

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Oxyratio 5 mg kapseli, kova
Oxyratio 10 mg kapseli, kova
Oxyratio 20 mg kapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Oxyratio 5 mg kapseli:

Yksi kapseli sisältää 5 mg oksikodonihydrokloridia, mikä vastaa 4,48 mg:aa oksikodonia.

Oxyratio 10 mg kapseli:

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

Oxyratio 20 mg kapseli:

Yksi kapseli sisältää 20 mg oksikodonihydrokloridia, mikä vastaa 17,93 mg:aa oksikodonia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova

Oxyratio 5 mg kapseli:

Kova 14,4 mm:n pituinen kapseli, jonka voimakkaan vaaleanpunaisessa runko-osassa on merkintä '5' ja ruskeassa yläosassa merkintä 'OXY'.

Oxyratio 10 mg kapseli:

Kova 14,4 mm:n pituinen kapseli, jonka valkoisessa runko-osassa on merkintä '10' ja ruskeassa yläosassa merkintä 'OXY'.

Oxyratio 20 mg kapseli:

Kova 14,4 mm:n pituinen kapseli, jonka haalean vaaleanpunaisessa runko-osassa on merkintä '20' ja ruskeassa yläosassa merkintä 'OXY'.

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 annostussuosituksen ovat seuraavat:

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat nuoret

Aloituserä

Potilailla, jotka eivät ole käyttäneet aiemmin opioideja, tavanomainen aloituserä on 5 mg

oksikodonihydrokloridia 6 tunnin välein. Ennestään opioideja käyttäneet potilaat voivat aloittaa suuremmalla annostuksella ottaen huomioon heidän kokemuksensa aiemmista opioidihoidoista.

Jos potilas on ennen oksikodonihoitoa käyttänyt morfiinia suun kautta, vuorokausiannos lasketaan seuraavan kaavan perusteella: 10 mg suun kautta otettavaa oksikodonia vastaa 20 mg suun kautta otettavaa morfiinia. Tässä yhteydessä on painotettava, että tämä on vain ohje tarvittavan oksikodonihydrokloridikapseliannoksen määrittämiseksi. Potilaskohtaisen vaihtelun vuoksi sopiva annos tulee aina määrittää huolella ja tapauskohtaisesti.

Annoksen säätäminen

Jos kipu muuttuu vaikea-asteisemmaksi, Oxyratio -annosta on lisättävä. Annos on titrattava huolellisesti, tarpeen mukaan jopa kerran päivässä, jotta kivunlievitys onnistuu. Tällöin annosväli voidaan lyhentää 4 tuntiin. Potilaalle sopiva annos on sellainen, jolla kipua voidaan hallita ja jonka potilas sietää hyvin koko annostelujakson ajan.

Valtaosalle potilaista riittää enintään 400 mg:n vuorokausiannos. Jotkut potilaat voivat kuitenkin tarvita suuremman annoksen.

Jos potilaat saavat oksikodonia depotmuodossa, Oxyratio -valmistetta voidaan käyttää läpilyöntikipujen hallintaan. Annosta on muutettava potilaan tarpeen mukaan. Yleissääntönä voidaan kuitenkin sanoa, että kerta-annoksen on oltava 1/8 - 1/6 osa depotmuodon vuorokausiannoksesta. Läpilyöntikipuihin käytettävää lääkitystä ei saa ottaa useammin kuin 6 tunnin välein.

Lääkityksen 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

Jos opioidihoito ei ole enää aiheellista, voi olla tarpeen vähentää vuorokausiannosta vähitellen, jotta vieroitusoireilta vältytään.

Pediatriset potilaat

Oxyratio -valmistetta ei suositella alle 12-vuotiaille lapsille, sillä sen tehoa ja turvallisuutta ei ole vahvistettu.

Iäkkäät potilaat

Kivun hallintaan tulisi käyttää huolellisesti titrattua pienintä annosta.

Munuaisten tai maksan vajaatoiminnasta kärsivät potilaat

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.

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. Siksi alin suositeltu annos (5 mg) ei välttämättä sovi aloitusannokseksi. Annos on titrattava yksilöllisen kliinisen tilanteen mukaan ja on käytettävä sopivinta saatavilla olevaa valmistemuotoa.

Antotapa

Suun kautta.

Oxyratio annetaan määritetyn aikataulun ja annoksen mukaan. Sitä ei kuitenkaan saa antaa useammin kuin 4 – 6 tunnin välein.

Kapselit voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman ruokaa riittävän nestemäärän kera.

Lääkevalmistetta ei saa ottaa alkoholijuomien kera.

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.
- Keuhko-sydänsairaus (*cor pulmonale*).
- Vaikea-asteinen keuhkoastma.
- Paralyttinen ileus.
- Akuutti vatsasairaus, heikentynyt suoliston peristaltiikka.

Oksikodonia ei saa käyttää missään sellaisessa tapauksessa, jossa opioidien käyttö on vasta-aiheista.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa iäkkäitä tai heikkokuntoisia potilaita, joilla on vaikea-asteinen keuhkotoiminnan vaje, vaikea-asteinen maksan tai munuaisten vajaatoiminta, myksedeema, hypotyreoosi, Addisonin tauti (lisämunuaisten vajaatoiminta), eturauhasen liikakasvu, toksinen psykoosi (esim. alkoholi), lisämunuaiskuoren vajaatoiminta, alkoholismi, tunnettu opioidiriippuvuus, delirium tremens, pankreatiitti, sappikanavan sairaus, tulehduksellinen suolistosairaus, sappi- tai virtsanjohdinkoliikki, hypotensio, hypovolemia, päänvamma (sillä aivopaineen kohoamisriski suurenee), verenkierron säätelyyn liittyvä häiriö, epilepsia, tai taipumus saada epileptisiä kohtauksia, tai jos potilas käyttää MAO:n estäjiä.

Kirurgiset toimenpiteet

Varovaisuuteen on syytä käytettäessä oksikodonia ennen leikkaustoimenpiteitä sekä ensimmäisten 12–24 tunnin aikana kirurgisten toimenpiteiden jälkeen.

Kuten muidenkin opioidivalmisteiden kohdalla oksikodonivalmisteita on käytettävä varoen vatsan alueen kirurgisten toimenpiteiden jälkeen, sillä opioidien tiedetään hidastavan suoliston liikkeitä eikä niitä saa käyttää ennen kuin lääkäri on todennut suoliston toimivan normaalisti.

Maksan vajaatoiminta

Vaikea-asteisesta maksan vajaatoiminnasta kärsiviä potilaita on seurattava huolellisesti.

Hengityslama ja sydämen toiminnan heikkeneminen

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.

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.

Sedatiivisten lääkkeiden kuten bentsodiatsepiinien ja niiden kaltaisten lääkkeiden samanaikaiseen käyttöön liittyvät riskit

Oksikodonin ja sedatiivisten lääkkeiden kuten bentsodiatsepiinien ja niiden kaltaisten lääkkeiden samanaikainen käyttö voi johtaa uneliaisuuteen, hengityslamaan, koomaan ja kuolemaan. Tämän vuoksi näitä sedatiivisia lääkkeitä on määrättävä samanaikaisesti ainoastaan tapauksissa, joissa muita, potilaille sopivia hoitovaihtoehtoja ei ole saatavilla. Jos päädytään määräämään oksikodonia käytettäväksi yhdessä sedatiivisten lääkkeiden kanssa, on hoidossa käytettävä pienintä tehokasta annosta ja mahdollisimman lyhyttä hoitoaika.

Potilaiden tilaa on seurattava huolellisesti mahdollisten hengityslamaan tai sedaatioon viittaavien merkkien ja oireiden varalta. On erittäin suositeltavaa neuvoa potilasta ja hänen läheisiään tarkkailemaan näitä oireita (ks. kohta 4.5).

Toleranssi ja riippuvuus

Kroonisessa käytössä lääkkeelle voi kehittyä toleranssi, jolloin kivunlievitys vaatii lääkeannoksen nostamista vähitellen. Tämän valmisteen pitkittynyt käyttö voi johtaa fyysiseen riippuvuuteen ja hoidon äkillisen lopettamisen yhteydessä voi esiintyä 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, liukahikoilu, ahdistuneisuus, ärtyneisyys, kouristukset ja unettomuus.

Hyvin harvinaisissa tapauksissa, etenkin suurten lääkeannosten käytön yhteydessä, voi esiintyä kipuherkkyyttä, johon annoksen nostaminen ei tuo apua. Tällaisissa tapauksissa oksikodoniannoksen pienentäminen tai vaihtoehtoiseen opioidilääkitykseen siirtyminen 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.

Oxyratio-valmisteen toistuva käyttö voi johtaa opioidien käyttöhäiriöön (opioid use disorder, OUD). Oxyratio-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 persoonallisuushäiriöitä).

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.

Väärinkäyttö

Kapselin sisällön (erityisesti talkin) parenteraalisen suonensisäisen väärinkäytön voidaan olettaa aiheuttavan vakavia haittatapahtumia, jotka voivat johtaa kuolemaan.

Endokriiniset vaikutukset

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

Alkoholi

Oxyratio -valmistetta ei saa ottaa yhdessä alkoholijuomien kanssa, koska alkoholi heikentää valppautta ja reaktiokykyä ja voi lisätä haittavaikutusten esiintyvyyttä (esim. uneliaisuus, hengityslama).

Pediatriset potilaat

Oksikodonin käyttöä alle 12-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole tutkittu. Kapseleiden tehoa ja turvallisuutta ei ole osoitettu alle 12-vuotiaiden lasten hoidossa, eikä sitä siksi suositella.

Natrium

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Keskushermostoa lamaava vaikutus voimistuu, jos valmistetta käytetään muiden keskushermostoon vaikuttavien aineiden kanssa (esim. muut opioidit, rauhoittavat lääkkeet, unilääkkeet, masennuslääkkeet, fentiatsiinit ja neuroleptit).

Sedatiiviset lääkkeet, kuten bentsodiatsepiinit ja niiden kaltaiset lääkkeet:

Opioidien ja sedatiivisten lääkkeiden (kuten bentsodiatsepiinien tai niiden kaltaisten lääkkeiden) samanaikainen käyttö lisää uneliaisuuden, hengityslaman, kooman ja kuoleman riskiä, johtuen näiden aineiden additiivisesta keskushermostoa lamaavasta vaikutuksesta. Annoskokoa ja samanaikaisen hoidon kestoa on rajoitettava (ks. kohta 4.4).

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

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 saattaa voimistaa oksikodonin farmakodynaamisia vaikutuksia. Tämän takia 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-välitteisesti, mutta myös CYP2D6-välitteisesti. Näiden metaboliareittien toimintaa voidaan estää tai indusoida useilla samanaikaisesti annettavilla lääkkeillä tai ruokavaliolla.

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

Seuraavassa yksityiskohtaisia esimerkkejä:

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

otettavan oksikodonin AUC-arvoa. Keskimäärin AUC-arvo oli noin 1,8-kertainen (vaihteluväli 1,3–2,3).

- 200 ml greippimehua (CYP3A4:n estäjä) kolmesti vuorokaudessa viiden päivän ajan suurensi suun kautta otettavan oksikodonin AUC-arvoa. Keskimäärin AUC-arvo oli noin 1,7-kertainen (vaihteluväli 1,1–2,1).

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

Seuraavassa yksityiskohtaisia esimerkkejä:

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

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

Muiden isoentsyymiestäjien vaikutusta oksikodonin metaboliaan ei tunneta. Mahdolliset yhteisvaikutukset on syytä ottaa huomioon. Oksikodonin mahdollisia vaikutuksia P450-sytokromin entsyymeihin ei ole tutkittu in vitro tai in vivo.

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

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Tämän lääkevalmisteiden 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 aiheuttaa hengityslamaa vastasyntyneillä. Imettävien äitien ei siksi pitäisi käyttää oksikodonia.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Oksikodoni saattaa heikentää kykyä ajaa autolla tai käyttää koneita.

Vakaassa hoidossa 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.

Haittavaikutukset, joiden on katsottu edes mahdollisesti liittyneen hoitoon, on lueteltu seuraavassa elinjärjestelmän ja absoluuttisen esiintymistiheyden mukaan luokiteltuna.

Haittavaikutusten luokittelussa käytetään seuraavaa yleisyysluokittelua:

Termi	Yleisyys
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	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.

Aineenvaihdunta ja ravitseemus

Yleiset: anoreksia, ruokahalun menetys.

Melko harvinaiset: 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: uneliaisuus, huimaus, päänsärky.

Yleiset: vapina.

Melko harvinaiset: lihasjänteiden lisääntyminen tai väheneminen, tahattomat lihassupistukset, kouristukset erityisesti potilailla, jotka sairastavat epilepsiaa tai joilla on kouristustaipumusta, hypertonia, hypestesia, puhehäiriö, pyörtyminen, parestesia, koordinaatiohäiriöt, makuaistin muutokset, migreeni, amnesia.

Tuntematon: kipuherkkyys.

Silmät

Melko harvinaiset: häiriöt kyynelnesteen erityksessä, mioosi, näkökyvyn heikkeneminen.

Kuulo ja tasapainoelin

Melko harvinaiset: hyperakusia, kierto huimaus.

Sydän

Melko harvinaiset: supraventrikulaarinen takykardia, sydämentykytykset (vieroitusoireyhtymän yhteydessä).

Verisuonisto

Melko harvinaiset: vasodilataatio.

Harvinaiset: hypotensio, ortostaattinen hypotensio.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Yleiset: bronkospasmi, hengenahdistus, hikka.

Melko harvinaiset: hengityslama, yskä, nielutulehdus, nuha, äänen muutokset.

Tuntematon: Sentraalinen uniapneaoireyhtymä

Ruoansulatuselimistö

Hyvin yleiset: ummetus, pahoinvointi, oksentelu.

Yleiset: suun kuivuminen, vatsakipu, ripuli, dyspepsia.

Melko harvinaiset: nielemisvaikeudet, suun haavaumat, ientulehdus, suutulehdus, ilmavaivat, röyhtäily, 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 kudος

Hyvin yleiset: kutina.

Yleiset: iho-oireet, kuten ihottuma, liukahikoilu.

Melko harvinaiset: ihon kuivuminen.

Harvinaiset: nokkosihottuma, valoyliherkkyys

Hyvin harvinaiset: eksfoliativinen dermatiitti.

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.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleiset: voimattomuuden tunne.

Melko harvinaiset: kipu (esim. rintakipu), vilunväristykset, edeema, perifeerinen edeema, huonovointisuus, fyysinen riippuvuus ja vieroitusoireet, lääketoleranssi, jano.

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

Tuntematon: vastasyntyneen vieroitusoireyhtymä.

Vammat ja myrkytykset

Melko harvinaiset: tapaturmaiset vammat.

Haittavaikutusten hoito:

Koska ummetus on hyvin yleinen haittavaikutus, potilaalle voi olla aiheellista kertoa, että ummetusta voidaan ehkäistä kuitupitoisella ruokavaliolla ja runsaalla nesteiden nauttimisella.

Pahoinvoinnin ja oksentelun hoitoon voidaan harkita antiemeettien määräämistä.

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

Yliannostuksen oireet

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

Yliannostuksen seurausten 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 glukosiliuosta (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 liuksen) käyttö voi olla hyödyksi suoliston tyhjentämisessä.

Tarvittaessa tulee käyttää tukitoimia (esim. tekohengitystä, lisähappea, vasopressoreita ja infuusihoitoa), jos yliannostukseen liittyy verenkiertosokki. Sydänpysähdyksen tai rytmihäiriöiden yhteydessä voidaan käyttää sydämenhierontaa 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 opioidiagonistina, eikä sillä ole antagonistivaikutusta. Terapeuttinen vaikutus on pääasiassa analgeettinen ja sedatiivinen.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta otetun oksikodonin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on 60 – 87 % ja plasman

huippupitoisuus saavutetaan noin 1 - 1,5 tunnin kuluessa.

Jakautuminen

Vakaassa tilassa oksikodonin jakautumistilavuus on 2,6 l/kg ja plasman proteiineihin sitoutuminen 38 – 45 %.

Biotransformaatio

Oksikodoni metaboloituu suolistossa ja maksassa P450-sytokromin välityksellä noroksikodoniksi (CYP3A4) ja oksimorfoniksi (CYP2D6) sekä useiksi glukuronidikonjugaateiksi. Metaboliittien vaikutuksella yleiseen farmakodynaamiseen vaikutukseen ei ole oleellista merkitystä.

Eliminaatio

Vakaassa tilassa plasman eliminaation puoliintumisaika on noin 3 tuntia. Oksikodoni ja sen metaboliitit erittyvät virtsaan. Erittymistä ulosteeseen ei ole tutkittu.

Lineaarisuus/epälineaarisuus

Kapselimuotoisen oksikodonihydrokloridin annon jälkeen plasmapitoisuus kasvaa lineaarisesti 5 – 20 mg:n annoskoossa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Oksikodonilla ei ollut vaikutusta uros- ja naarasrottien hedelmällisyyteen tai alkioiden 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.

Pitkäkestoisia karsinogeenisuuteen liittyviä tutkimuksia ei ole tehty.

Oksikodonilla on osoitettu olevan klastogeenistä potentiaalia *in vitro* -tutkimuksissa. Tällaisia vaikutuksia ei kuitenkaan havaittu *in vivo* -olosuhteissa, ei edes toksisia annoksia käytettäessä. Tulosten perusteella oksikodonin mutageenisuutta aiheuttava riski ihmiselle terapeuttisia annoksia käytettäessä voidaan sulkea pois riittävällä varmuudella.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö:

Mikrokiteinen selluloosa
Magnesiumstearaatti

Kapselikuori:

Liivate
Natriumlauryylisulfaatti
Titaanidioksidi (E71)
Keltainen rautaoksidi (E172)

Punainen rautaoksidi (E172)

Indigokarmiini (E132)

Painomuste:

Shellakka

Propyleeniglykoli

Ammoniakki (pH-tason säätöön)

Musta rautaoksidi (E172)

Kaliumhydroksidi (pH-tason säätöön)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Vetämällä avattavat liuskat (PVC/PVdC/Al/PET/paperi).

Pakkaus koot:

5 mg: 14, 20, 28, 30, 50, 56 ja 100 kapselia.

10 mg: 20, 28, 30, 50, 56 ja 100 kapselia.

20 mg: 20, 28, 30, 50, 56 ja 100 kapselia.

Painamalla avattavat läpipainopakkaukset (PVC/PVdC/Al).

Pakkaus koot:

5 mg: 14, 20, 28, 30, 50, 56 ja 100 kapselia.

10 mg: 20, 28, 30, 50, 56 ja 100 kapselia.

20 mg: 20, 28, 30, 50, 56 ja 100 kapselia.

HDPE-purkit, joissa lapsiturvalliset PP-kannet.

Pakkaus koot: 98, 100 ja 250 kapselia.

Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

Vetämällä avattavan liuskan avaamisohje:

1. Älä paina kapselia liuskasta taustakalvon läpi.
2. Irrota yksi kapselitasku liuskasta repäisyviivoja pitkin.
3. Irrota taustakalvo taskusta varovasti vetämällä.

Avaamisohje HDPE-purkille, jossa on lapsiturvallinen PP-kansi:

Avaa purkki painamalla korkki alas ja kääntämällä sitä.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ratiopharm GmbH

Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

5 mg: 32187
10 mg: 32188
20 mg: 32189

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 30.3.2015
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 12.4.2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.5.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Oxyratio 5 mg hårda kapslar
Oxyratio 10 mg hårda kapslar
Oxyratio 20 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Oxyratio 5 mg kapslar:
Varje kapsel innehåller 5 mg oxikodonhydroklorid motsvarande 4,48 mg oxikodon.
Oxyratio 10 mg kapslar:
Varje kapsel innehåller 10,0 mg oxikodonhydroklorid motsvarande 8,96 mg oxikodon.
Oxyratio 20 mg kapslar:
Varje kapsel innehåller 20,0 mg oxikodonhydroklorid motsvarande 17,93 mg oxikodon.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, hård

Oxyratio 5 mg kapslar:
Hårda kapslar, 14,4 mm långa. Mörkrosa underdel märkt med ”5” och en brun överdel märkt med ”OXY”.

Oxyratio 10 mg kapslar:
Hårda kapslar, 14,4 mm långa. Vit underdel märkt med ”10” och en brun överdel märkt med ”OXY”.

Oxyratio 20 mg kapslar:
Hårda kapslar, 14,4 mm långa. Ljusrosa underdel märkt med ”20” och en brun överdel märkt med ”OXY”.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Svår smärta som endast kan behandlas adekvat med opioidanalgetika.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

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

Vuxna och ungdomar (12 år och äldre):

Startdos

I allmänhet är startdosen för opioidnaiva patienter 5 mg oxikodonhydroklorid, som ges med 6 timmars intervall. Patienter som redan får opioider kan påbörja behandlingen med högre doser, med hänsyn tagen till patientens erfarenhet från tidigare behandling med opioider.

Patienter som får oralt morfin före oxikodonbehandling ska få sin dagliga dos utifrån följande förhållanden: 10 mg oralt oxikodon motsvarar 20 mg oralt morfin. Observera att det här är riktlinjer för hur stor dos av oxikodonhydrokloridkapslar som behövs. Eftersom detta varierar från patient till patient måste man säkerställa att dosen är noggrant titrerad för varje enskild patient.

Justering av dosen

Om smärtan försvåras krävs en ökad dos av Oxyratio. Dosen måste titreras noggrant, vid behov så ofta som dagligen, för att vara smärtlindrande. I samband med detta kan doseringsintervallet minskas ned till fyra timmar. Korrekt dos för varje enskild patient är den dos som håller smärtan under kontroll och som tolereras väl under hela doseringsperioden.

De allra flesta patienter behöver inte en daglig dos som är större än 400 mg. Några få patienter kan dock behöva högre doser.

När det gäller patienter som ges oxikodonpreparat med modifierad frisättning kan Oxyratio användas för att kontrollera genombrottsmärta. Dosen ska justeras efter patientens behov, men en generell regel är att en enskild dos ska utgöra 1/8 till 1/6 av den dagliga dosen oxikodon med modifierad frisättning. Det anfallskuperande läkemedlet bör inte användas oftare än var sjätte timme.

Behandlingens längd

Oxikodon bör inte tas längre än nödvändigt. Om långtidsbehandling är nödvändig på grund av sjukdomens typ och allvarlighetsgrad krävs noggrann och regelbunden kontroll för att bestämma om behandlingen ska fortsättas och i så fall i vilken omfattning.

Utsättning av behandling

Om opioidbehandling inte längre är indicerad bör den dagliga dosen minskas gradvis för att förhindra utsättningssymtom.

Pediatrik population

Oxyratio rekommenderas inte för barn under 12 år, eftersom säkerhet och effektivitet inte har fastställts.

Äldre patienter

Den lägsta dosen bör ges med noggrann titrering till smärtkontroll erhålles.

Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion

Behandlingen ska inledas med en försiktig dosering för patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion. Den rekommenderade startdosen för vuxna bör minskas med 50 % (t.ex. en total daglig dos på 10 mg oralt för opioidnaiva patienter) och dosen bör för varje patient titreras till adekvat smärtlindring uppnåtts enligt patientens kliniska situation.

Riskpatienter

Riskpatienter, t.ex. patienter med låg kroppsvikt eller långsam läkemedelsmetabolism bör initialt ges halva den rekommenderade dosen för vuxna om de är opioidnaiva.

Därför är den lägsta rekommenderade dosen, dvs. 5 mg, kanske inte lämplig som startdos.

Dostitrering ska genomföras enligt den individuella kliniska situationen och lämplig tillgänglig beredningsform ska användas.

Administreringssätt

För oral användning.

Oxyratio ska ges baserat på ett fastställt schema med den bestämda dosen, men inte oftare än var fjärde till sjätte timme.

Kapslarna kan tas oberoende av måltid tillsammans med tillräcklig mängd vätska.

Läkemedlet ska inte tas tillsammans med alkoholhaltiga drycker.

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
- paralytisk ileus
- akut buk, fördröjd ventrikeltömning

Oxikodon får inte användas när det finns en kontraindikation för opioidbehandling.

4.4 Varningar och försiktighet

Försiktighet krävs vid användning hos äldre eller försvagade patienter, hos patienter med gravt nedsatt lung-, lever- eller njurfunktion, myxödem, hypotyroidism, Addisons sjukdom (binjureinsufficiens), förgiftningspsykos (t.ex. alkohol), prostatahypertrofi, adrenokortikal insufficiens, alkoholism, känt opioidberoende, delirium tremens, pankreatit, sjukdomar i gallvägarna, inflammatoriska tarmsjukdomar, hypotension, hypovolemi, flödeshinder i gall- eller urinvägar, tillstånd med ökat tryck i hjärnan som till exempel vid skallskador, störningar i den cirkulatoriska regleringen, epilepsi eller kramptendens och hos patienter som står på MAO-hämmare.

Kirurgiska behandlingar

Vid preoperativ användning av oxikodon eller postoperativ användning inom de första 12–24 timmarna rekommenderas försiktighet.

Oxikodon skall i likhet med alla opioida läkemedel användas med försiktighet efter bukkirurgi eftersom opioider är kända för att försämra motiliteten i mag-tarmkanalen och läkemedlet bör inte användas förrän läkaren har försäkrat sig om att tarmfunktionen är normal.

Nedsatt leverfunktion

Patienter med gravt nedsatt leverfunktion ska följas noga.

Andningsdepression och hjärtdepressiv effekt

Andningsdepression är den mest signifikanta risken som induceras med opioider och det är störst risk att detta ska inträffa hos äldre eller försvagade patienter. Den andningsnedsättande effekten av oxikodon kan leda till ökade koldioxidkoncentrationer i blodet och således också i cerebrospinalvätskan. Hos predisponerade patienter kan opioider ge kraftig sänkning av blodtrycket.

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.

Risker med samtidig användning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel

Samtidig användning av Oxratio och sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller 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 förskriva Oxratio 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).

Tolerans och beroende

Patienten kan utveckla tolerans mot läkemedlet vid långtidsanvändning och kräva progressivt högre doser för att upprätthålla smärtskontroll. Långvarig användning av denna produkt kan leda till fysiskt beroende och utsättningssymtom kan uppstå vid plötsligt avbrytande av behandling. När en patient inte längre behöver behandling med oxikodon, kan det vara lämpligt att trappa ner dosen gradvis för att förhindra utsättningssymtom. Utsättningssymtom kan inkludera gäspningar, mydriasis, tårflöde, rinorré, tremor, hyperhidros, ångest, agitation, konvulsioner och sömnlöshet.

Hyperalgesi som inte svarar på ytterligare dosökning av oxikodon kan förekomma i mycket sällsynta fall, särskilt vid höga doser. En minskad dos 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 Oxyratio kan leda till opioidbrukssyndrom. Missbruk eller avsiktlig felanvändning av Oxyratio 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.

Missbruk

Vid missbruk genom parenteral venös injektion kan kapselns innehåll (särskilt talk) leda till allvarliga, potentiellt dödliga händelser.

Endokrina effekter

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

Alkohol

Kapslarna får inte tas tillsammans med alkoholhaltiga drycker, eftersom alkoholintag leder till minskad alerthet och nedsatt reaktionsförmåga samt kan öka förekomsten av oönskade biverkningar (såsom dåsighet och andningsdepression).

Pediatrisk population

Oxikodon har inte studerats på barn under 12 år. Kapslarnas säkerhet och effekt har inte fastställts och användning till barn under 12 år rekommenderas därför inte.

Natrium

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Vid samtidig behandling med CNS-depressiva läkemedel, t.ex. andra opioider, sedativa, hypnotika, fentiaziner och neuroleptika, kan en förstärkt CNS-depressiv effekt uppträda.

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 duration av samtidig användning ska begränsas (se avsnitt 4.4).

Det är känt att MAO-hämmare interagerar med narkotiska analgetika. MAO-hämmare framkallar CNS-excitation eller depression med hyper- eller hypotensiv kris (se avsnitt 4.4). Oxikodon skall användas med försiktighet hos patienter som tar MAO-hämmare eller som har tagit MAO-hämmare under de senaste två veckorna (se avsnitt 4.4).

Samtidig administrering av oxikodon och serotonerga medel, såsom selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) eller serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI), kan orsaka serotoninintoxicitet. Symtom på serotoninintoxicitet kan innefatta förändrat mentalt tillstånd (t.ex. agitation, hallucinationer, koma), autonom instabilitet (t.ex. takykardi, labilt blodtryck, hypertermi), neuromuskulära rubbningar (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 och bör inte intas samtidigt.

Antikolinergiska läkemedel (t.ex. neuroleptika, antihistaminer, antiemetika, parkinsonläkemedel) kan öka de antikolinerga biverkningarna av oxikodon (såsom förstoppning, muntorrhet och urineringssvårigheter).

Oxikodon metaboliseras huvudsakligen av CYP3A4 och (i mindre grad) av CYP2D6. Aktiviteten i dessa metaboliska vägar kan hämmas eller induceras med ett flertal olika samtidigt givna läkemedel eller en viss ordinerad kost.

CYP3A4-hämmare som makrolidantibiotika (t.ex. klaritromycin, erytromycin och telitromycin), azolsvampmedel (t.ex. ketokonazol, vorikonazol, itraconazol och posakonazol), proteashämmare (t.ex. boceprevir, ritonavir, indinavir, nelfinavir and sakvinavir), cimetidin och grapefruktjuice kan hämma oxikodonets metabolism vilket kan leda till en ökad plasmakoncentration av oxikodon. Därför kan oxikodondosen behöva justeras.

Nedan följer några specifika exempel:

- Itraconazol, en potent CYP3A4-hämmare: vid 200 mg oral dos i fem dagar ökade AUC-värdet för oralt oxikodon. I genomsnitt var AUC-värdet c:a 2,4 gånger högre (intervall 1,5 – 3,4).
- Vorikonazol, en CYP3A4-hämmare: vid 200 mg oral dos två gånger om dagen i fyra dagar (de första två doserna var på 400 mg), ökade AUC-värdet för oralt oxikodon. I genomsnitt var AUC-värdet 3,6 gånger högre (intervall 2,7 – 5,6).
- Telitromycin, en CYP3A4-hämmare: vid 800 mg oral dos i fyra dagar ökade AUC-värdet för oralt oxikodon. I genomsnitt var AUC-värdet 1,8 gånger högre (intervall 1,3 – 2,3).
- Grapefruktjuice, en CYP3A4-hämmare: vid 200 ml tre gånger om dagen i fem dagar ökade AUC-värdet för oralt oxikodon. I genomsnitt var AUC-värdet 1,7 gånger högre (intervall 1,1 – 2,1).

CYP3A4-inducerare som rifampicin, karbamazepin, fenytoin och Johannesört kan inducera metabolismen av oxikodon och öka nedbrytningen av oxikodon vilket kan leda till en minskad plasmakoncentration av oxikodon. Oxikodondosen kan behöva justeras i enlighet med detta.

Nedan följer några specifika exempel:

- Johannesört, en CYP3A4-inducerare: vid 300 mg dos tre gånger om dagen i femton dagar minskade AUC-värdet för oralt oxikodon. I genomsnitt var AUC-värdet c:a 50 % lägre (intervall 37-57 %).

- Rifampicin, en CYP3A4-inducerare: vid 600 mg dos en gång om dagen i sju dagar minskade AUC-värdet för oralt oxikodon. I genomsnitt var AUC-värdet c:a 86 % lägre.

Läkemedel som hämmar CYP2D6, som paroxetin och kinidin, kan minska nedbrytningen av oxikodon vilket kan leda till en ökad plasmakoncentration av oxikodon.

Effekten av andra relevanta isoenzymhämmare på oxikodons metabolism är inte känd. Hänsyn bör tas till potentiella interaktioner. Den potentiella effekten av oxikodon på cytokrom P450-enzymerna har varken studerats *in vitro* eller *in vivo*.

Kliniskt relevanta ändringar i INR-värdet (International Normalised Ratio) i båda riktningarna har observerats hos individer som har använt kumarinantikoagulanter tillsammans med oxikodonhydrokloridkapslar.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

I den mån det är möjligt bör patienter som är gravida eller ammar undvika att använda detta läkemedel.

Graviditet

Det finns begränsade data från användning av oxikodon hos gravida kvinnor. Nyfödda barn till mödrar som tagit opioider under de sista 3-4 veckorna av graviditeten bör övervakas för andningsdepression. Utsättningsymtom kan observeras hos nyfödda barn till mödrar som genomgår behandling med oxikodon.

Amning

Oxikodon kan utsöndras i bröstmjölk och kan orsaka andningsdepression hos det nyfödda barnet. Ammande kvinnor bör därför inte ges oxikodon.

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 inte nödvändigt. Behandlande läkare måste utvärdera den individuella situationen.

4.8 Biverkningar

Oxikodon kan ge andningsdepression, mios, bronkospasm och spasmer i den glatta muskulaturen och kan dämpa hostreflexen.

De biverkningar som möjligen kan anses vara relaterade till behandlingen listas nedan. Biverkningarna presenteras för varje systemorganklass och efter absolut frekvens.

Följande frekvenskategorier utgör grunden för klassificering av biverkningarna:

Kategori	Frekvens
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: allergiska reaktioner

Ingen känd frekvens: anafylaktiska reaktioner

Endokrina systemet:

Mindre vanliga: inadekvat ADH-sekretion (SIADH)

Metabolism och nutrition

Vanliga: anorexi, nedsatt aptit

Mindre vanliga: dehydrering

Sällsynta: ökad aptit

Psykiska störningar

Vanliga: olika psykologiska biverkningar inklusive humörsvängningar (t.ex. ångest, depression), förändringar i aktivitetsgrad (oftast nedsättning, ibland associerad med letargi, i några fall ökning med nervositet och sömnlöshet) och förändringar i kognitiv förmåga (onormala tankar, förvirring)

Mindre vanliga: förändringar i perception som personlighetsförändring, hallucinationer, nedsatt libido. Upprördhet, affektlabilitet, eufori, läkemedelsberoende (se avsnitt 4.4)

Ingen känd frekvens: aggressivitet

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: somnolens, yrsel, huvudvärk

Vanliga: tremor

Mindre vanliga: ökad eller minskad muskeltonus, ofrivilliga muskelsammandragningar, konvulsioner (särskilt hos patienter med epilepsi eller patienter med tendens till krampanfall), hypertoni, hypestesi, talsvårigheter, synkope, parestesi, koordinationssvårigheter, smakförändringar, migrän, minnesförlust.

Ingen känd frekvens: hyperalgesi

Ögon

Mindre vanliga: rubbning i produktionen av tårvätska, mios, synnedsättning

Öron och balansorgan

Mindre vanliga: hyperakusi, vertigo

Hjärtat

Mindre vanliga: supraventrikulär takykardi, hjärtklappning (i samband med utsättningssymtom)

Blodkärl

Mindre vanliga: vasodilatation

Sällsynta: hypotoni, ortostatisk hypotoni

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Vanliga: bronkospasm, andnöd, hicka

Mindre vanliga: andningsdepression, hosta, faryngit, rinit, röstförändring

Ingen känd frekvens: Centralt sömnnapnésyndrom

Magtarmkanalen

Mycket vanliga:	förstoppning, illamående, kräkningar
Vanliga:	muntorrhet, buksmärtor, diarré, dyspepsi
Mindre vanliga:	svårighet att svälja, munsår, gingivit, stomatit, flatulens, rapning, ileus
Sällsynta:	blödande tandkött, tjärliknande avföring, fläckar och skador på tänderna
Ingen känd frekvens:	tandkaries

Lever och gallvägar

Mindre vanliga:	förhöjda nivåer av leverenzymmer
Ingen känd frekvens:	kolestas, gallkolik

Hud och subkutan vävnad

Mycket vanliga:	klåda
Vanliga:	hudsymtom så som utslag, hyperhidros
Mindre vanliga:	torr hud
Sällsynta:	urtikaria, ljuskänslighet
Mycket sällsynta:	exfoliativ dermatit

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Sällsynta:	muskelspasmer
------------	---------------

Njurar och urinvägar

Vanliga:	ökat urineringsbehov
Mindre vanliga:	urinretention
Sällsynta:	hematuri

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Mindre vanliga:	erektil dysfunktion
Ingen känd frekvens:	amenorré

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga:	asteniska tillstånd
Mindre vanliga:	smärta (t.ex. bröstsmärta), frossa, ödem, perifert ödem, allmän sjukdomskänsla, fysiskt beroende med utsättningsymtom, läkemedelstolerans, törst
Sällsynta:	viktförändringar (ökning eller minskning), cellulit
Ingen känd frekvens:	neonatalt abstinenssyndrom

Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer

Mindre vanliga:	oavsiktliga skador
-----------------	--------------------

Förebyggande åtgärder:

Eftersom förstoppning är en mycket vanlig biverkning kan det vara till hjälp att instruera patienten att detta kan förebyggas genom en fiberberikad diet och ökat vätskeintag. Vid illamående och kräkningar kan förskrivning av antiemetika övervägas.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Mios, andningsdepression, somnolens, muskelslapphet och blodtrycksfall. I allvarliga fall kan överdosering leda till cirkulatorisk kollaps, stupor, koma, bradykardi, icke-kardiogent lungödem, hypotoni och död. Missbruk av höga doser av starka opioider såsom oxikodon kan vara dödligt.

Behandling

I första hand ska uppmärksamhet riktas mot upprättande av fria luftvägar och insättning av assisterad eller kontrollerad ventilering.

Vid överdos kan intravenös administrering av en opioidantagonist (t.ex. 0,4–2 mg naloxon intravenöst) vara indicerat. Administrering av engångsdoser måste upprepas beroende på den kliniska situationen i intervaller om 2 till 3 minuter. Intravenös infusion av 2 mg naloxon i 500 ml isoton koksaltlösning eller 5 % dextroslösning (motsvarande 0,004 mg naloxon/ml) är möjlig. Infusionshastigheten bör justeras efter tidigare bolusinjektioner och efter patientsvar.

Ventrikelsköljning kan övervägas. Administrering av aktivt kol (50 g för vuxna, 10–15 g för barn) ska övervägas inom 1 timme om en avsevärd mängd har intagits, förutsatt att luftvägen kan skyddas. Det är rimligt att anta att sen administrering av aktivt kol kan vara en fördel för preparat med fördröjd frisättning, men det finns inga bevis som stödjer detta.

För att påskynda passagen kan ett lämpligt laxermedel (t.ex. en PEG-baserad lösning) vara till hjälp.

Stödjande åtgärder (konstgjord andning, syretillförsel, administrering av vasopressorer och infusionsterapi) bör vid behov användas i behandlingen av den åtföljande cirkulatoriska chocken. Vid hjärtstillestånd eller hjärtarytmier kan hjärtmassage eller defibrillering vara indicerat. Vid behov används assisterad ventilering liksom upprätthållande av vätske- och elektrolytbalans.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Oxikodon visar affinitet till kappa-, my- och deltaopioidreceptorer i hjärnan och ryggmärgen. Det verkar vid dessa receptorer som en opioidagonist utan antagonistisk effekt. Den terapeutiska effekten är främst analgetisk och sedativ.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Den absoluta biotillgängligheten för oxikodon är 60–87 % efter oral administrering, och maximala plasmakoncentrationer uppnås efter cirka 1 till 1,5 timmar.

Distribution

Vid steady-state uppgår distributionsvolymen för oxikodon till 2,6 l/kg och plasmaproteinbindningen till 38–45 %.

Metabolism

Oxikodon metaboliseras i tarm och lever via P450-cytokromsystemet till noroxikodon (CYP3A4) och oximorfon (CYP2D6) liksom till flera glukuronidkonjugat. Metaboliternas bidrag till den övergripande farmakodynamiska effekten är irrelevant.

Eliminering

Vid steady-state är halveringstiden för plasmaeliminerings cirka 3 timmar. Oxikodon och dess metaboliter utsöndras via urin. Utsöndring via feces har inte studerats.

Linjäritet/icke-linjäritet

Efter administrering av kapselformulering med oxikodonhydroklorid ökar plasmakoncentrationen linjärt över dosintervallet 5 till 20 mg.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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 F1 var kroppsvikterna lägre vid 6 mg/kg/d 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.

Inga långvariga studier på karcinogenicitet har utförts.

Oxikodon visar en klastogen potential i *in vitro*-analyser. Inga liknande effekter observerades dock under *in vivo*-förhållanden, inte ens vid toxiska doser. Resultaten tyder på att man med tillräcklig säkerhet kan utesluta att oxikodon är förenat med en mutagen risk för människa vid terapeutiska koncentrationer.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll:

Mikrokristallin cellulosa
Magnesiumstearat

Kapsels hölje:

Gelatin
Natriumlaurilsulfat
Titandioxid (E171)
Järnoxid, gul (E172)
Järnoxid, röd (E172)
Indigokarmin (E132)

Tryckbläck:

Shellack
Propylenglykol
Ammoniumlösning (för pH-justering)
Järnoxid, svart (E172)
Kaliumhydroxid (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Avdragbara blisterkartor (PVC/PVdC/Al/PET/papper)

Förpackningsstorlekar:

5 mg: 14, 20, 28, 30, 50, 56 och 100 kapslar

10 mg: 20, 28, 30, 50, 56 och 100 kapslar

20 mg: 20, 28, 30, 50, 56 och 100 kapslar

Blisterkartor (PVC/PVdC/Al).

Förpackningsstorlekar:

5 mg: 14, 20, 28, 30, 50, 56 och 100 kapslar

10 mg: 20, 28, 30, 50, 56 och 100 kapslar

20 mg: 20, 28, 30, 50, 56 och 100 kapslar

Barnskyddande HDPE-burkar med PP-lock.

Förpackningsstorlekar: 98, 100 och 250 kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Anvisningar för användning av avdragbara blisterförpackningar:

1. Tryck inte ut kapseln direkt ur blistret.
2. Separera en blistercell från remsan vid perforeringen.
3. Dra försiktigt bort baksidan för att öppna blistret.

Anvisningar för användning av barnskyddande HDPE-burkar med PP-lock:

Tryck ner locket och vrid för att öppna.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

ratiopharm GmbH

Graf-Arco-Str. 3

89079 Ulm

Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5 mg: 32187

10 mg: 32188

20 mg: 32189

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 30.3.2015

Datum för den senaste förnyelsen: 12.4.2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

23.5.2022