PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Oxikodon Actavis 5 mg kapslar, hårda
Oxikodon Actavis 10 mg kapslar, hårda
Oxikodon Actavis 20 mg kapslar, hårda

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Oxikodon Actavis 5 mg kapslar:
Varje kapsel innehåller 5 mg oxikodonhydroklorid motsvarande 4,48 mg oxikodon.
Oxikodon Actavis 10 mg kapslar:
Varje kapsel innehåller 10,0 mg oxikodonhydroklorid motsvarande 8,96 mg oxikodon.
Oxikodon Actavis 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

Oxikodon Actavis 5 mg kapslar:
Hårda kapslar, 14,4 mm långa, mörkrosa, märkta med ”5” och ett brunt lock märkt med ”OXY”.
Oxikodon Actavis 10 mg kapslar:
Hårda kapslar, 14,4 mm långa, vita, märkta med ”10” och ett brunt lock märkt med ”OXY”.
Oxikodon Actavis 20 mg kapslar:
Hårda kapslar, 14,4 mm långa, ljusrosa, märkta med ”20” och ett brunt lock märkt med ”OXY”.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Svår smärta som endast kan behandlas adekvat med opioidanalgetika.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

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

<u>Vuxna och ungdomar (12 år och äldre)</u>

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 Oxikodon Actavis. 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 Oxikodon Actavis användas för att kontrollera genombrottssmärta. 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.

Behandlingsmål och utsättning av behandlingen
Innan behandling med Oxikodon Actavis påbörjas ska en behandlingsstrategi som inkluderar behandlingstid och behandlingsmål, samt en plan för behandlingens avslut, överenskommas med patienten i enlighet med riktlinjer för smärthantering. Under behandlingen ska läkare och patient ha tät kontakt för att utvärdera behovet av fortsatt behandling samt ta ställning till utsättning och justering av doseringen vid behov. När en patient inte längre behöver behandling med oxikodon kan det vara tillrådligt att trappa ned dosen gradvis för att förhindra utsättningssymtom. Om adekvat smärtkontroll inte uppnås ska möjlig hyperalgesi, tolerans och progression av underliggande sjukdom övervägas (se avsnitt 4.4).

Behandlingens längd
Oxikodon bör inte tas längre än nödvändigt.

Särskilda populationer

Pediatrisk population
Oxikodon Actavis 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 enligt den lämpliga formel som finns tillgänglig.

Administreringssätt
För oral användning.
Oxikodon Actavis 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 (anges i avsnitt 6.1).
- Allvarlig andningsdepression med hypoxi och/eller hyperkapni.
- Allvarlig kroniskt obstruktiv lungsjukdom.
- Cor pulmonale
- Svår bronkialastma
- Paralytisk ileus
- Akut buksmärta, fördröjd tömning av magsäcken

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, hypotyreoidism, Addisons sjukdom (binjureinsufficiens), toxisk psykos (t.ex. alkohol), prostatahypertrofi, adrenokortikal insufficiens, , alkoholism, känt opioidberoende, delirium tremens, pankreatit, sjukdomar i gallvägarna, inflammatoriska tarmsjukdomar, flödeshinder i gall- eller urinvägar, hypotension, hypovolemi, 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.

<u>Kirurgiska behandlingar</u>
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.

<u>Nedsatt leverfunktion</u>
Patienter med gravt nedsatt leverfunktion ska följas noga.

<u>Andningsdepression och hjärtdepressiv effekt</u>
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.

<u>Sömnrelaterade andningsstörningar</u>
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.

<u>Risker med samtidig användning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel</u>
Samtidig användning av Oxikodon Actavis 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 Oxikodon Actavis 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 smärtkontroll. 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.

Upprepad användning av Oxikodon Actavis kan leda till opioidbrukssyndrom. En högre dos och mer långvarig behandling kan öka risken för att utveckla opioidbrukssyndrom. Missbruk eller avsiktlig felanvändning av Oxikodon Actavis 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).

Innan behandling med Oxikodon Actavis påbörjas och under behandlingen ska behandlingsmål och en utsättningsplan överenskommas med patienten (se avsnitt 4.2). Före och under behandling ska patienten också informeras om riskerna för och tecknen på opioidbrukssyndrom. Om sådana tecken uppstår ska patienten rådas att kontakta läkare.

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 som 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.

Lever och gallvägar
Oxikodon kan orsaka dysfunktion och spasm i Oddis sfinkter och därmed öka det intrabiliära trycket och risken för gallvägssymtom och pankreatit. Därför måste oxikodon administreras med försiktighet till patienter med pankreatit och sjukdomar i gallvägarna.

Alkohol

Oxikodon Actavis får inte tas tillsammans med alkoholhaltiga drycker, eftersom alkoholintag leder till minskad vakenhet 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 innhåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per kapsel, dvs är nästintill ”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. 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).

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).

Samtidig administrering av oxikodon och serotonerga medel, såsom selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) eller serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI), kan orsaka serotonintoxicitet. Symtom på serotonintoxicitet 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, itrakonazol, 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:

- Itrakonazol, en potent CYP3A-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 1,7 - 5,6).

- Telitromycin, en CYP3A-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 2,7 - 5,6).

- Grapefruktjuice, en CYP3A4-hämmare: vid 200 ml dos 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-induktorer 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-hämmare: 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-hämmare: 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-enzymer 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. Utsättningssymtom kan observeras hos nyfödda barn till mödrar som genomgår behandling med oxikodon. Oxikodon passerar placenta. Djurstudier med oxikodon har inte visat några teratogena eller embryotoxiska effekter. Oxikodon ska endast användas under graviditet om nyttan uppväger de möjliga riskerna för fostret/det nyfödda barnet.

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 (se avsnitt 4.8).
Vid stabil behandling är ett generellt förbud mot att framföra fordon inte nödvändigt. Behandlande läkare måste utvärdera den individuella situationen.

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

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

Tabell över biverkningar

Biverkningarna har klassificerats på följande sätt: mycket vanlig (≥1/10), vanlig (≥1/100, <1/10), mindre vanlig (≥1/1000, <1/100), sällsynt (≥1/10000, <1/1000), mycket sällsynt (<1/10000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data.

System organklass	**Mycket vanliga (≥1/10)**	**Vanliga (≥1/100, <1/10)**	**Mindre vanliga (≥1/1000, <1/100)**	**Sällsynta (≥1/10,000, <1/1000)**	**Mycket sällsynta (<1/10,000)**	**Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)**
Infektioner och infestationer				Herpes simplex		
Blodet och lymf-systemet				Lymf-adenopati		
Immun-systemet			Överkänslig-hetsreaktioner			Anafylaktis-ka reaktioner
Endokrina systemet			Syndrom med otillräcklig utsöndring av antidiuretiskt hormon			
Metabolism och nutrition		Anorexi, minskad aptit	Dehydrering	Ökad aptit		
Psykiska störningar		Olika psykologiska biverkningar inklusive humör-svängningar (t.ex. ångest, depression), förändringar i aktivitets-grad (oftast nedsättning, ibland associerad med letargi, i några fall ökning med nervositet	Förändringar i perception som personlighets-förändring, hallucinationer, nedsatt libido. upprördhet, affektlabilitet, eufori, läkemedels-beroende (se avsnitt 4.4) stämningsläge, affektlabilitet,			Aggression

System organklass	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10,000, <1/1000)	Mycket sällsynta (<1/10,000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
		och sömnlöshet) och förändringar i kognitiv förmåga (onormala tankar, förvirring)	ångest, hallucinationer, mardrömmar			
Centrala och perifera nerv-systemet	Somno-lens, yrsel, huvud-värk	Tremor	Ökad eller minskad muskeltonus, ofrivilliga muskel-sammandrag-ningar, konvulsioner, särskilt hos patienter med epilepsi eller patienter med tendens till krampanfall, hypertoni, hypestesi, talsvårigheter, synkope, parestesi, koordinations-svårigheter, smak-förändringar, migrän, svindel, minnesförlust			Hyperalgesi
Ögon			Rubbning i produktionen av tårvätska, mios, synned-sättning			
Öron och balansorgan			Hyperakusi, vertigo			
Hjärtat			Supra-ventrikulär takykardi, hjärtklappning (i samband med			

System organklass	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10,000, <1/1000)	Mycket sällsynta (<1/10,000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
			utsättnings-symtom)			
Blodkärl			Vaso-dilatation	Hypotoni, ortostatisk hypotoni		
Andnings-vägar bröstkorg och mediastinum		Bronko-spasm, andnöd, hicka	Andnings-depression, hosta, faryngit, rinit, röstförändring			Centralt sömnapné-syndrom
Magtarm-kanalen	Förstopp-ning, illa-mående, kräk-ningar	Muntorrhet, buksmärtor, diarré, dyspepsi	Svårighet att svälja, munsår, gingivit, stomatit, flatulens, rapning, ileus	Blödande tandkött, tjärliknande avföring, fläckar och skador på tänderna		Tandkaries
Lever och gallvägar		Förhöjda nivåer av leverenzymer				Kolestas, gallkolik, dysfunktion i Oddis sfinkter
Hud och subkutan vävnad	Klåda	Hudsymtom så som utslag, hyperhidros	Torr hud	Urtikaria, ljuskänslighet	Exfoliativ dermatit	
Muskulo-skeletala systemet och bindväv				Muskel-spasmer		
Njurar och urinvägar		Ökat urinerings-behov	Urinretention	Hematuri		
Reproduk-tionsorgan och bröstkörtel			Erektil dysfunktion			Amenorré
Allmänna symtom och/eller symtom vid admini-strerings-stället		Asteniska tillstånd	Smärta (t.ex. bröstsmärta), frossa, ödem, perifert ödem, allmän sjukdoms-känsla, fysiskt beroende med utsättnings-symtom,	Viktföränd-ringar (ökning eller minskning), cellulit		Neonatalt abstinenssyndrom

System organklass	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10,000, <1/1000)	Mycket sällsynta (<1/10,000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
			läkemedels-tolerans, törst			
Skador och förgiftningar och behandlings-komplikati-oner			Oavsiktliga skador			

Beskrivning av valda biverkningar

Läkemedelsberoende
Upprepad användning av Oxikodon Actavis kan leda till läkemedelsberoende, även vid terapeutiska doser. Risken för läkemedelsberoende kan variera beroende på patientens individuella riskfaktorer, dosering och opioidbehandlingens längd (se avsnitt 4.4).

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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Symtom
Mios, andningsdepression, somnolens, muskelslapphet, blodtrycksfall och toxisk leukoencefalopati har observerats vid överdosering av oxikodon. 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 intravenös överdos kan 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 assisterad ventilering liksom upprätthållande av vätske- och elektrolytbalans.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism
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 plasmaeliminering cirka 3 timmar. Oxikodon och dess metaboliter utsöndras via urin. Utsöndring via feces har inte studerats.

Linjäritet/icke-linjäritet
Efter administrering av kapsellösningen 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 var F1-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

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

Tryckbläck:
Shellack
Järnoxid, svart (E172)
Kaliumhydroxid (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Endast för HDPE-burk: Efter det första öppnandet: 6 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 ºC.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterkartor (PVC/PVdC/Al).
Förpackningsstorlekar: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 90, 98 och 100 kapslar

Barnskyddande blisterkartor (PVC/PVDC/Al/PET/papper).
Förpackningsstorlekar: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 90, 98 och 100 kapslar.

Barnskyddande HDPE-burkar med PP-lock (skruvlock).
Förpackningsstorlekar: 56, 98, 100 och 250 kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda krav.

Anvisningar för användning av barnskyddande blisterförpackningar:
1. Tryck inte ut kapseln direkt ur kapselfacket.
2. Separera en blistercell från remsan vid perforeringarna.
3. Dra försiktigt bort baksidan för att öppna kapselfacket.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjordur
Island

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5 mg: 47449
10 mg: 47450
10 mg: 47451

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2013-01-10 / 2017-12-05

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV TEXTEN

2024-02-16