

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Oxyratio Depot 5 mg depottabletti

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi depottabletti sisältää enintään 15 mg sakkaroosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöreä, kaksoiskupera depottabletti, jonka halkaisija on 5,2 mm.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Vaikea-asteinen kipu, jota pystytään riittävästi hallitsemaan vain opioidikipulääkkeillä. Oxyratio Depot on tarkoitettu aikuisten ja yli 12-vuotiaiden nuorten hoitoon.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Annostus määräytyy kivun voimakkuuden ja potilaan yksilöllisen hoitovasteen mukaan. Jos tarvittavaa annostusta ei voida toteuttaa/ei ole käytännöllistä toteuttaa tämän lääkevalmisteen avulla, oksikodonista on olemassa myös muita vahvuuksia ja lääkevalmisteita.

Yleiset annostussuositukset ovat seuraavat:

#### Aikuiset ja yli 12-vuotiaat nuoret

*Annoksen asteittainen suurentaminen ja säätäminen sopivaksi*

Aloitusannos potilaille, jotka eivät aiemmin ole saaneet opioidihoitoa, on tavallisesti 10 mg oksikodonihydrokloridia 12 tunnin välein. Joillekin potilaille 5 mg:n aloitusannos voi olla sopivampi haittavaikutusten esiintymisen minimoimiseksi.

Jo ennestään opioideja saavien potilaiden hoito voidaan aloittaa suuremmalla annoksella ottaen huomioon heidän aiemmat kokemuksensa opioidihoidoista.

Kontrolloitujen kliinisten tutkimusten tulosten mukaan 10–13 mg oksikodonihydrokloridia vastaisi noin 20 mg:aa morfiinisulfaattia, kun molempia lääkkeitä annetaan depotmuotoisina valmisteina.

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 varalääkkeekseen nopeasti lääkeainetta vapauttavia kipulääkkeitä läpilyöntikivun hoitoon. Oxyratio Depot -depottabletit eivät sovi akuutin kivun eivätkä läpilyöntikivun hoitoon. Yhden varalääkekerta-annoksen olisi vastattava kuudesosaa Oxyratio Depot -depottablettien ekvianalgeettisesta kokonaisvuorokausiannoksesta. Jos varalääkettä joudutaan käyttämään useammin kuin kahdesti vuorokaudessa, on tämä osoitus siitä, että Oxyratio Depot -depottablettien annostusta on syytä suurentaa. Oxyratio Depot -annosta ei pidä muuttaa useammin kuin kerran 1–2 vuorokaudessa siihen saakka, kunnes sopiva, vakaa annostus kahdesti vuorokaudessa on saavutettu.

Sen jälkeen, kun 12 tunnin välein otettava annos on suurennettu 10 mg:sta 20 mg:aan, annosmuutokset on suoritettava siten, että muutos vastaa noin kolmasosaa senhetkisestä vuorokausiannoksesta. Tavoitteena on potilaalle yksilöllinen, kahdesti vuorokaudessa toteutettava annostus, jonka avulla saavutetaan riittävä kivunhallinta siedettävissä olevien haittavaikutusten rajoissa ja mahdollisimman vähällä varalääkityksellä niin pitkään kuin kivunhoito on tarpeen.

Useimmille potilaille sopii kiinteää aikataulua noudattava annostus (12 tunnin välein) ja tasakokoiset lääkeannokset (sama annos aamulla ja illalla). Joillekin potilaille voi kuitenkin olla etua siitä, että annos jaetaan epätasaisesti. Yleisesti ottaen potilaalle on valittava pienin tehokkaasti kipua lievittävä annos. Ei-pahanlaatuisen sairauteen liittyvän kivun hoidossa päiväannokseksi riittää yleensä 40 mg, mutta suurempiakin annoksia voidaan tarvita. Syöpäkipuista kärsivät potilaat saattavat tarvita 80–120 mg:n annoksia, ja yksittäistapauksissa annosta voidaan suurentaa jopa 400 mg:aan. Jos tarvitaan vielä suurempia annoksia, annostus on määritettävä yksilöllisesti ja hoidon tehoa on punnittava toleranssin kehittymisriskiä ja haittavaikutusriskiä vastaan.

#### *Hoidon kesto*

Oxyratio Depot -depottabletteja ei pidä käyttää pidempään kuin on tarpeen. Jos pitkäaikainen hoito on sairauden laadun ja vaikeusasteen vuoksi tarpeen, on potilasta seurattava huolellisesti ja säännöllisesti sen arvioimiseksi, miten pitkään ja minkälaisena hoitoa on syytä jatkaa.

#### *Hoidon lopettaminen*

Jos potilas ei enää tarvitse oksikodonihoitoa, olisi vuorokausiannosta mieluiten pienennettävä asteittain vieroitusoireiden välttämiseksi.

#### *Äkkäät potilaat*

Annostusta ei yleensä ole tarpeen muuttaa hoidettaessa äkkäitä potilaita, joilla ei ole kliinisiä merkkejä maksan ja/tai munuaisten vajaatoiminnasta.

#### *Potilaat, joilla on maksan tai munuaisten vajaatoiminta*

Näillä potilailla aloitusannoksen määrittämisessä on syytä huolellisuuteen. Aikuisille suositeltua aloitusannosta on pienennettävä 50 % (esim. 10 mg vuorokaudessa suun kautta, jos potilasta ei ole aiemmin hoidettu opioideilla) ja kunkin potilaan annosta on titrattava juuri hänelle sopivaksi niin, että riittävä kivunlievitys saavutetaan kunkin kliinisen tilanteen mukaan.

#### *Riskiryhmiin kuuluvat potilaat*

Riskiryhmiin kuuluville potilaille (esim. potilaat, joilla on alhainen ruumiinpaino tai hidas lääkeainemetabolia), jotka eivät aiemmin ole saaneet opioidihoitoa, olisi aluksi määrättävä puolet suositellusta aikuisten annoksesta. Pienin suositeltu annos 10 mg ei siis välttämättä sovi aloitusannokseksi. Aloituksen jälkeen potilaan annostusta on suurennettava hänen yksilöllisen kliinisen vasteensa mukaisesti.

#### Alle 12-vuotiaat lapset

Oxyratio Depot -depottabletteja ei ole tarkoitettu alle 12-vuotiaiden lasten hoitoon.

#### **Antotapa**

Suun kautta.

Kiinteät, lääkärin määräämät Oxyratio Depot -annokset on otettava kahdesti vuorokaudessa ennalta määrätyn, kiinteän aikataulun mukaisesti.

Depottabletit voidaan ottaa ruokailuajoista riippumatta, riittävän nestemäärän kera. Oxyratio Depot -depottabletit on nieltävä kokonaisina, eikä niitä saa pureskella, jakaa tai murskata. Oxyratio Depot -hoidon aikana ei saa käyttää alkoholijuomia.

#### 4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Oksikodonia ei saa käyttää tilanteissa, joissa opioidien käyttö on vasta-aiheista:

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

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varovaisuuteen on syytä

- hoidettaessa iäkkäitä tai heikkokuntoisia potilaita,
- vaikean keuhkojen, maksan tai munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä,
- myksedeeman tai kilpirauhasen vajaatoiminnan yhteydessä,
- hoidettaessa potilaita, joilla on Addisonin tauti (lisämunuaiskuoren vajaatoiminta),
- päihteisiin (esim. alkoholiin) liittyvän psykoosin yhteydessä,
- eturauhasen liikakasvun yhteydessä,
- hoidettaessa alkoholisteja sekä potilaita, joilla on tunnettu opioidiriippuvuus,
- delirium tremensin yhteydessä,
- haimatulehduksen yhteydessä,
- hoidettaessa potilaita, joilla on jokin sappiteiden sairaus,
- sappialueen vaivojen, tulehduksellisten suolistosairauksien, sappikivi- tai virtsanjohdinkoliikin yhteydessä,
- tiloissa, jolloin kallonsisäinen paine on kohonnut, kuten pään vammojen yhteydessä,
- hoidettaessa potilaita, joilla on jokin verenkierron säätelyyn liittyvä häiriö,
- hypotension yhteydessä
- hypovolemian yhteydessä
- hoidettaessa potilaita, joilla on tunnettu epilepsia- tai kouristusalttius,
- hoidettaessa MAO:n estäjiä käyttäviä potilaita.

#### Leikkaustoimenpiteet

Muiden opioidien tavoin oksikodonivalmisteita on käytettävä varoen vatsan alueen kirurgisten toimenpiteiden jälkeen, sillä opioidien tiedetään hidastavan suoliston liikkeitä, eikä niitä siksi saa käyttää ennen kuin lääkäri on todennut suoliston toimivan jälleen normaalisti.

Oxyratio Depot -valmisteen käyttöä leikkaustoimenpiteiden esilääkityksenä ei suositella, eikä sitä suositella käytettäväksi myöskään leikkaustoimenpiteitä seuraavien 12 - 14 tunnin aikana.

#### Hengitys- ja sydänlama

Merkittävin opioidien käyttöön liittyvä riski on hengityslama. Hengityslamaa ilmenee todennäköisimmin iäkkäillä tai muutoin heikkokuntoisilla potilailla. Oksikodonin hengitystä lamaava vaikutus voi johtaa hiilidioksidipitoisuuden nousuun veressä ja siten myös aivo-selkäydinnesteessä. Opioidit voivat aiheuttaa voimakasta verenpaineen laskua tällaisiin reaktioihin taipuvaisilla potilailla.

#### Sedatiivisten lääkkeiden (kuten bentsodiatsepiinien ja vastaavanlaisten lääkkeiden) samanaikaisen käytön aiheuttamat riskit

Oxyratio Depot -valmisteen ja sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja vastaavanlaisten lääkkeiden, samanaikainen käyttö voi 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 Oxratio 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

Kroonisessa käytössä potilaalle voi kehittyä toleranssi, jolloin kivunlievitys vähitellen vaatii lääkeannoksen asteittaista suurentamista. Tämän lääkevalmisteen pitkittynyt käyttö voi myös johtaa fyysiseen riippuvuuteen ja hoidon äkillisen lopettamisen yhteydessä voi siten esiintyä vieroitusoireita. Kun potilas ei enää tarvitse oksikodonihoitoa, voi olla aiheellista pienentää annosta vähitellen, jotta vieroitusoireilta vältytään. Vieroitusoireisiin voi kuulua haukottelua, pupillien laajentumista, kyynelvuotoa, voimakasta nuhaa, vapinaa, liihakivulia, ahdistuneisuutta, ärtyneisyyttä, kouristuksia ja unettomuutta.

Hyvin harvinaisissa tapauksissa ja etenkin suurten lääkeannosten käytön yhteydessä, voi esiintyä lisääntynyttä kipuerkkyttä, johon annoksen suurentaminen ei tuo apua. Tällaisissa tapauksissa oksikodonianneksen pienentäminen tai vaihtoehtoiseen opioidilääkitykseen siirtyminen voivat olla tarpeen.

Oksikodoniin liittyy ns. primaarinen riippuvuuspotentiaali. Oksikodonin väärinkäyttöprofiili on samankaltainen kuin muidenkin vahvojen opioidiagonistien vastaava. Oksikodonia voivat yrittää hankkia ja käyttää sellaiset henkilöt, joilla on piileviä tai ilmeisiä riippuvuusongelmia. Opioidikipulääkkeiden, kuten oksikodonin, käytön yhteydessä voi kehittyä psyykkistä riippuvuutta (addiktio). Kun valmistetta käytetään ohjeiden mukaisesti kroonisen kivun hoidossa, fyysisen tai psyykkisen riippuvuuden kehittymisriski on kuitenkin huomattavasti pienempi tai se täytyy arvioida erikseen. Tietoja psyykkisen 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 tätä lääkettä pistetään päihtymistarkoituksessa laskimoon, tabletin apuaineet voivat aiheuttaa paikallista kudoksetroosia, keuhkogranuloomia tai muita vakavia, mahdollisesti kuolemaan johtavia reaktioita. Depottabletit on nieltävä kokonaisina ja niitä ei saa puolittaa, pureskella tai murskata. Puolitettujen, pureskeltujen tai murskattujen, oksikodonia sisältävien depottablettien nauttiminen johtaa mahdollisesti tappavan suuren oksikodonianneksen nopeaan vapautumiseen ja imeytymiseen (ks. kohta 4.9).

#### Endokriiniset vaikutukset

Opioidit, kuten oksikodonihydrokloridi, saattavat vaikuttaa hypotalamus-aivolisäke-lisämunaaisakseliin 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

Alkoholin ja oksikodonin samanaikainen käyttö voi johtaa oksikodonin aiheuttamien haittavaikutusten lisääntymiseen, joten samanaikaista käyttöä olisi vältettävä.

#### Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminnasta kärsivien potilaiden tilaa on seurattava huolellisesti.

#### Pediatriset potilaat

Oksikodonihydrokloridin käyttöä ei ole tutkittu alle 12-vuotiailla lapsilla. Tablettien tehoa ja turvallisuutta alle 12-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu, joten käyttöä tämän potilasryhmän hoidossa ei siksi suositella.

### Dopingvaroitus

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

### Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää sakkaroosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltasin vajaatoiminta, ei tule käyttää tätä lääkettä.

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**

Samanaikainen käyttö keskushermostoon vaikuttavien lääkkeiden, kuten muiden opioidien, sedatiivien, unilääkkeiden, masennuslääkkeiden, fentiatsiinien, neuroleptien, anestesia-aineiden, lihasrelaksanttien, antihistamiinien tai antiemeettisten valmisteiden kanssa voi vahvistaa keskushermostoa lamaavia vaikutuksia.

Sedatiiviset lääkkeet kuten bentsodiatsepiinit ja vastaavanlaiset lääkkeet:

Additiivisen keskushermostoa lamaavan vaikutuksen vuoksi sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja vastaavanlaisten 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 on tunnetusti yhteisvaikutuksia narkoottisten analgeettien kanssa. MAO:n estäjät aiheuttavat keskushermoston eksitaatiota tai lamaa, johon liittyy hyper- 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 serotoniinivalmisteiden, kuten selektiivisen serotoniinin takaisinoton estäjän (SSRI) tai serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjän (SNRI), kanssa voi aiheuttaa serotoniinioireyhtymän, jonka oireita voivat olla psyykkisen tilan muutokset (esim. levottomuus, hallusinaatiot, kooma), autonomisen hermoston toimintahäiriö (esim. takykardia, labiili verenpaine, hypertermia), neuromuskulaariset poikkeavuudet (esim. hyperrefleksia, koordinaatiohäiriö, jäykkyys) ja/tai maha-suolikanavan oireet (esim. pahoinvointi, oksentelu, ripuli). Oksikodonin käytössä on noudatettava varovaisuutta, ja annostusta voi olla tarpeen pienentää näitä lääkkeitä käyttäville potilaille.

Alkoholi voi voimistaa oksikodonin farmakodynaamisia vaikutuksia, joten samanaikaista käyttöä on vältettävä.

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

Oksikodoni metaboloituu pääosin CYP3A4:n välityksellä ja osin myös CYP2D6:n välityksellä. Näiden metaboliareittien toiminta voi estyä tai tehostua erilaisten samanaikaisesti käytettyjen lääkkeiden vaikutuksesta. Myös ruokavalio voi vaikuttaa näiden entsyymien toimintaan.

CYP3A4:n estäjät, kuten makrolidiantibiootit (esim. klaritromysiini, erytromysiini ja telitromysiini), atsolisienilääkkeet (esim. ketokonatsoli, vorikonatsoli, itrakonatsoli ja posakonatsoli), proteaasinstäjät (esim. bosepreviiri, ritonaviiri, indinaviiri, nelfinaviiri ja sakinaviiri), simetidiini ja greippimehu voivat pienentää oksikodonipuhdistumaa, mikä puolestaan voi suurentaa oksikodonin pitoisuutta plasmassa. Tästä syystä oksikodoniannosta voi olla tarpeen muuttaa vastaavalla tavalla. Seuraavassa muutama yksityiskohtaisempi esimerkki:

- Kun voimakasta CYP3A4:n estäjää itrakonatsolia annettiin 200 mg suun kautta viiden päivän ajan, suun kautta otetun oksikodonin AUC-arvo kasvoi keskimäärin 2,4 kertaa tavanomaista suuremmaksi (vaihteluväli 1,5 - 3,4).
- Kun CYP3A4:n estäjää vorikonatsolia annettiin 200 mg suun kautta kahdesti päivässä neljän vuorokauden ajan (kaksi ensimmäistä annosta 400 mg), suun kautta otetun oksikodonin AUC-arvo kasvoi keskimäärin 3,6 kertaa tavanomaista suuremmaksi (vaihteluväli 2,7 - 5,6).
- Kun CYP3A4:n estäjää telitromysiiniä annettiin 800 mg suun kautta neljän päivän ajan, suun kautta otetun oksikodonin AUC-arvo kasvoi keskimäärin 1,8 kertaa tavanomaista suuremmaksi (vaihteluväli 1,3 - 2,3).
- Kun CYP3A4:n estäjää greippimehua annettiin 200 ml kolmesti vuorokaudessa viiden päivän ajan, suun kautta otettavan oksikodonin AUC-arvo kasvoi keskimäärin 1,7 kertaa tavanomaista suuremmaksi (vaihteluväli 1,1 - 2,1).

CYP3A4:n indusioijat, kuten rifampisiini, karbamatsepiini, fenytoiini ja mäkikuisma voivat indusoida oksikodonin metaboliaa ja nopeuttaa oksikodonin puhdistumaa, mikä puolestaan voi pienentää oksikodonin pitoisuutta plasmassa. Tästä syystä oksikodoniannosta voi olla tarpeen muuttaa tilannetta vastaavasti.

Seuraavassa muutama yksityiskohtaisempi esimerkki:

- Kun CYP3A4:n indusioijaa mäkikuismaa annettiin 300 mg kolmesti vuorokaudessa 15 päivän ajan, suun kautta otetun oksikodonin AUC-arvo pieneni keskimäärin 50 % normaalista (vaihteluväli 37 - 57 %).
- Kun CYP3A4:n indusioijaa rifampisiinia annettiin 600 mg kerran vuorokaudessa seitsemän päivän ajan, suun kautta otetun oksikodonin AUC-arvo aleni keskimäärin 86 % normaalia pienemmäksi.

CYP2D6:n toimintaa estävät lääkkeet, kuten paroksetiini ja kinidiini, voivat pienentää oksikodonin puhdistumaa, mikä voi suurentaa oksikodonin pitoisuutta plasmassa.

Muiden olennaisten isoentsyymien estäjien vaikutusta oksikodonin metaboliaan ei tunneta. Mahdollisten yhteisvaikutusten riskiä on syytä huomioida.

Kliinisesti merkittäviä INR-arvon (International Normalised Ratio) muutoksia kumpaankin suuntaan on havaittu henkilöillä, jotka ovat käyttäneet kumariiniantikoagulantteja samanaikaisesti oksikodonin kanssa.

Tutkimuksia oksikodonin mahdollisista vaikutuksista muiden lääkeaineiden CYP-välitteiseen metaboliaan ei ole suoritettu.

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

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

##### Raskaus

Oksikodonin käytöstä raskaana oleville naisille on vain vähän tietoa. Vastasyntyneitä, joiden äidit ovat saaneet opioideja 3 - 4 viimeisen raskausviikon aikana, on seurattava hengityslaman varalta. Oksikodonihoidon saavien äitien vastasyntyneillä saattaa ilmetä vieroitusoireita.

##### Imetys

Oksikodoni saattaa erittyä ihmisen rintamaitoon ja se voi aiheuttaa vastasyntyneelle hengityslaman. Siksi oksikodonia ei saa käyttää imetyksen aikana.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Oksikodoni voi heikentää ajokykyä ja koneiden käyttökykyä. Vakaassa hoitotilanteessa autolla ajoa ei kuitenkaan välttämättä ole tarpeen kieltää kaikilta potilailta. Hoitavan lääkärin on arvioitava jokaisen potilaan tilanne yksilöllisesti.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Oksikodoni voi aiheuttaa hengityslamaa, miosia, bronkospasmeja, sileiden lihasten kouristuksia ja yskänrefleksin estymistä. Toleranssin kehittymistä ja riippuvuutta voi myös esiintyä (ks. kohta 4.4). Haittavaikutukset, joiden on katsottu edes mahdollisesti voivan liittyä hoitoon, on lueteltu seuraavassa taulukossa (elinjärjestelmien ja absoluuttisten esiintymistiheyksiensä mukaan luokiteltuina).

Haittavaikutusten yleisyydet 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

<u>Infektiot</u>	
<i>Harvinaiset:</i>	<i>Herpes simplex</i>
<u>Veri ja imukudos</u>	
<i>Harvinaiset:</i>	lymfadenopatia
<u>Immuunijärjestelmä</u>	
<i>Melko harvinaiset:</i>	yliherkkyysoireyhtymät
<i>Tuntematon:</i>	anafylaktiset reaktiot
<u>Umpieritys</u>	
<i>Melko harvinaiset:</i>	antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä (SIADH)
<u>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</u>	
<i>Yleiset:</i>	heikentynyt ruokahalu ruokahaluttomuuteen asti
<i>Melko harvinaiset:</i>	elimistön kuivuminen
<i>Harvinaiset:</i>	lisääntynyt ruokahalu
<u>Psyykkiset häiriöt</u>	
<i>Yleiset:</i>	erilaiset psyykkiset haittavaikutukset, kuten mielialan muutokset (esim. ahdistuneisuus, masennus), muutokset aktiivisuudessa (useimmiten aktiivisuuden väheneminen, johon voi joskus liittyä letargiaa; joskus aktiivisuuden lisääntyminen, johon liittyy hermostuneisuutta ja unettomuutta) ja kognitiivisen suorituskyvyn muutokset (ajatushäiriöt, sekavuus)
<i>Melko harvinaiset:</i>	muutokset havainnointikyvyssä, kuten depersonalisaatio, hallusinaatiot, heikentynyt sukupuolivietti, agitaatio, affektilabiilius, euforinen mieliala, lääkeriippuvuus (ks. kohta 4.4)
<i>Tuntematon:</i>	aggressiivisuus

<u>Hermosto</u>	
<i>Hyvin yleiset</i>	uneliaisuus, huimaus, päänsärky
<i>Yleiset:</i>	vapina
<i>Melko harvinaiset:</i>	lihaskänteyden lisääntyminen tai väheneminen, tahattomat lihassupistukset, kouristukset (etenkin epilepsiaa sairastavilla potilailla tai potilailla, joilla muuten on taipumusta kouristuksiin), hypestesia, puheeseen liittyvät häiriöt, pyörtyminen, parestesiat, koordinaatiohäiriöt, makuaistimusten muutokset, amnesia
<i>Tunteeton:</i>	kipuherkkyys
<u>Silmät</u>	
<i>Melko harvinaiset:</i>	häiriöt kyynelnesteen erittymisessä, mioosi, näköhäiriöt
<u>Kuulo ja tasapainoelin</u>	
<i>Melko harvinaiset:</i>	hyperakusia, pyörtyys
<u>Sydän</u>	
<i>Melko harvinaiset:</i>	supraventrikulaarinen takykardia, sydämentykytys (vieroitusoireisiin liittyen)
<u>Verisuonisto</u>	
<i>Melko harvinaiset:</i>	<u>vasodilataatio</u>
<i>Harvinaiset:</i>	<u>hypotensio, ortostaattinen hypotensio</u>
<u>Hengityselimet, rintakehä ja välirikarsina</u>	
<i>Yleiset:</i>	hengenahdistus, bronkospasmit
<i>Melko harvinaiset:</i>	hengityslama, lisääntynyt yskiminen, nielutulehdus, nuha, äänen muutokset
<u>Ruoansulatuselimistö</u>	
<i>Hyvin yleiset:</i>	ummetus, pahoinvointi, oksentelu
<i>Yleiset:</i>	suun kuivuminen, maha-suolikanavan häiriöt, kuten vatsakipu, ripuli, dyspepsia
<i>Melko harvinaiset:</i>	suun haavaumat, ientulehdus, suutulehdus, ilmavaivat, röyhtäily, nielemisvaikeudet, suolentukkeuma
<i>Harvinaiset:</i>	ienverenvuodot, mustat ulosteet, hampaiden värjäytyminen ja vauriot
<i>Tunteeton:</i>	hammaskaries
<u>Maksa ja sappi</u>	
<i>Melko harvinaiset:</i>	kohonneet maksan entsyymiarvot
<i>Tunteeton:</i>	kolestaasi, sappikoliikki
<u>Iho ja ihonalainen kudus</u>	
<i>Hyvin yleiset:</i>	kutina
<i>Yleiset:</i>	iho-oireet, kuten ihottuma, harvinaisissa tapauksissa valoherkkyyden lisääntyminen, yksittäistapauksissa kesivä ihottuma, liikahikoilu
<i>Melko harvinaiset:</i>	kuiva iho
<i>Harvinaiset:</i>	urtikaria
<u>Luusto, lihakset ja sidekudos</u>	
<i>Harvinaiset:</i>	lihasspasmit
<u>Munuaiset ja virtsatie</u>	
<i>Yleiset:</i>	lisääntynyt virtsaamisen tarve
<i>Melko harvinaiset:</i>	virtsaerentio
<i>Harvinaiset:</i>	verivirtsaisuus
<u>Sukupuolielimet ja rinnat</u>	
<i>Melko harvinaiset:</i>	erektiohäiriöt
<i>Tunteeton:</i>	amenorrea



<u>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</u>	
<i>Yleiset:</i>	voimattomuuden tunne
<i>Melko harvinaiset:</i>	vilunväreet, kipu (esim. rintakipu), turvotus, perifeerinen turvotus, migreeni, vieroitusoireet, lääketoleranssi, huonovointisuus, jano
<i>Harvinaiset:</i>	painon muutokset (painonnousu tai -lasku), selluliitti
<i>Tuntematon:</i>	vastasyntyneen vieroitusoireyhtymä
<u>Vammat ja myrkytykset</u>	
<i>Melko harvinaiset:</i>	tapaturmaiset vammat

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea.

## **4.9 Yliannostus**

### Oireet

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

### Hoito

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

Yliannostustapauksessa voi olla aiheellista antaa opiaattiantagonistia laskimoon (esim. 0,4-2 mg naloksonia laskimoon). Kerta-annos toistetaan kliinisen tilanteen mukaan 2-3 minuutin välein. Lisäksi voidaan antaa 2 mg naloksonia laskimoinfuusiona 500 ml:ssa isotonista natriumkloridiliuosta tai 5-prosenttista glukoosiliuosta (vastaa naloksonipitoisuutta 0,004 mg/ml). Infuusionopeutta on säädettävä aiempien bolusinjektioiden ja potilaan vasteen mukaan.

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 anto voi olla eduksi depotvalmisteiden yliannostuksen yhteydessä. Tätä oletusta tukevia todisteita ei kuitenkaan ole.

Sopivan laksatiivin (esim. jonkin PEG-pohjaisen liuoksen) käyttö voi olla eduksi suoliston tyhjenemisvauhdin nopeuttajana.

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 elektrolyyttitasapainosta.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Analgeetit; opioidit; 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. Välittömästi oksikodonia vapauttaviin valmisteisiin verrattuna depottablettimuodossa oleva oksikodoni lievittää kipua huomattavasti pidempään, eikä sen käyttöön liity suurempaa haittavaikutusfrekvenssiä, kun oksikodonia käytetään ainoana lääkkeenä tai yhdessä muiden lääkeaineiden kanssa.

### 5.2 Farmakokinetiikka

#### Imeytyminen

Oxyratio Depot -depottablettien suhteellinen hyötyosuus vastaa välittömästi vapautuvan oksikodonin hyötyosuutta. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan depottablettien oton jälkeen noin 3 tunnissa ja tavallisten tablettien oton jälkeen noin 1-1,5 tunnissa. Oksikodonin huippupitoisuus plasmassa ja pitoisuuden vaihtelut 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 sen imeytymiseen.

Depottabletteja ei saa pureskella eikä murskata, sillä tämä vahingoittaa tabletin depotominaisuuksia, mikä puolestaan johtaa siihen, että oksikodonia vapautuu liian nopeasti.

#### Jakautuminen

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

#### Biotransformaatio

Oksikodoni metaboloituu suolistossa ja maksassa P450-sytokromijärjestelmän välityksellä noroksikodoniksi ja oksimorfoniksi sekä useiksi glukuronidikonjugaateiksi. *In vitro* -tutkimusten tulokset viittaavat siihen, ettei terapeuttisilla simetidiiniannoksilla olisi merkittävää vaikutusta noroksikodonin muodostumiseen. Ihmisellä kinidiini vähentää oksimorfonin muodostumista, mutta oksikodonin farmakodynaamiset ominaisuudet säilyvät kuitenkin suurelta osin muuttumattomina. Metaboliiteilla ei ole olennaista merkitystä lääkkeen farmakodynaamiselle kokonaisvaikutukselle.

#### Eliminaatio:

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

#### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Oksikodonia sisältävien depottablettien annostusalueella 5 - 80 mg plasmassa esiintyvien pitoisuuksien lineaarisuus oli todettavissa imeytymisnopeuden ja imeytyneen lääkeaineen määrän perusteella.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Oksikodonilla ei ollut vaikutusta hedelmällisyyteen eikä eläinsikiöiden varhaisvaiheen kehitykseen, kun uros- ja naarasrotille annettiin oksikodonia aina 8 mg/kg suuruisiin annoksiin saakka. Lääke ei myöskään aiheuttanut epämuodostumia rotilla  $\leq 8$  mg/kg:n annoksin eikä kaneilla  $\leq 125$  mg/kg:n

annoksin. Kaneilla kuitenkin havaittiin annoksesta riippuvat kehityspikkeamat (ylimääräisen ristiluunikaman (27. nikama) ilmaantuvuuden lisääntyminen, ylimääräiset kylkiluuparit), kun yksittäisten sikiöiden tuloksia arvioitiin tilastollisin menetelmin. Kun näitä parametreja tarkasteltiin tilastollisesti koko pentueiden osalta, ainoastaan ylimääräisen ristiluunikaman esiintyvyyden todettiin lisääntyneen, ja tämäkin vain ryhmässä, joka sai 125 mg/kg oksikodonia. Kyseisellä annostasolla todettiin vakavia farmakotoksisia vaikutuksia tiineenä olevissa eläimissä. Eräässä rotilla suoritettussa, pre- ja postnataalista kehitystä koskevassa tutkimuksessa eläimille annettiin emojen painoa ja ruokahalua vähentävät lääkeannokset (NOAEL-arvo: 2 mg/painokg). Tällöin F1 sukupolven paino jäi kontrolliryhmän painoa alhaisemmaksi annoksella 6 mg/kg/vrk. Minkäänlaisia vaikutuksia fyysiseen kehitykseen, refleksien tai aistinelinten kehittymiseen, eläinten käyttäytymiseen tai lisääntymiskykyyn ei todettu.

Karsinogeenisuutta ei ole tutkittu pitkäaikaistutkimuksissa.

Oksikodonilla on todettu klastogeeninen potentiaali *in vitro* -tutkimuksissa. Minkäänlaista vastaavaa vaikutusta ei kuitenkaan ole todettu *in vivo*, ei edes toksisin annoksin. Tulokset viittaavat siihen, että mahdolliset mutageeniset riskit ihmisille (terapeuttisia annoksia käytettäessä) voidaan sulkea pois riittävän suurella varmuudella.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletin ydin:

Sokeripallot (sakkarooosi, maissitärkkelys),  
hypromelloosi,  
talkki,  
etyyliselluloosa,  
hydroksipropyyliselluloosa,  
propyleeniglykoli,  
karmelloosinatrium,  
mikrokiteinen selluloosa,  
magnesiumstearaatti,  
kolloidinen, vedetön piidioksidi.

#### Tabletin päällyste:

polyvinyylialkoholi  
makrogoli 3350,  
talkki  
titaanidioksidi (E 171)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost**

Lapsiturvallinen PVC/PE/PVDC/alumiini -läpipainolevy, joka muodostuu läpinäkymättömästä, valkoisesta, PVC/PE/PVDC:stä valmistetusta, laminoidusta kalvosta sekä alumiinifoliosta.

HDPE-tablettipurkki, jossa on lapsiturvallinen, polypropeenista valmistettu kierrekorkki.

Pakkauskoot:

20, 25, 28, 30, 50, 56, 98 ja 100 depottablettia läpipainopakkauksissa.  
100 ja 250 depottablettia HDPE-tablettipurkeissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

**6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Straße 3  
89079 Ulm  
Saksa

**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

29116

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16.12.2011  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 31.1.2014

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

10.6.2020