

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 mg oxikodonhydroklorid motsvarande 8,96 mg oxikodon.

Oxikodon Actavis 20 mg kapslar:

Varje kapsel innehåller 20 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 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.

Byte från morfin

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 genombrottsmäta. 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

Äldre patienter utan kliniska manifestationer av nedsatt lever- eller njurfunktion kräver vanligtvis ingen dosjustering.

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Plasmakoncentrationen av oxikodon är högre hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion jämfört med patienter med normal njur- och 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 uppnått enligt patientens kliniska situation (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Andra 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.

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 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

Oxikodon ska administreras med försiktighet till patienter:

- med kraftigt nedsatt respiratorisk funktion
- med sömnapné
- som tar bensodiazepiner eller andra CNS-depressiva (inklusive alkohol, se nedan och avsnitt 4.5)
- som tar monoaminoxidasinhibitorer (MAO-hämmare, se nedan och avsnitt 4.5)
- med tolerans, fysiskt och/eller psykiskt beroende (opioidbrukssyndrom, se nedan)
- som är äldre och försvagade
- med skallskada (på grund av ökad risk för intrakraniellt tryck)
- med hypotension
- med hypovolemi
- med epileptisk sjukdom eller predisposition för konvulsioner
- med pankreatit
- med obstruktiv och inflammatorisk tarmsjukdom
- med nedsatt leverfunktion
- med nedsatt njurfunktion
- med myxödem
- med hypotyroidism
- med Addisons sjukdom (adrenal insufficiens)
- med prostatahypertrofi
- med alkoholism
- med toxisk psykos
- med delirium tremens
- med förstoppning

- med sjukdomar i gallvägarna, gall- eller ureterisk kolik.
Dosen kan komma att behöva justeras.

Vid närvaro av, eller misstanke om, paralytisk ileus, ska oxikodon omedelbart sättas ut.

Andningsdepression

Andningsdepression är den mest signifikanta risken som induceras av opioider, och är mest sannolik att 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 opioider såsom oxikodon, 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 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).

MAO-hämmare

Oxikodon måste administreras med försiktighet till patienter som tar MAO-hämmare eller som har tagit MAO-hämmare under de senaste två veckorna (se avsnitt 4.5).

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 rådask 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.

Tolerans, fysiskt beroende och utsättande

Under långvarig administrering kan patienten utveckla tolerans mot läkemedlet och kräva högre doser för att upprätthålla den önskade analgetiska effekten. Långvarig användning av läkemedlet kan skapa beroende och abstinenssymtom kan uppträda vid ett abrupt avbrott av behandlingen. När en patient

inte längre behöver behandling med oxikodon är rekommendationen att nedtrappning av dosen sker gradvis för att undvika utsättningssymtom. Utsättningssymtom kan vara gäspning, mydriasis, lakrimation, rinorré, tremor, hyperhidros, ångest, agitation, konvulsion och sömnlöshet.

Kronisk, icke-malign smärta

Opioider är inte förstahandsbehandling för kronisk icke-malign smärta, och rekommenderas inte heller som enda behandling. Opioider bör användas som en del av ett omfattande behandlingsprogram som involverar andra läkemedel och behandlingsmetoder. Patienter med kronisk icke-malign smärta bör utvärderas och övervakas med avseende på beroende och missbruk.

Alkohol

Samtidig användning av alkohol och oxikodon kan ge ökad risk för biverkningar av oxikodon; samtidig användning skall undvikas.

Missbruk vid parenteral administration

Vid parenteral, venös injektion i missbrukssyfte kan kapselns innehåll (speciellt talk) leda till allvarliga, potentiellt dödliga biverkningar.

Hyperalgesi

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.

Kirurgiska behandlingar

Oxikodon ska användas med försiktighet vid preoperativ användning eller postoperativt inom de första 12–24 timmarna.

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

Endokrina effekter

Opioider såsom oxikodon 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 risken för gallvägssymtom och pankreatit. Därför måste oxikodon administreras med försiktighet till patienter med pankreatit och sjukdomar i gallvägarna.

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 (23 mg) natrium per kapsel, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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).

Centraldämpande medel inkluderar men är inte begränsade till: andra opioider, gabapentinoider såsom pregabalin, anxiolytika, hypnotika och sedativa (inklusive bensodiazepiner), antipsykotika,

antidepressiva, fentiaziner, neuroleptika, anestetika, muskelrelaxantia, antihistaminer, antiemetika och alkohol.

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

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.

Antikolinergika (t.ex. neuroleptika, tricykliska antidepressiva, antihistaminer, antiemetika, muskelavslappnande, antiparkinsonläkemedel) kan förstärka de antikolinerga biverkningarna av oxikodon såsom obstipation, muntorrhet eller miktionsstörningar.

Oxikodon metaboliseras huvudsakligen av CYP3A4 med bidrag av CYP2D6. Aktiviteterna av dessa enzym kan hämmas eller induceras av olika läkemedel eller kosttillskott som administreras samtidigt, vilket kan leda till ändrade plasmakoncentrationer av oxikodon. Oxikodondoserna kan därför behöva justeras.

CYP3A4-hämmare som makrolidantibiotika (t.ex. klaritromycin, erytromycin och telitromycin), azol-antisvampmedel (t.ex. ketokonazol, vorikonazol, itraconazol och posakonazol), proteashämmare (t.ex. boceprevir, ritonavir, indinavir, nelfinavir och 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, fluoxetin och kinidin, kan minska nedbrytningen av oxikodon vilket kan leda till en ökad plasmakoncentration av oxikodon. Samtidig administrering med hämmare av CYP2D6 har emellertid resulterat i endast obetydlig inverkan på oxikodons elimination och inget inflytande på de farmakodynamiska effekterna 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-enzymen 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 oxikodon.

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 passera över i mänsklig bröstmjolk och kan orsaka andningsdepression hos det ammade barnet. Ammande kvinnor bör därför inte ges oxikodon.

Fertilitet

Det finns inga humandata på oxikodons effekt på fertilitet tillgängliga. Hos råttor sågs ingen effekt på parning eller fertilitet vid oxikodonbehandling (se avsnitt 5.3).

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). Detta är speciellt vanligt i början av behandlingen, efter en dosökning, eller byte av läkemedel och ifall oxikodon kombineras med ett annat CNS-depressivt läkemedel.

För patienter med en stabil behandling är ett generellt förbud mot att framföra fordon inte nödvändigt. Den behandlande läkaren måste bedöma den individuella situationen.

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

På grund av de farmakologiska egenskaperna kan oxikodon orsaka andningsdepression, mios, bronkkonstriktioner och spasmer i glatt muskulatur och kan hämma hostreflexen.

De vanligaste rapporterade biverkningarna är illamående (speciellt i början av behandlingen) och förstoppning.

Den allvarligaste negativa reaktionen efter en opioidöverdos är andningsdepression och uppkommer vanligtvis hos äldre och försvagade patienter.

Toleransutveckling kan uppstå hos patienter behandlade med oxikodon men det har inte varit ett betydande problem i det kliniska prövningsprogrammet.

Biverkningstabell

Biverkningarna anges i tabell nedan enligt organsystem och frekvens.

Organsystem	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer				Herpes simplex		
Blodet och lymfsystemet				Lymf-adenopati		
Immun-systemet			Överkänslighet			Anafylaktisk reaktion, anafylaktoid reaktion
Endokrina systemet			Syndrom av olämplig utsöndring av antidiuretiskt hormon			
Metabolism och nutrition		Minskad aptit	Uttorkning	Ökad aptit		
Psykiska störningar		Ångest, förvirring, depression, nervositet, insomnia, onormalt tänkande	Agitation, påverkad labilitet, eufori, perceptionsstörningar (tex hallucinationer, derealisation), minskad libido, läkemedelsberoende (se avsnitt 4.4),			Aggression

Centrala och perifer nervsystemet	Somnolens, yrsel, huvudvärk	Tremor, letargi	Amnesi, konvulsion (särskilt hos personer med epilepsi eller predisposition för konvulsioner), migrän, hypertoni, hypotoni, ofrivilliga muskelkontraktioner, hypoestesi, onormal koordination, talstörningar, synkope, parestesier, dysgeusi			Hyperalgesi
Ögon			Syn-rubbningar, mios, lakrimationsstörning			
Öron och balansorgan			Hyperakusi, vertigo			
Hjärtat			Takykardi, palpitationer (i samband med abstinens)			
Blodkärl			Vasodilatation	Hypotension, ortostatisk hypotension.		
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		Dyspné, bronkialspasm	Andningsdepression, dysfoni, hosta, faryngit, rinit			Centralt sömnapné-syndrom
Magtarmkanalen	Konstipation, illamående, kräkningar	Buksmärta, diarré, muntorrhet, dyspepsi	Munsår, gingivit, stomatit, dysfagi, flatulens, eruktation, ileus	Mörk avföring, missfärgning av tänder, blödning i tandköttet		Tandkaries

Lever och gallvägar			Förhöjda leverenzymmer, ureteral spasm			Cholestasis, gallkolik, dysfunktion i Oddis sfinkter
Hud och subkutan vävnad	Pruritus	Hudreaktioner /utslag, hyperhidros	Torr hud	Urtikaria, foto-sensitivitets-reaktion	Exfoliativ dermatit	
Njurar och urinvägar		Miktions-störningar (brådskande behov att urinera)	Urinretention	Hematuri		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Erektildysfunktion, hypogonadism			Amenorré
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Asteni, fatigue	Frossa, abstinenssyndrom, smärta (tex bröstsmärta), sjukdomskänsla, ödem, perifert ödem, läkemedelstolerans, törst	Viktökning, viktnedgång, cellulit		Neonatalt läkemedelsabstinenssyndrom
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer			Skador från olyckor			

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

4.9 Överdoser

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.

Letal dos för vuxna (utan toleransutveckling) anges till cirka 60–100 mg peroralt.

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.

Stödande 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.

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.

Endokrina systemet

Se avsnitt 4.4.

Magtarmkanalen

Opioider kan inducera spasm i Oddis sfinkter.

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

Kön

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Teratogenicitet

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

Karcinogenicitet

Inga långvariga studier på karcinogenicitet har utförts.

Mutagenicitet

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

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 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterkartor (PVC/PVdC/Al).

Förpackningsstorlekar: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 90, 98 och 100 kapslar

Barnskyddande, avdragbara 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, avdragbara 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

2025-02-03