäät potilaat

Annostusta ei yleensä ole tarpeen muuttaa iäkkäille potilaille, joilla ei ole maksan eikä munuaisten vajaatoiminnan kliinisiä merkkejä.

Potilaat, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Näillä potilailla aloitusannoksen suhteen on noudatettava konservatiivista lähestymistapaa. Suositeltua aikuisten aloitusannosta on pienennettävä 50 % (esimerkiksi 10 mg kokonaisvuorokausiannos suun kautta potilailla, jotka eivät ole aiemmin käyttäneet opioideja), ja jokaisen potilaan annosta säädetään kliinisen tilan mukaan, kunnes saavutetaan riittävä kivun hallinta.

Riskiryhmiin kuuluvat potilaat

Riskiryhmiin kuuluville potilaille (esim. potilaat, joilla on pieni ruumiinpaino tai hidas lääkeainemetabolia), jotka eivät ole ennen saaneet opioidihoitoa, tulee aluksi käyttää puolta suositellusta aikuisten annoksesta. Siksi pienin valmisteyhteenvedossa suositeltu annos 10 mg ei välttämättä sovi aloitusannokseksi.

Annostusta tulee suurentaa yksilöllisen kliinisen tilanteen mukaisesti.

Antotapa

Suun kautta.

Oxyratio Depot -depottabletit tulee ottaa säännöllisesti kahdesti vuorokaudessa määrätyn annostuksen mukaisesti.

Depottabletit voidaan ottaa ruokailuajoista riippumatta, riittävän nestemäärän kera. Depottabletit voi puolittaa. Oxyratio Depot -depottabletit tulee niellä, eikä niitä saa pureskella.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Oksikodonia ei saa käyttää missään tilanteessa, jossa opioidit ovat vasta-aiheisia:

- Vaikea hengityslama, johon liittyy hypoksiaa ja/tai hyperkapniaa.
- Vaikea krooninen ahtauttava keuhkosairaus.
- Keuhkosydänsairaus (*Cor pulmonale*).
- Vaikea keuhkoastma.
- Paralyyttinen ileus.
- Akuutti vatsa, gastropareesi.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varovaisuutta tulee noudattaa hoidettaessa potilaita

- jotka ovat iäkkäitä tai heikkokuntoisia
- joilla on vaikea keuhkojen, maksan tai munuaisten vajaatoiminta;
- joilla on myksödeema tai kilpirauhasen vajaatoiminta;
- joilla on Addisonin tauti (lisämunuaiskuoren vajaatoiminta);
- joilla on päihteisiin (esim. alkoholiin) liittyvä psykoosi;
- jotka sairastavat alkoholismia, joilla on delirium tremens
- joilla on tunnettu opioidiriippuvuus
- joilla on eturauhasen liikakasvu;
- joilla on haimatulehdus;
- joilla on sappiteiden sairauksia; sappikivi- tai virtsanjohdinkoliikki;
- joilla on jokin ahtauttava tai tulehduksellinen suolistosairaus
- joilla on tila, johon liittyy aivopaineen lisääntymistä, kuten pään vamma;
- joilla on verenkierron säätelyn häiriöitä;
- joilla on hypotensio
- joilla on hypovolemia
- joilla on epilepsia tai kouristusalttius
- jotka käyttävät MAO:n estäjiä

Kirurgiset toimenpiteet

Oksikodonia, kuten muitakin opioidilääkkeitä, on käytettävä varoen vatsaan liittyvien kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä, koska opioidien tiedetään heikentävän suolen motiliteettia ja sitä ei saa käyttää ennen kuin lääkäri on vakuuttunut normaalista vatsan toiminnasta.

Oksikodonia ei suositella leikkauksen esilääkitykseksi, eikä käytettäväksi 12-24 tuntia leikkauksen jälkeen.

Maksan vajaatoiminta

Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita tulee seurata huolellisesti.

Hengityslama, sydämen toiminnan lamaantuminen

Merkittävin opioidien aiheuttama riski on hengityslama, mitä ilmenee todennäköisimmin iäkkäillä ja heikkokuntoisilla potilailla. Oksikodonin hengitystä lamaava vaikutus voi aiheuttaa hiilidioksidipitoisuuden suurenemista veressä ja siten myös aivo-selkäydinnesteessä. Opioidit voivat aiheuttaa voimakasta verenpaineen laskua siihen taipuvaisilla potilailla.

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

Oxyratio Depot -valmisteen ja sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja niiden kataisten lääkkeiden, samanaikainen käyttö saattaa aiheuttaa sedaatiota, hengityslamaa, koomaa ja kuoleman. Näiden riskien vuoksi sedatiivisia lääkkeitä voidaan määrätä samanaikaisesti vain sellaisille potilaille, joille muut hoitovaihtoehdot eivät sovi.

Jos potilaalle päätetään määrätä Oxyratio Depot -valmistetta samanaikaisesti sedatiivisten lääkkeiden kanssa, on määrättävä pienin tehoava annos ja hoidon on oltava mahdollisimman lyhytkestoinen. Potilasta on seurattava tarkkaan hengityslaman ja sedaation merkkien ja oireiden varalta. On erittäin suositeltavaa neuvoa potilasta ja hänen läheisiään tarkkailemaan näitä oireita (ks. kohta 4.5).

Toleranssi ja riippuvuus

Lääkkeen pitkäaikainen käyttö voi aiheuttaa toleranssin kehittymistä, ja kivun hallintaan voidaan tarvita yhä suurempia annoksia. Tämän valmisteen pitkittynyt käyttö saattaa aiheuttaa fyysistä riippuvuutta ja äkillisen keskeyttämisen jälkeen saattaa ilmetä vieroitusoireyhtymä. Jos potilas ei enää tarvitse oksikodonihoidoa, on suositeltavaa pienentää annosta vähitellen vieroitusoireiden välttämiseksi. Vieroitusoireina saattaa esiintyä haukottelua, mustuaisten laajentumista, kyynelnesteen eritystä, voimakasta vetistä nuhaa, vapinaa, voimakasta hikoilua, ahdistuneisuutta, kihtymystä, kouristuksia ja unettomuutta.

Kipuerkkyyttä, johon oksikodoniannoksen kasvattaminen ei auta voi esiintyä hyvin harvoin, erityisesti korkeilla annoksilla. Oksikodonin annoksen vähentäminen tai vaihto toiseen opioidiin saattaa olla tarpeen.

Oksikodoni omaa primaarisen riippuvuuspotentiaalin. Oksikodonin väärinkäyttöprofiili on samankaltainen kuin muilla vahvoilla opioidiagonisteilla. Henkilöt, joilla on piilevä tai näkyvä riippuvuushäiriö saattavat tavoitella ja väärinkäyttää oksikodonia. Psykkisen riippuvuuden (addiktio) kehittymisen mahdollisuus on olemassa opioidianalgeettien, kuten oksikodonin, käytön yhteydessä. Kun valmistetta käytetään ohjeiden mukaisesti kroonisen kivun hoidossa, fyysisen tai psykkisen riippuvuuden kehittymisriski on kuitenkin huomattavasti pienempi tai se täytyy arvioida erikseen. Tietoja psykkisen riippuvuuden todellisesta ilmaantuvuudesta potilailla, joilla esiintyy kroonista kipua, ei ole saatavilla. Valmisteen määräämisessä on noudatettava erityistä varovaisuutta sellaisten potilaiden kohdalla, joilla on esiintynyt alkoholin tai lääkkeiden väärinkäyttöä.

Väärinkäyttö

Jos Oxyratio Depot -depottabletteja pistetään päihtymistarkoituksessa laskimoon, tabletin apuaineet (etenkin talkki) voivat aiheuttaa paikallista kudoksenkroosia, keuhkogranuloomia tai muita vakavia, mahdollisesti kuolemaan johtavia tapahtumia. Depottabletteja ei saa pureskella eikä murskata, koska tabletin depotominaisuudet voivat muuten vahingoittua. Pureskeltujen tai murskattujen tablettien nauttiminen aiheuttaa mahdollisesti tappavan suuren oksikodoniannoksen vapautumisen ja imeytymisen (ks. kohta 4.9).

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 klinisiä oireita.

Alkoholi

Oksikodonia ei pidä käyttää samanaikaisesti alkoholijuomien kanssa, sillä samanaikainen käyttö voi lisätä oksikodonin haittavaikutuksia.

Doping

Urheilijoiden on huomioitava, että tämä lääke saattaa aiheuttaa positiivisen tuloksen dopingtestissä. Oksikodonin käyttö dopingaineena voi olla haitallista terveydelle.

Pediatriset potilaat

Oksikodonin käyttöä alle 12-vuotiaille lapsille ei ole tutkittu. Tehoa ja turvallisuutta ei ole osoitettu; ja Oxyratio Depot -depottabletteja ei suositella alle 12-vuotiaille lapsille.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää sakkaroosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltasasiin puutos, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Keskushermostoa lamaavien aineiden vaikutus saattaa voimistua, jos niitä käytetään samanaikaisesti keskushermostoon vaikuttavien lääkkeiden, kuten opioidien, rauhoittavien lääkkeiden, unilääkkeiden, masennuslääkkeiden, fentiatsiinien, neuroleptien, anesteettien, lihasrelaksanttien, antihistamiinien ja antiemeettien, kanssa.

Sedatiiviset lääkkeet kuten bentsodiatsepiinit ja niiden kaltaiset lääkkeet:

Additiivisen keskushermostoa lamaavan vaikutuksen vuoksi sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja niiden kaltaisten lääkkeiden, samanaikainen käyttö opioidien kanssa lisää sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman riskiä. Annostusta ja samanaikaisen hoidon kestoa on rajoitettava (ks. kohta 4.4).

MAO:n estäjillä tiedetään olevan yhteisvaikutuksia euforisoivien analgeettien kanssa. MAO:n estäjät aiheuttavat keskushermoston kiihtymystä tai lamaa, johon liittyy hypertensiivinen tai hypotensiivinen kriisi (ks. kohta 4.4). Oksikodonia on käytettävä varoen potilaille, jotka saavat MAO:n estäjiä tai jotka ovat saaneet niitä kuluneen kahden viikon aikana (ks. kohta 4.4).

Oksikodonin samanaikainen anto serotonergisten valmisteiden, 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, joten samanaikaista käyttöä on vältettävä.

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

Oksikodoni metaboloituu pääasiassa CYP3A4-isoentsyymillä välityksellä. CYP2D6-isoentsyymi osallistuu metaboliaan. Näiden metaboliareittien aktiivisuus voi estyä tai lisääntyä useiden muiden samanaikaisesti käytettyjen lääkkeiden tai ravintoaineiden vaikutuksesta.

CYP3A4:n estäjät, kuten makrolidiantibiootit (esim. klaritromysiini, erytromysiini ja telitromysiini), atsoli-sienilääkkeet (esim. ketokonatsoli, vorikonatsoli, itraakonatsoli ja posakonatsoli), proteaasin estäjät (esim. bosepreviiri, ritonaviiri, indinaviiri, nelfinaviiri ja sakinaviiri), simetidiini ja greippimehu, saattavat vähentää oksikodonin puhdistumaa, mikä saattaa johtaa oksikodonin lisääntyneisiin plasmapitoisuuksiin. Siksi oksikodonin annosta saatetaan joutua muuttamaan vastaavasti.

Tarkempia esimerkkejä on annettu alla:

- Itraakonatsoli (voimakas CYP3A4:n estäjä) lisäsi suun kautta otetun oksikodonin AUC-arvoa, kun sitä annettiin 200 mg suun kautta viiden vuorokauden ajan. AUC oli keskimäärin 2,4 kertaa korkeampi (vaihteluväli 1,5 - 3,4).

- Vorikonatsoli (CYP3A4:n estäjä) lisäsi suun kautta otetun oksikodonin AUC-arvoa, kun sitä annettiin 200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (kaksi ensimmäistä annosta 400 mg) neljän vuorokauden ajan. AUC oli keskimäärin 3,6 kertaa korkeampi (vaihteluväli 2,7 - 5,6).
- Telitromysiini (CYP3A4:n estäjä) lisäsi suun kautta otetun oksikodonin AUC-arvoa, kun sitä annettiin 800 mg suun kautta 4 vuorokauden ajan. AUC oli keskimäärin 1,8 kertaa korkeampi (vaihteluväli 1,3 - 2,3)
- Greippimehu (CYP3A4:n estäjä) lisäsi suun kautta otetun oksikodonin AUC-arvoa, kun sitä annettiin 200 ml kolme kertaa vuorokaudessa viiden vuorokauden ajan. AUC oli keskimäärin 1,7 kertaa korkeampi (vaihteluväli 1,1 - 2,1).

CYP3A4:n induktorit, kuten rifampisiini, karbamatsepiini, fenytoiini ja mäkikuisma saattavat kiihdyttää oksikodonin metaboliaa ja lisätä oksikodonin puhdistumaa mikä saattaa johtaa pienempiin oksikodonin plasmapitoisuuksiin. Oksikodonin annosta saatetaan joutua muuttamaan vastaavasti.

Tarkempia esimerkkejä on annettu alla:

- Mäkikuisma (CYP3A4:n induktori) vähensi suun kautta otetun oksikodonin AUC-arvoa, kun sitä annettiin 300 mg kolmesti vuorokaudessa 15 vuorokauden ajan. AUC oli keskimäärin 50 % alhaisempi (vaihteluväli 37-57 %).
- Rifampisiini (CYP3A4:n induktori) vähensi suun kautta otetun oksikodonin AUC-arvoa, kun sitä annettiin 600 mg kerran vuorokaudessa 7 vuorokauden ajan. AUC oli keskimäärin 86 % alhaisempi.

Lääkkeet, jotka estävät CYP2D6:n aktiivisuutta, kuten paroksetiini ja kinidiini, saattavat vähentää oksikodonin puhdistumaa, mikä saattaa johtaa suurentuneisiin oksikodonin plasmapitoisuuksiin.

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

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

Tutkimuksia oksikodonin vaikutuksesta muiden lääkeaineiden CYP:n katalysoimaan metaboliaan ei ole tehty.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Tämän lääkevalmisteen käyttöä imettävillä ja raskaana olevilla potilailla pitäisi välttää mahdollisuuksien mukaan.

Raskaus

Oksikodonin käytöstä raskaana olevilla naisilla on vain rajoitetusti tietoa. Vastasyntyneitä, joiden äidit ovat käyttäneet opioideja 3-4 viikon aikana ennen synnytystä, pitää seurata hengityslaman varalta. Vieroitusoireita saattaa esiintyä vastasyntyneillä, joiden äitejä hoidetaan oksikodonilla.

Imetys

Oksikodoni saattaa erittyä äidinmaitoon ja voi aiheuttaa hengityslamaa vastasyntyneillä. Imettävien äitien ei siksi pidä käyttää oksikodonia.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Oksikodoni saattaa heikentää kykyä ajaa autolla tai käyttää koneita. Vakaassa hoitotilanteessa autolla ajoa ei välttämättä ole syytä kieltää kokonaan. Hoitavan lääkärin tulee arvioida tilanne yksilöllisesti.

4.8 Haittavaikutukset

Oksikodoni voi aiheuttaa hengityslamaa, mioosia, bronkospasmeja, sileälihasten kouristuksia ja yskänrefleksin estymistä.

Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia ovat pahoinvointi ja ummetus, joita esiintyy 25 – 30 % potilaista.

Yhteisesti muiden opioidien kanssa, hengityslama on kaikista vakavin haittavaikutus.

Haittavaikutukset, joiden on katsottu edes mahdollisesti liittyneen hoitoon, on lueteltu seuraavassa elinjärjestelmän ja absoluuttisen esiintymistiheyden mukaan luokiteltuina. Haittavaikutusten yleisyys on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1 / 10$)
Yleinen ($\geq 1 / 100$, $< 1 / 10$)
Melko harvinainen ($\geq 1 / 1\,000$, $< 1 / 100$)
Harvinainen ($\geq 1 / 10\,000$, $< 1 / 1\,000$)
Hyvin harvinainen ($< 1 / 10\,000$)
Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Infektiot

Harvinaiset: herpes simplex

Veri ja imukudos

Harvinaiset: lymfadenopatia.

Immuunijärjestelmä

Melko harvinaiset: yliherkkyys
Tuntematon: anafylaktiset reaktiot

Umpieritys

Melko harvinaiset: antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä (SIADH).

Aineenvaihdunta ja ravitseminen

Yleiset: ruokahaluttomuus täydelliseen ruokahalun menetykseen asti
Melko harvinaiset: elimistön kuivuminen
Harvinaiset: lisääntynyt ruokahalu

Psyykkiset häiriöt

Yleiset: erilaiset psyykkiset haittavaikutukset, kuten mielialan muutokset (esim. ahdistuneisuus, masennus) aktiivisuusmuutokset (useimmiten aktiivisuuden väheneminen, johon voi joskus liittyä letargiaa; joskus aktiivisuuden lisääntyminen, johon liittyy hermostuneisuutta ja unettomuutta) ja kognitiivisen suorituskyvyn muutokset (ajatushäiriöt, sekavuus).
Melko harvinaiset: havaintomuutokset, kuten depersonalisaatio, hallusinaatiot, heikentynyt seksuaalinen halukkuus, agitaatio, mielialan ailahtelu, euforia, lääkeriippuvuus (ks. kohta 4.4).
Tuntematon: aggressio

Hermosto

Hyvin yleiset: sedaatio, joka vaihtelee uneliaisuudesta tajunnan tason alenemiseen, huimaus, päänsärky.
Yleiset: vapina.
Melko harvinaiset: lihasjänteiden lisääntyminen tai väheneminen, tahattomat lihassupistukset, kouristukset erityisesti potilailla, jotka sairastavat epilepsiaa tai joilla on kouristustaipumusta, hypestesia, puhehäiriö, pyörtyminen, parestesia, koordinaatiohäiriöt, makuaistin muutokset, amnesia.
Tuntematon: kipuherkkyys

Silmät

Melko harvinaiset: kyynelnesteen erityksen muutokset, mustuaisen supistuminen, näön heikkeneminen

Kuulo ja tasapainoelin

Melko harvinaiset: hyperakusia, kiertoahuimaus

Sydän

Melko harvinaiset: supraventrikulaarinen takykardia, sydämentykytykset (vieroitusoireyhtymän yhteydessä)

Verisuonisto

Melko harvinaiset: vasodilataatio.

Harvinaiset: hypotensio, ortostaattinen hypotensio

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Yleiset: hengenahdistus, bronkospasmi.

Melko harvinaiset: hengityslama, lisääntynyt yskiminen, nielutulehdus, nuha, äänen muutokset.

Ruoansulatuselimistö

Hyvin yleiset: ummetus, pahoinvointi, oksentelu.

Yleiset: suun kuivuminen, maha-suolikanavan häiriöt, kuten vatsakipu, ripuli, dyspepsia.

Melko harvinaiset: suun haavaumat, ientulehdus, suutulehdus, ilmavaivat, röyhtäily, nielemisvaikeudet, suolitukos.

Harvinaiset: ienverenvuoto, mustat ulosteet, hampaiden värjäytyminen ja vauriot.

Tuntematon: hammaskaries

Maksa ja sappi

Melko harvinaiset: maksaentsyymien määrän lisääntyminen

Tuntematon: kolestaasi, sappikoliikki

Iho ja ihonalainen kudokset

Hyvin yleiset: kutina.

Yleiset: iho-oireet, kuten ihottuma, harvinaisissa tapauksissa valoherkkyyden lisääntyminen, yksittäisissä tapauksissa kesivä ihottuma, liikkahikoilu.

Melko harvinaiset: ihon kuivuminen.

Harvinaiset: nokkosihottuma

Luusto, lihakset ja sidekudos

Harvinaiset: lihaskouristukset

Munuaiset ja virtsatiet

Yleiset: lisääntynyt virtsaamistarve.

Melko harvinaiset: virtsaumpi

Harvinaiset: verivirtsaisuus.

Sukupuolielimet ja rinnat

Melko harvinaiset: erektiohäiriöt.

Tuntematon: amenorrea.

Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleiset: heikotus.

Melko harvinaiset: vilunväreet, kipu (esim. rintakipu), turvotus, raajojen turvotus, migreeni, vieroitusoireyhtymä, lääketoleranssi, huonovointisuus, jano.

Harvinaiset: painonmuutokset (painonnousu tai -lasku), selluliitti.

Tuntematon: vastasyntyneen vieroitusoireyhtymä.

Vammat ja myrkytykset

Melko harvinaiset: tapaturmavammat

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen:

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Oireet ja myrkytys:

Mioosi, hengityslama, uneliaisuus, lihasjänteiden väheneminen ja verenpaineen lasku. Vaikeissa tapauksissa voi esiintyä verenkiertokollapsia, stuporia, koomaa, bradykardiaa ja ei-kardiogeenistä keuhkopöhöä. Voimakkaiden opioidien, kuten oksikodonin, päihdekäyttö suurina annoksina voi johtaa kuolemaan.

Myrkytyksen 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:ssa 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. tekohengitystä, lisähapetta, vasopressoreita ja infuusihoitoa), jos yliannostukseen liittyy verenkiertosokki. Sydänpysähdyksen tai rytmihäiriöiden yhteydessä voidaan käyttää sydämenhierontaa tai defibrillaatiota. Tarvittaessa tulee käyttää ventilaatiohoitoa sekä huolehtia vesi- ja elektrolyyttitasapainosta.

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 opioidiagonistina, eikä sillä ole antagonistivaikutusta. Terapeuttinen vaikutus on pääasiassa analgeettinen ja sedatiivinen. Välttömästi vapautuvaan oksikodoniin verrattuna

depottablettimuodossa oleva oksikodoni lievittää kipua ainoana lääkkeenä tai yhdessä muiden lääkeaineiden kanssa käytettynä huomattavasti pidempään, eikä sen käyttöön liity enempää haittavaikutuksia.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Oxyratio Depot -depottablettien suhteellinen hyötyosuus vastaa välittömästi vapautuvan oksikodonin hyötyosuutta. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan depottablettien oton jälkeen noin 4,5–7 tunnissa ja tavallisten tablettien oton jälkeen noin 1–1,5 tunnissa. Oksikodonin huippupitoisuus plasmassa ja pitoisuuden muutokset ovat depotvalmistetta ja välittömästi lääkeainetta vapauttavaa valmistetta käytettäessä toisiaan vastaavat, kun depotvalmistetta otetaan 12 tunnin välein ja välittömästi lääkeainetta vapauttavaa valmistetta 6 tunnin välein samana vuorokausiannoksena.

Runsaasti rasvaa sisältävän aterian nauttiminen ennen tablettien ottamista ei vaikuta oksikodonin huippupitoisuuteen eikä imeytymiseen.

Depottabletteja ei saa pureskella eikä murskata, koska tabletin depotominaisuudet voivat vahingoittaa ja oksikodonia voi vapautua liian nopeasti.

Jakautuminen

Depotmuodossa olevan oksikodonin absoluuttinen hyötyosuus on noin 2/3 parenteraalisesti annetun annoksen hyötyosuudesta. Vakaassa tilassa oksikodonin jakautumistilavuus on 2,6 l/kg, plasman proteiineihin sitoutuminen 38-45-prosenttista, eliminaation puoliintumisaika 4-6 tuntia ja plasmapuhdistuma 0,8 l/min. Oksikodonin eliminaation puoliintumisaika on depottablettien yhteydessä 4-5 tuntia, ja vakaa tila saavutetaan keskimäärin 1 vuorokaudessa.

Biotransformaatio

Oksikodoni metaboloituu suolistossa ja maksassa P450-sytokromin välityksellä noroksikodoniksi ja oksimorfoniksi sekä useiksi glukuronidikonjugaateiksi. *In vitro* -tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että simetidiini ei terapeuttisina annoksina vaikuttaisi oleellisesti noroksikodonin muodostumiseen. Ihmisellä kinidiini vähentää oksimorfonin muodostumista, mutta oksikodonin farmakodynaamiset ominaisuudet säilyvät suurelta osin muuttumattomina. Metaboliitit eivät vaikuta merkittävästi farmakodynaamiseen kokonaisvaikutukseen.

Eliminaatio:

Oksikodoni ja sen metaboliitit erittyvät virtsaan ja ulosteeseen. Oksikodoni läpäisee istukan ja erittyy äidinmaitoon.

Lineaarisuus:

5 ja 10 mg:n depottabletit ovat bioekvivalentteja suhteessa annoskokoon ja imeytyneeseen vaikuttavan aineen määrään, ja niiden imeytymisnopeudet vastaavat toisiaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Oksikodoni ei vaikuttanut hedelmällisyyteen eikä rottien uros- ja naarasalkioiden varhaiskehitykseen, kun annos oli enintään 8 mg/painokilo. Oksikodoni ei aiheuttanut epämuodostumia rotilla, kun annos oli enintään 8 mg/painokilo, eikä kaneille, kun annos oli 125 mg/painokilo. Kaneilla havaittiin kuitenkin annokseen liittyvää kehitysmuutosten (tavallista useammin 27 ristiluun yläpuolista selkänikamaa, ylimääräinen kylkiluupari) lisääntymistä, kun tilastollisessa analyysissä tutkittiin yksittäisiä sikiöitä. Kun näitä parametreja arvioitiin tilastollisesti poikueiden avulla, vain 27 ristiluun yläpuolisen selkänikaman ilmaantuvuus oli lisääntynyt, ja ainoastaan 125 mg/painokiloa saaneiden eläinten ryhmässä. Tämä annostaso aiheutti tiineille eläimille vaikeaa farmakotoksisuutta. Rottien pre- ja postnataalista kehitystä koskeneessa tutkimuksessa rottien F1-sukupolven ruumiinpaino jäi annoksella 6 mg/kg/vrk pienemmäksi kuin verrokkiryhmässä, kun tutkittiin annoksia, jotka piensivät emon painoa ja syömistä (NOAEL 2 mg/painokilo). Vaikutusta elimistön fyysisten,

heijasteiden tai aistien kehitysparametreihin tai eläinten käyttäytymiseen ja lisääntymiseen liittyviin vertauslukuihin ei todettu.

In vitro -kokeissa oksikodonilla havaittiin klastogeenista potentiaalia. Samankaltaisia löydöksiä ei kuitenkaan ole todettu *in vivo* -olosuhteissa; edes toksisilla annoksilla.

Pitkäaikaisia karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletitydin:

Sokeripallot (sakkarooosi, maissitärkkelys)

Hypromelloosi

Makrogoli 6000

Talkki

Etyyliselluloosa

Hydroksiopropyyliselluloosa

Propyleeniglykoli

Magnesiumstearaatti

Mikrokiteinen selluloosa

Piidioksidi, kolloidinen, vedetön

Selluloosajauhe

Tabletin päällyste:

Hypromelloosi

Talkki

Makrogoli 6000

Titaanidioksidi (E 171)

Ruskea rautaoksidi (E 172)

Punainen rautaoksidi (E 172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Lapsiturvallinen alumiini/PVC/PVDC – läpipainolevy.

Pakkauskoot: 14, 20, 25, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 depottablettia.

HDPE-purkki, jossa polypropeenikierrekorkki

Pakkauskoot: 100 ja 250 depottablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

24289

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29.12.2008
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 21.12.2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.5.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Oxyratio Depot 10 mg depottabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En depottablett innehåller 10 mg oxikodonhydroklorid i en mängd som motsvarar 8,96 mg oxikodon.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje depottablett innehåller högst 28 mg sackaros.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depottablett.

Brunröd, bikonvex, avlång depottablett med brytskåra på bägge sidor. Depottabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Smärta som endast kan kontrolleras adekvat med opioidanalgetika.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Doseringen beror på smärtans intensitet och patientens individuella svar på behandlingen. Följande generellt rekommenderade dosering gäller:

Vuxna och ungdomar 12 år och äldre

Generellt är den initiala dosen för opioidbehandlade patienter 10 mg oxikodonhydroklorid givet med 12 timmars intervall. Vissa patienter kan ha fördel av en startdos på 5 mg för att minimera incidensen av biverkningar.

Patienter som redan får opioider kan påbörja behandlingen med högre doser, med iakttagande av patientens erfarenhet från tidigare opioidbehandling.

För val av lämplig dosering finns depottabletter med 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg och 80 mg oxikodonhydroklorid.

Enligt kontrollerade kliniska studier motsvarar 10–13 mg oxikodonhydroklorid ungefär 20 mg morfinsulfat, då bägge läkemedlen administreras som depotformuleringar.

På grund av individuella skillnader i känslighet för olika opioider rekommenderas att patienterna startar försiktigt med Oxyratio Depot depottabletterna efter konvertering från andra opioider på så vis att man inledningsvis använder 50–75 % av den beräknade oxikodondosen.

Vissa patienter som intar Oxyratio Depot depottabletter enligt ett fast schema behöver snabbverkande analgetika som behovsmedicinering vid genombrottssmärta. Oxyratio Depot depottabletter är inte indikerade för behandling av akut smärta och/eller genombrottssmärta. En engångsdos av behovsmedicinering bör uppgå till 1/6 av den dagliga, ekvianalgetiska dosen av Oxyratio Depot depottabletter. Användning av behovsmedicinering mer än två gånger dagligen indikerar att dosen Oxyratio Depot depottabletter behöver ökas. Dosen bör inte justeras oftare än en gång per 1–2 dagar tills en stabil administrering två gånger dagligen har uppnåtts.

Efter en dosökning från 10 mg till 20 mg var tolfte timme bör dosjusteringar göras i steg om ungefär en tredjedel av den dagliga dosen. Målet är en patientspecifik dosering, administrerad två gånger dagligen, som möjliggör en adekvat smärtlindring med tolererbara biverkningar och så låg behovsmedicinering som möjligt under hela den tid som smärtlindring är nödvändig.

En jämn distribution (samma dos morgon och kväll) enligt ett fast schema (var tolfte timme) är lämpligt för majoriteten av patienterna. För vissa patienter kan det vara fördelaktigt med en ojämn fördelning av doserna.

Generellt sett bör lägsta effektiva dos väljas. Vid behandling av icke-malign smärta är i allmänhet en daglig dos på 40 mg tillräckligt; men högre dosering kan bli nödvändig. Patienter med cancerrelaterad smärta kan behöva doser på 80 till 120 mg, vilka i individuella fall kan ökas upp till 400 mg. Om ännu högre doser krävs bör dosen beslutas individuellt genom att balansera effekt mot riskerna för tolerans och biverkningar.

Behandlingens längd

Oxikodon ska inte användas längre än nödvändigt. Om en långtidsbehandling på grund av sjukdomens art och svårighetsgrad är nödvändig, ska patienten följas upp noggrant och regelbundet för utvärdering av hur pass länge och i vilken form behandlingen ska fortsättas.

Utsättning av behandlingen

Om en oxikodonbehandling inte längre är indikerad är det tillrådligt att minska den dagliga dosen gradvis för att undvika abstinenssymtom.

Pediatrik population

Oxikodon rekommenderas inte till barn under 12 år.

Äldre patienter

Äldre patienter utan kliniska tecken på nedsatt njur- eller leverfunktion kräver vanligtvis ingen dosjustering.

Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion

Startdos bör väljas konservativt för dessa patienter. Startdosen bör vara halva den rekommenderade startdosen (t.ex. en daglig oral dos av 10 mg hos opioidbehandlade patienter) och dostitrering bör utföras så att tillräcklig smärtlindring uppnås i enlighet med den individuella kliniska situationen.

Riskpatienter

Riskpatienter, t.ex. patienter med låg kroppsvikt eller långsam metabolism av läkemedel, bör initialt erhålla halva den rekommenderade vuxendosen om de är tidigare opioidbehandlade. Den minsta rekommenderade dosen på 10 mg lämpar sig alltså nödvändigtvis inte som initialdos. Dostitrering bör utföras i enlighet med den individuella kliniska situationen.

Administreringsätt

För oral användning.

Oxyratio Depot depottabletterna ska tas regelbundet, två gånger dagligen enligt den dos som läkaren fastställt.

Depottabletterna kan tas oberoende av måltider, men ska alltid tas tillsammans med en tillräcklig mängd vätska. Oxyratio Depot depottabletterna kan halveras. Depottabletterna ska sväljas och man får

inte tugga på dem.

4.3 Kontraindikationer

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

Oxikodon får inte användas i följande situationer där opioider är kontraindicerade:

- Allvarlig andningsdepression med hypoxi och/eller hyperkapni.
- Allvarlig kroniskt obstruktiv lungsjukdom.
- *Cor pulmonale*.
- Svår bronkialastma.
- Paralytisk ileus.
- Akut buk, gastropares.

4.4 Varningar och försiktighet

Försiktighet ska iakttas vid:

- behandling av äldre eller försvagade patienter
- svår lung-, lever- eller njurinsufficiens
- myxödem eller sköldkörtelunderfunktion
- behandling av patienter med Addisons sjukdom (binjureinsufficiens)
- psykos i samband med missbruk av rusmedel (t.ex. alkohol)
- behandling av alkoholiserade patienter med *delirium tremens*
- behandling av patienter med känt opioidberoende
- prostatahyperplasi
- pankreatit
- behandling av patienter med någon sjukdom i gallvägarna; gallstens- eller uretärkolik
- obstruktiv eller inflammatorisk tarmsjukdom
- tillstånd där det intrakraniella trycket är förhöjt, som t.ex. vid skallskador
- behandling av patienter med någon störning i regleringen av blodcirkulationen
- hypotoni
- hypovolemi
- behandling av patienter med epilepsi eller känd tendens till kramper
- behandling av patienter som tar MAO-hämmare.

Kirurgiska ingrepp

I likhet med andra opioider ska oxikodonpreparat användas med försiktighet i samband med bukkirurgiska ingrepp, eftersom de är kända för att försämra tarmmotiliteten. Denna typ av läkemedel får inte användas förrän läkare konstaterat att tarmen fungerar som normalt igen.

Bruk av oxikodon som premedicinering inför kirurgiska ingrepp rekommenderas ej, och bruk inom 12–14 timmar efter ett kirurgiskt ingrepp rekommenderas inte heller.

Leverinsufficiens

Patienter med svår leverinsufficiens ska observeras noggrant.

Andningsdepression och nedsatt hjärtfunktion

Andningsdepression är den mest betydande risk som förknippas med opioider. Sannolikheten för andningsdepression är som störst hos äldre och försvagade patienter. Den andningsförlamande effekten hos oxikodon kan leda till en förhöjd halt av koldioxid i blodet, och därmed även i cerebrospinalvätskan. Opioider kan orsaka en kraftig blodtryckssänkning hos patienter med tendens till sådana reaktioner.

Risker förknippade med ett samtidigt bruk av sedativa läkemedel (såsom bensodiazepiner och liknande läkemedel)

Ett samtidigt bruk av Oxratio Depot och sedativa läkemedel, såsom bensodiazepiner och liknande läkemedel, kan orsaka sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker kan denna typ av kombination endast ordinerats till patienter för vilka inga andra alternativ lämpar sig.

Om ett beslut om samtidig ordinerings av Oxyratio Depot och sedativa läkemedel fattas, ska minsta möjliga effektiva dos användas och behandlingstiden vara så kort som möjligt. Patienten ska följas upp noggrant för eventuella tecken på andningsdepression eller sedering. I detta avseende är det starkt rekommenderat att informera patienten och hans närstående om att vara uppmärksamma på dessa symtom (se avsnitt 4.5).

Tolerans och beroende

Vid långvarig administrering av läkemedlet kan patienterna utveckla tolerans, vilket gör att allt högre doser småningom krävs för att upprätthålla önskad analgetisk effekt. Ett långvarigt bruk av detta läkemedel kan också leda till fysiskt beroende, och abstinensbesvär kan därmed förekomma om behandlingen avbryts abrupt. För att undvika abstinensbesvär, kan det därför vara skäl att trappa ned dosen gradvis när patienten inte längre behöver behandling med oxikodon. Abstinensbesvären kan utgöras av t.ex. gäspningar, mydriasis, tårflöde, kraftig snuva, tremor, överdriven svettning, ångest, agitation, kramper och sömnlöshet.

I mycket sällsynta fall, och särskilt då i samband med höga doser, kan en ökad smärtekänslighet, som inte reagerar på ökade doser, uppkomma. I sådana fall kan en minskning av oxikodondosen eller ett byte till någon alternativ opioid vara på sin plats.

Oxikodon har en s.k. primär beroendepotential. Missbruksprofilen för oxikodon är densamma som för andra starka opioidagonister. Oxikodon kan komma att eftertraktas och missbrukas av personer med latent eller uppenbart beroende. Det är möjligt att utveckla psykiskt beroende (addiktion) av opioidanalgetika, innefattande oxikodon. Då läkemedlet används enligt anvisningarna hos patienter med kronisk smärta är risken för att utveckla fysiskt eller psykiskt beroende dock markant reducerat, eller behöver utvärderas individuellt. Det finns inga tillgängliga data gällande den faktiska incidensen av psykiskt beroende hos kroniska smärtpatienter. Särskild försiktighet krävs vid ordinerings av detta läkemedel till patienter med tidigare eller nuvarande alkohol- eller läkemedelsmissbruk.

Missbruk

Om detta läkemedel används i missbrukssyfte som parenteral, intravenös injektion, kan tablettens hjälpämnen (särskilt talket) leda till lokal vävnadsnekros, lunggranulom eller andra allvarliga och potentiellt dödliga reaktioner. Depottabletterna får varken tuggas på eller krossas, eftersom detta kan skada preparatets depotegenskaper. Tuggade eller krossade depottabletter med oxikodon kan leda till frisättning och upptag av potentiellt dödliga mängder oxikodon (se avsnitt 4.9).

Endokrina effekter

Opioider, såsom oxikodonhydroklorid, kan påverka hypotalamus-hypofys-binjurebark- eller gonadaxeln. Möjliga förändringar som kan observeras omfattar en ökning av serumprolaktin samt en minskning av plasmakortisol och -testosteron. Kliniska symtom kan uppkomma till följd av dessa hormonella förändringar.

Alkohol

En samtidig användning av alkohol och oxikodon ska undvikas, eftersom ett samtidigt bruk kan öka biverkningarna orsakade av oxikodon.

Dopingvarning

Idrottare bör observera att detta läkemedel kan ge positivt resultat vid dopingtest. Ett bruk av oxikodon i dopingsyfte kan vara farligt för hälsan.

Pediatrisk population

Användning av oxikodon har inte studerats hos barn yngre än 12 år. Säkerhet och effekt har inte fastställts, och användning av Oxyratio Depot depottabletter rekommenderas inte till barn under 12 år.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller sackaros. Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltasbrist.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

En samtidig användning av andra läkemedel som inverkar dämpande på det centrala nervsystemet, såsom andra opioider, sedativa medel, sömnmedel, antidepressiva, fentiaziner, neuroleptika, anestesimedel, muskelrelaxantia, antihistaminer eller antiemetiska ämnen kan förstärka den centraldämpande effekten.

Sedativa läkemedel, som t.ex. bensodiazepiner och motsvarande medel:

Ett samtidigt bruk av opioider och sedativa läkemedel, som bensodiazepiner och liknande, leder p.g.a. den additiva centraldepressiva effekten till en ökad risk för sedering, andningsdepression, koma och död. Såväl dosering som samtidig behandlingstid bör begränsas (se avsnitt 4.4).

MAO-hämmare har kända interaktioner med euforiserande analgetika, och de orsakar då antingen CNS-excitation eller -depression, vilket förknippas med hyper- eller hypotensiv kris som följd (se avsnitt 4.4). Oxikodon ska användas med försiktighet vid behandling av patienter som tar MAO-hämmare eller som använt sådana läkemedel under de senaste två veckorna (se avsnitt 4.4).

En samtidig användning av oxikodon och serotonerga läkemedel, som t.ex. selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) eller serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI), kan leda till uppkomsten av serotonergt syndrom med symtom som förändringar i det psykiska tillståndet (t.ex. rastlöshet, hallucinationer, koma), störningar i det autonoma nervsystemets funktion (t.ex. takykardi, labilt blodtryck, hypertermi), neuromuskulära avvikelser (t.ex. hyperreflexi, koordinationsstörningar, stelhet) och/eller symtom från magtarmkanalen (t.ex. illamående, kräkningar, diarré). Försiktighet ska iakttas vid bruk av oxikodon, och det kan vara skäl att minska dosen för patienter som samtidigt använder ovan nämnda läkemedel.

Alkohol kan förstärka de farmakodynamiska effekterna av oxikodon och ett samtidigt bruk ska därför undvikas.

Antikolinergika (t.ex. neuroleptika, antihistaminer, antiemetika, läkemedel för behandling av Parkinsons sjukdom) kan förstärka de antikolinerga biverkningarna av oxikodon (såsom förstoppning, muntorrhet eller miktionsstörningar).

Oxikodon metaboliseras huvudsakligen via CYP3A4, med bidrag av CYP2D6. Aktiviteterna hos dessa metabolismvägar kan hämmas eller induceras av flera olika läkemedel eller näringsämnen om de administreras samtidigt.

CYP3A4 hämmare, såsom makrolidantibiotika (t.ex. klaritromycin, erytromycin, och telitromycin), azoler (d.v.s. svampmedel som t.ex. ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, och posakonazol), proteashämmare (t.ex. boceprevir, ritonavir, indinavir, nelfinavir och sakvinavir), cimetidin och grapefruktjuice kan minska clearance av oxikodon, vilket å sin sida kan leda till en ökning av plasmakoncentrationen av oxikodon. Därför kan en motsvarande justering av oxikondosen 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 (intervall: 1,5–3,4).
- Efter fyra dagars oral administrering av 200 mg vorikonazol (en CYP3A4 hämmare) två gånger dagligen (första dagen 2 x 400 mg) ökade AUC för oralt oxikodon. I medeltal var AUC ungefär 3,6 gånger högre (intervall: 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 (intervall: 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 (intervall: 1,1–2,1).

CYP3A4 inducerande medel, såsom rifampicin, karbamazepin, fenytoin och johannesört, kan inducera metabolismen av oxikodon och orsaka ett ökat clearance av läkemedlet, vilket leder till en sänkt koncentration av oxikodon i plasma. En motsvarande justering av oxikodondosen kan därför behövas.

Några specifika exempel ges nedan:

- Efter femton dagars administrering av johannesört i doser på 300 mg (en CYP3A4 inducerare) tre gånger dagligen, minskade AUC för oralt oxikodon i medeltal med 50 % från det normala (intervall: 37–57 %).
- Efter sju dagars administrering av rifampicin 600 mg (en CYP3A4 inducerare) en gång dagligen minskade AUC för oralt oxikodon. I medeltal var AUC då 86 % lägre än normalt.

Läkemedel som hämmar aktiviteten hos CYP2D6, såsom paroxetin och kinidin, kan orsaka minskat clearance av oxikodon, vilket å sin sida kan leda till en ökad koncentration av oxikodon i plasma.

Effekten av andra isoenzymhämmare på metabolismen av oxikodon är inte känd. Risken för potentiella interaktioner bör tas i beaktande.

Kliniskt relevanta förändringar i International Normalised Ratio (INR) i bägge riktningarna har observerats hos personer som samtidigt använt kumarinantikoagulation och oxikodon.

Inga studier i vilka man skulle ha undersökt de möjliga effekterna av oxikodon på CYP-katalyserad metabolism av andra läkemedel har utförts.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Användning av denna produkt ska i mån av möjlighet undvikas till 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. Oxikodonbehandling hos modern kan leda till abstinenssymtom hos det nyfödda barnet.

Amning

Oxikodon kan utsöndras i bröstmjolk, och framkalla andningsdepression hos nyfödda barn. Oxikodon bör därför inte användas under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Oxikodon kan försämra förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Vid stabil behandling är ett generellt förbud mot att framföra fordon ändå inte absolut nödvändigt. Den behandlande läkaren måste bedöma varje patientsituation individuellt.

4.8 Biverkningar

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

De vanligaste biverkningarna är illamående och förstoppning, vilka förekommer hos 25–30 % av patienterna.

I likhet med andra opioider, är den allra allvarligaste biverkningen andningsdepression.

De biverkningar som anses åtminstone möjligtvis relaterade till behandlingen anges i tabellen nedan enligt organsystem och absolut frekvens. Biverkningarnas förekomst klassificeras enligt följande:

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

Infektioner och infestationer

Sällsynta: *Herpes simplex*

Blodet och lymfsystemet

Sällsynta: lymfadenopati

Immunsystemet

Mindre vanliga: överkänslighetsreaktioner
Ingen känd frekvens: anafylaktiska reaktioner

Endokrina systemet

Mindre vanliga: SIADH (inadekvat ADH-sekretion)

Metabolism och nutrition

Vanliga: försämrad matlust ända upp till aptitlöshet
Mindre vanliga: uttorkning
Sällsynta: ökad matlust

Psykiska störningar

Vanliga: olika psykiska biverkningar, såsom förändringar i sinnesstämningen (t.ex. ångest, depression), förändringar i aktivitetsnivån (oftast minskad aktivitet, ibland med letargi; ibland ökad aktivitetsnivå med nervositet och sömnlöshet) och förändringar i den kognitiva prestationsförmågan (tankestörningar, förvirring)

Mindre vanliga: förändringar i uppfattningsförmågan, såsom depersonalisation, hallucinationer, försvagad libido, agitation, affektlabilitet, euforiskt sinnelag, läkemedelsberoende (se avsnitt 4.4)

Ingen känd frekvens: aggression

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: sedering som varierar från dåsighet till sänkt medvetandegrad, svindel, huvudvärk

Vanliga: tremor

Mindre vanliga: ökad eller minskad muskeltonus, ofrivilliga muskelsammandragningar, kramper (särskilt hos patienter med epilepsi eller patienter med ökad tendens till kramper i övrigt), hypestesi, talstörningar, svimning, parestesier, koordinationsstörningar, förändrade smakupplevelser, amnesi

Ingen känd frekvens: ökad smärtskänslighet

Ögon

<i>Mindre vanliga:</i>	lakrimationstörningar, mios, synrubbningar
<u>Öron och balansorgan</u>	
<i>Mindre vanliga:</i>	hyperakusi, yrsel
<u>Hjärtat</u>	
<i>Mindre vanliga:</i>	supraventrikulär takykardi, palpitationer (i samband med abstinens)
<u>Blodkärl</u>	
<i>Mindre vanliga:</i>	vasodilation
<i>Sällsynta:</i>	hypotension, ortostatisk hypotension
<u>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</u>	
<i>Vanliga:</i>	andnöd, bronkospasmer
<i>Mindre vanliga:</i>	andningsdepression, ökad hosta, svalginflammation, snuva, röstförändringar
<u>Magtarmkanalen</u>	
<i>Mycket vanliga:</i>	förstoppning, illamående, kräkningar
<i>Vanliga:</i>	muntorrhet, störningar i magtarmkanalen som t.ex. magsmärtor, diarré, dyspepsi
<i>Mindre vanliga:</i>	sår i munnen, tandköttinflammation, muninflammation, flatulens, rapningar, sväljsvårigheter, ileus
<i>Sällsynta:</i>	blödande tandkött, svart avföring, missfärgade tänder och tandskador
<i>Ingen känd frekvens:</i>	karies
<u>Lever och gallvägar</u>	
<i>Mindre vanliga:</i>	ökad halt av leverenzymmer
<i>Ingen känd frekvens:</i>	kolestas, gallkolik
<u>Hud och subkutan vävnad</u>	
<i>Mycket vanliga:</i>	klåda
<i>Vanliga:</i>	hudsymtom såsom hudutslag, i sällsynta fall ökad ljuskänslighet, i enstaka fall fjällande hudutslag, hyperhidros
<i>Mindre vanliga:</i>	torr hud
<i>Sällsynta:</i>	urtikaria
<u>Muskuloskeletala systemet och bindväv</u>	
<i>Sällsynta:</i>	muskelspasmer
<u>Njurar och urinvägar</u>	
<i>Vanliga:</i>	ökad urineringsbehov
<i>Mindre vanliga:</i>	urinretention
<i>Sällsynta:</i>	hematuri
<u>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</u>	
<i>Mindre vanliga:</i>	erektionsstörningar
<i>Ingen känd frekvens:</i>	amenorré

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

<i>Vanliga:</i>	känsla av kraftlöshet
<i>Mindre vanliga:</i>	frossa, smärta (t.ex. bröstsmärtor), svullnad, svullnad i extremiteterna, migrän, abstinenssymtom, läkemedelstolerans, sjukdomskänsla, törst
<i>Sällsynta:</i>	viktförändringar (antingen viktuppgång eller -nedgång), cellulit
<i>Ingen känd frekvens:</i>	abstinenssymtom hos nyfödda

Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer

<i>Mindre vanliga:</i>	skador till följd av olycksfall
------------------------	---------------------------------

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 Fimea.
Webbplats: www.fimea.fi

4.9 Överdoser

Symtom och intoxication:

Miosis, andningsdepression, dåsighet, reducerad muskeltonus och blodtrycksfall. I svåra fall cirkulatorisk kollaps, stupor, koma, bradykardi och icke-kardiogent lungödem. Missbruk av höga doser av starka opioider, som oxikodon, kan vara dödligt.

Behandling av intoxicationer:

Först och främst ska fastställande av patientens luftvägar och upprättande av assisterad eller kontrollerad ventilation ombesörjas.

I händelse av överdosering kan en intravenös administrering av någon opiatantagonist (t.ex. 0,4–2 mg intravenöst naloxon) vara indikerad. Administrering av dessa engångsdoser upprepas i intervaller om 2–3 minuter beroende på den kliniska situationen. Dessutom kan en intravenös infusion på 2 mg naloxon i 500 ml isoton natriumkloridlösning eller 5 % glukoslösning (motsvarande 0,004 mg naloxon/ml) ges. Infusionshastigheten ska justeras enligt de tidigare bolusinjektionerna och svaret hos patienten.

Ventrikelskölning kan övervägas. Aktivt kol kan övervägas (50 g för vuxna, 10–15 g för barn) inom en timme efter intag av en omfattande mängd läkemedel och under förutsättning att öppna luftvägar kan upprätthållas. Det kan vara rimligt att anta att även en sen administrering av aktivt kol kunde vara fördelaktigt vid överdosering av depotberedningar, men det finns dock inga bevis som stödjer detta.

För att skynda på passagen genom tarmsystemet, kan ett lämpligt laxermedel (t.ex. en PEG-baserad lösning) vara användbart.

Stödande åtgärder (såsom konstgjord andning, syretillförsel, administrering av kärksammandragande medel och infusionsterapi) ska, om nödvändigt, tillämpas vid fall av åtföljande cirkulatorisk chock. Vid hjärtstillestånd eller hjärtarytmier kan hjärtkompressioner eller defibrillering vara indikerade. Om nödvändigt, andningshjälp samt underhåll av vatten- och elektrolytbalans.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Naturliga opiumalkaloider
ATC-kod: N02AA05

Oxikodon visar affinitet till kappa-, my- och delta-opioidreceptorer i hjärna och ryggmärg. Oxikodon inverkar som en opioidagonist utan antagonistisk effekt på dessa receptorer. Den terapeutiska effekten är huvudsakligen smärtlindrande och sederande. Jämfört med snabbfrisättande oxikodonpreparat som ges ensamt eller i kombination med andra substanser, ger depottabletterna smärtlindring under en påtagligt längre period utan någon ökad biverkningsfrekvens.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Den relativa biotillgängligheten hos Oxyratio Depot depottabletterna är jämförbar med den hos snabbfrisättande oxikodonpreparat. Maximal plasmakoncentration uppnås ungefär 4,5 - 7 timmar efter intag av depottabletter jämfört med cirka 1–1,5 timmar vid bruk av vanliga tabletter. De maximala plasmakoncentrationerna och svängningarna i oxikodonkoncentrationerna från depot- och snabbfrisättande formuleringar är jämförbara då depotpreparaten tas med intervall på 12 timmar och de snabbfrisättande tabletterna med intervaller på 6 timmar på ett sådant sätt att den totala dygnsdosen blir densamma.

En fettrik måltid före intag av tabletterna påverkar inte den maximala koncentrationen eller upptaget av oxikodon.

Depottabletterna får inte krossas eller tuggas på, då detta skadar depotegenskaperna, vilket i sin tur leder till en alldeles för snabb frisättning av oxikodon.

Distribution

Den absoluta biotillgängligheten hos oxikodon i depotform är ca 2/3 av biotillgängligheten vid parenteral administrering. Vid steady state uppgår distributionsvolymen hos oxikodon till 2,6 l/kg och plasmaproteinbindningsgraden till 38–45 %. Halveringstiden för eliminationsfasen uppgår till 4–6 timmar och plasmaclearance är 0,8 l/min. Halveringstiden för eliminationsfasen hos oxikodon i form av depottabletter är 4–5 timmar, och steady state uppnås i medeltal på 1 dygn.

Metabolism

Oxikodon metaboliseras i tarmen och levern via P450-cytokromsystemet till noroxikodon och oximorfon samt till flera glukuronidkonjugat. *In vitro*-studier tyder på att terapeutiska cimetidindoser inte skulle inverka i betydande grad på uppkomsten av noroxikodon. Kinidin minskar däremot uppkomsten av oximorfon hos människa, men de farmakodynamiska egenskaperna hos oxikodon bevaras dock till största delen i oförändrad form. Metaboliterna spelar ingen betydande roll för den totala farmakodynamiska effekten av läkemedlet.

Eliminering

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

Linjäritet

Depottabletterna på 5 mg och 10 mg är bioekvivalenta på ett dosproportionellt sätt med avseende på hastighet och grad av absorption.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Oxikodon hade ingen effekt på fertilitet eller tidig embryonal utveckling hos han- eller honråttor vid doser på upp till 8 mg/kg kroppsvikt. Oxikodon orsakade inte heller missbildningar hos råttor vid doser på upp till 8 mg/kg eller hos kaniner vid doser på upp till 125 mg/kg kroppsvikt. Hos kaniner observerades dock en dosrelaterad ökning av variationer i utvecklingen (ökad incidens av 27 presakrala ryggkotor, extra par revben) när individuella foster användes för statistisk utvärdering. När dessa parametrar utvärderades statistiskt med hjälp av kullar ökade bara incidensen för 27 presakrala ryggkotor, och då endast i gruppen som fick 125 mg/kg. Denna dosnivå hade allvarliga farmakotoxiska effekter på de dräktiga djuren. I en studie gällande pre- och postnatal utveckling hos råttor blev kroppsvikten lägre hos F1-generationen vid doser på 6 mg/kg/dag då man undersökte doser som minskade moderdjurens vikt och födointag (NOAEL: 2 mg/kg/dag). Inga effekter på parametrar gällande fysisk, reflexologisk eller sensorisk utveckling eller på beteende eller reproduktion konstaterades.

Vid *in vitro*-studier med oxikodon konstaterades klastogen potential. Likartade fynd har ändå inte observerats vid *in vivo*-förhållanden; inte ens vid toxiska doser.

Inga långtidsstudier gällande karcinogenicitet har utförts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Sockersfärer (sackaros, majsstärkelse),
hypromellos,
makrogol 6000,
talk,
etylcellulosa,
hydroxipropylcellulosa,
propylenglykol,
magnesiumstearat,
mikrokristallin cellulosa,
kolloidal, vattenfri kiseldioxid,
cellulosapulver.

Filmdragering

Hypromellos,
talk,
makrogol 6000,
titandioxid (E 171),
brun järnoxid (E 172),
röd järnoxid (E 172).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Barnsäkra aluminium/PVC/PVDC-blistorförpackningar.

Förpackningsstorlekar: 14, 20, 25, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 depottabletter.

Tablettburkar av HDPE med skruvlock av polypropen.

Förpackningsstorlekar: 100 och 250 depottabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

24289

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 29.12.2008

Datum för den senaste förnyelsen: 21.12.2011

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

12.5.2022