

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Oxycodone Accord 5 mg hårda kapslar
Oxycodone Accord 10 mg hårda kapslar
Oxycodone Accord 20 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Oxycodone Accord 5 mg hårda kapslar
Varje hård kapsel innehåller 5 mg oxikodonhydroklorid motsvarande 4,48 mg oxikodon.

Oxycodone Accord 10 mg hårda kapslar
Varje hård kapsel innehåller 10 mg oxikodonhydroklorid motsvarande 8,96 mg oxikodon.

Oxycodone Accord 20 mg hårda kapslar
Varje hård kapsel innehåller 20 mg oxikodonhydroklorid motsvarande 17,93 mg oxikodon.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Hård kapsel

Oxycodone Accord 5 mg hårda kapslar
Hård kapsel i storlek 4 (cirka 14 mm lång) med en mörkrosa underdel och en brun överdel. "LP" är tryckt på överdelen och "1" på underdelen med svart färg.

Oxycodone Accord 10 mg hårda kapslar
Hård kapsel i storlek 4 (cirka 14 mm lång) med en vit underdel och en brun överdel. "LP" är tryckt på överdelen och "2" på underdelen med svart färg.

Oxycodone Accord 20 mg hårda kapslar
Hård kapsel i storlek 4 (cirka 14 mm lång) med en ljusrosa underdel och en brun överdel. "LP" är tryckt på överdelen och "3" på underdelen med svart färg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Svår smärta som endast kan behandlas adekvat med opioidanalgetika.

Oxycodone Accord är avsett för vuxna och ungdomar från 12 års ålder.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Dosen beror på smärtintensiteten och på den enskilde patientens svar på behandling. I allmänhet ska

den lägsta effektiva dos som ger smärtlindring väljas. Följande allmänna dosrekommendationer gäller:

Vuxna och ungdomar (12 år och äldre)

Startdos

I allmänhet är startdosen till opioidnaiva patienter 5 mg oxikodonhydroklorid var 6:e timme. Patienter som redan får opioider kan börja behandlingen med högre doser (med hänsyn tagen till deras erfarenhet från tidigare behandling med opioider).

Hos patienter som har fått oralt morfin före behandling med oxikodon ska den dagliga dosen baseras på det faktum att 10 mg oralt oxikodonhydroklorid motsvarar cirka 20 mg oralt morfinsulfat. Det ska understrykas att detta är ett riktmärke för den dos av hårda kapslar som innehåller oxikodonhydroklorid som krävs. Behandlingen ska titreras individuellt till adekvat dos för varje patient på grund av skillnaderna mellan patienter.

Dosjustering

Dosen ska ökas med ökad smärtintensitet. Den titreras noggrant, och vid behov till så ofta som en gång dagligen, för att uppnå adekvat smärtlindring. Dosintervallet kan samtidigt minskas till 4 timmar. Korrekt dos för varje individuell patient är den dos som kontrollerar smärtan och tolereras väl under hela doseringsperioden.

Oxycodone Accord kan användas för behandling av genombrottssmärta hos patienter som får en depotberedning av oxikodon. Dosen ska justeras till patientens behov, men den allmänna regeln är att en engångsdos ska motsvara 1/8-1/6 av den dagliga dosen av depotberedningen. Anfallskuperande läkemedel får inte användas oftare än sex gånger per dag.

Om vid-behovsbehandling krävs oftare än två gånger per dag kan en dosökning av depotpreparatet med oxikodon krävas. Målet är en patientspecifik dos med depotpreparatet av oxikodon administrerat två gånger per dag, vilket ger adekvat smärtlindring med biverkningar som tolereras och så lite anfallskuperande läkemedel som möjligt så länge smärtbehandling krävs.

Behandlingstid

Oxycodone Accord bör inte tas längre än nödvändigt. Om långvarig behandling är nödvändigt på grund av typen av smärta och sjukdomens svårighetsgrad, ska behandlingen övergå till regelbunden behandling med depotdosering två gånger dagligen.

Äldre patienter

En dosjustering är vanligtvis inte nödvändig hos äldre patienter utan kliniskt manifesterad nedsatt lever- eller njurfunktion.

Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion

Behandlingen ska inledas med en försiktig dosering till dessa patienter. Den rekommenderade startdosen för vuxna bör minskas med 50 % (t.ex. en total daglig oral dos på 10 mg till opioidnaiva patienter), och dosen ska titreras individuellt till varje patient enligt den kliniska situationen tills adekvat smärtekontroll uppnås. Därför kanske den lägsta rekommenderade dosen, d.v.s. 5 mg var 6:e timme, inte är lämplig som startdos.

Andra riskpatienter

Patienter med låg kroppsvikt eller som är långsamma metaboliserare ska initialt ges halva den rekommenderade dosen för vuxna om de är opioidnaiva. Därför kanske den lägsta rekommenderade dosen, d.v.s. 5 mg var 6:e timme, inte är lämplig som startdos.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för oxikodon för under 12 år har inte fastställts. Oxycodone Accord rekommenderas därför inte till barn under 12 år.

Administreringsätt

Oral användning.

Oxycodone Accord ska tas vid den definierade dosen enligt en fast tidtabell, men inte oftare än var 4:e till 6:e timme.

För behandling av genombrottssmärta ska Oxycodone Accord tas enligt behov. De hårda kapslarna kan tas med eller utan föda med rikligt med vatten.

Läkemedlet ska inte tas med alkoholhaltiga drycker.

Behandlingsmål och utsättning

Innan behandling med Oxycodone Accord 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 därför 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 smärtskontroll inte uppnås ska möjlig hyperalgesi, tolerans och progression av underliggande sjukdom övervägas (se avsnitt 4.4).

Behandlingstid:

Oxikodon ska inte användas längre än nödvändigt.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Svår andningsdepression med hypoxi och/eller hyperkapni
- Svår kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL)
- Cor pulmonale
- Svår bronkialastma
- Paralytisk ileus

4.4 Varningar och försiktighet

Den huvudsakliga risken med överdrivet opioidintag är andningsdepression.

Försiktighet ska iakttas hos patienter

- som äldre eller försvagade
- med gravt nedsatt lung-, njur- eller leverfunktion
- med sömnapné (se nedan)
- med myxödem
- med hypotyreos
- med Addisons sjukdom
- med prostatahyperplasi
- med toxisk psykos
- med alkoholism, delirium tremens, opioidtolerans eller känt opioidberoende
- med sjukdomar i gallvägarna
- med pankreatit
- med inflammatoriska tarmsjukdomar
- med förstoppning
- med skallskador (på grund av ökad risk för intrakraniellt tryck)
- med hypotoni
- med hypovolemi.
- med epilepsi eller predisposition för anfall
- som tar sedativa läkemedel som bensodiazepiner eller andra centraldepressiva aktiva substanser

- inklusive alkohol (se avsnitt 4.5)
- som tar MAO-hämmare eller inom 2 veckor efter att de har satt ut (se även avsnitt 4.5).

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.

Vid uppkomst eller misstanke om paralytisk ileus ska oxikodon omedelbart sättas ut.

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

Samtidig användning av oxikodon och sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel kan leda till sedering, andningsdepression, koma och dödsfall. På grund av dessa risker ska samtidig förskrivning av dessa sedativa läkemedel begränsas till patienter för vilka alternativa behandlingsalternativ inte är möjliga. Om det beslutas att förskriva oxikodon samtidigt med sedativa läkemedel ska den lägsta effektiva dosen användas och behandlingstiden ska vara så kort som möjligt.

Patienterna ska övervakas noggrant för tecken och symtom på andningsdepression och sedering. I detta avseende är det starkt rekommenderat att informera patienterna och deras vårdgivare om att vara uppmärksamma på dessa symtom (se avsnitt 4.5).

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.

Tolerans och beroende

Patienten kan utveckla tolerans mot den aktiva substansen vid långtidsanvändning användning och kräva progressivt högre doser för att upprätthålla smärtskontroll. Långvarig användning av detta läkemedel 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 gäspning, mydriasis, tårflöde, rinorré, tremor, hyperhidros, ångest, agitation, konvulsioner, sömnlöshet eller myalgi.

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. Behandlingsmålen ska kontrolleras regelbundet i enlighet med riktlinjer för smärthantering. Om tillämpligt ska dosen justeras. Om behandlingsmålen inte uppnås ska utsättning av behandlingen övervägas.

Hyperalgesi som inte svarar på ytterligare dosökning av oxikodon kan förekomma, särskilt vid höga doser. En dosreduktion av oxikodon eller byte till en alternativ opioid kan behövas.

Alkohol

Samtidig användning av alkohol och Oxycodone Accord kan öka risken för biverkningar av oxikodon, t.ex. somnolens eller andningssvikt; samtidig användning ska undvikas.

Kirurgiska ingrepp

Oxycodone Accord ska användas med försiktighet preoperativt och inom de första 12-24 timmarna efter kirurgi. Beroende på typen av kirurgi och dess omfattning, vilken anestesimetod som har valts, annan samtidig medicinering och den enskilda patientens tillstånd, beror den exakta tidpunkten för

postoperativ behandlingen med Oxycodone Accord på en noggrann risk/nytta-bedömning för varje enskild patient.

Läkemedel som innehåller oxikodon ska endast användas med försiktighet efter eftersom opioider är kända för att försämra intestinal motilitet och bör inte användas förrän läkaren är säker på att tarmfunktionen är normal.

Endokrina systemet

Opioider som 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.

Opioidbrukssyndrom (missbruk och beroende)

Tolerans och fysiskt och/eller psykologiskt beroende kan utvecklas vid upprepad administrering av opioider som oxikodon.

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

Oxycodone Accord är endast avsett för oral användning. Innehållet i kapseln kan utlösa svåra och eventuellt dödliga händelser vid missbruk som involverar parenteral venös injektion.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel:

Samtidig användning av opioider och sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och död på grund av additiv CNS-depressiv effekt. Dos och behandlingstid för samtidig användning ska begränsas (se avsnitt 4.4). CNS-depressiva aktiva substanser är exempelvis sedativa (inklusive bensodiazepiner), hypnotika, fentiaziner, neuroleptika, antidepressiva, antihistaminer, antiemetika eller andra opioider.

Alkohol kan förstärka de farmakodynamiska effekterna av Oxycodone Accord; samtidig användning ska undvikas.

Samtidig administrering av oxikodon och serotonerga medel, såsom selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) eller serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI), kan orsaka serotoninintoxicitet. Symtomen 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.

Läkemedel med antikolinerg effekt (t.ex. tricykliska antidepressiva, antihistaminer, antiemetika, psykofarmaka, muskelavslappande medel, antiparkinsonläkemedel) kan förstärka de antikolinerga biverkningarna av oxikodon, som förstoppning, muntorrhet eller miktionsstörningar.

Oxikodon ska användas med försiktighet till patienter som samtidigt får MAO-hämmare eller som fått MAO-hämmare under de senaste två veckorna (se avsnitt 4.4).

En kliniskt relevant minskning eller ökning av INR (International Normalised Ratio) har observerats i enskilda fall vid samtidig användning av oxikodon och kumarinantikoagulantia.

Oxikodon metaboliseras huvudsakligen av CYP3A4, med bidrag av CYP2D6. Aktiviteterna i dessa metabola vägar kan hämmas eller induceras av olika läkemedel eller en viss kost. Dessa interaktioner förklaras i detalj nedan.

CYP3A4-hämmare, såsom makrolidantibiotika (t.ex. klaritromycin, erytromycin, och telitromycin), azolantimykotikum (t.ex. ketokonazol, vorikonazol, itraconazol eller posakonazol), proteashämmare (t.ex. boceprevir, ritonavir, indinavir, nelfinavir eller sakvinavir), cimetidin och grapefruktjuice kan leda till minskad clearance av oxikodon vilket skulle kunna leda till en ökning av plasmakoncentrationen av oxikodon. Därför kan en oxikodondosen behöva justeras.

Några specifika exempel på hämning av enzymet CYP3A4 presenteras nedan:

- Itraconazol, en potent CYP3A4-hämmare: vid 200 mg oral dos i fem dagar ökade AUC för oralt oxikodon. I genomsnitt var AUC ungefär 2,4 gånger högre (intervallet 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: 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, såsom rifampicin, karbamazepin, fenytoin och johannesört kan inducera metabolismen av oxikodon och orsaka ökad clearance av läkemedlet vilket leder till en minskning av oxikodons plasmakoncentration. Oxikodondosen kan behöva justeras.

Några specifika exempel på induktion av enzymet CYP3A4 presenteras nedan:

- 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-aktivitet, såsom paroxetin eller kinidin, kan orsaka minskad clearance av oxikodon vilket kan leda till en ökad plasmakoncentration av oxikodon.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Användning av detta läkemedel ska i möjligaste mån undvikas till patienter som är gravida eller ammar.

Graviditet

Det finns endast begränsad mängd data från användning av oxikodon hos gravida kvinnor. Oxikodon passerar placenta. Nyfödda barn till mödrar som har fått opioider under de senaste 3 till 4 veckorna före förlossning bör kontrolleras med avseende på andningsdepression. Abstinenssymtom kan förekomma hos det nyfödda barnet om modern behandlas med oxikodon.

Amning

Oxikodon kan utsöndras i bröstmjolk och kan framkalla sederig och andningsdepression hos det ammade barnet. Oxikodon ska inte användas av ammande mödrar.

Fertilitet

Inga humandata om oxikodons effekt på fertilitet finns tillgängliga. Studier på råttor har inte visat någon effekt på fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Oxikodon kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Detta är särskilt sannolikt vid insättning av behandling med oxikodon, efter dosökning eller byte av läkemedel och om oxikodon kombineras med andra CNS-depressiva läkemedel.

Patienter som är stabila på en särskild dosering behöver inte nödvändigtvis begränsas. Läkaren ska således besluta om patienten får framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

På grund av dess farmakologiska egenskaper kan oxikodon ge andningsdepression, mios, bronkospasm och spasmer i den glatta muskulaturen och kan dämpa hostreflexen.

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

Andningsdepression är den allvarligaste negativa reaktionen av en överdosering av opioider och uppkommer vanligtvis hos äldre eller försvagade patienter.

Följande frekvenser utgör grunden för bedömningen av biverkningar:

Mycket vanliga: $\geq 1/10$

Vanliga: $\geq 1/100$ till $< 1/10$

Mindre vanliga: $\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$

Sällsynta: $\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$

Mycket sällsynta: $\geq 1/10\ 000$

Ingen känd frekvens: (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Infektioner och infestationer

Sällsynta: herpes simplex

Immunsystemet:

Mindre vanliga: allergiska reaktioner

Ingen känd frekvens: anafylaktisk reaktioner, anafylaktoid reaktioner

Metabolism och nutrition

Vanliga:	minskad aptit ända till aptitförlust
Mindre vanliga:	uttorkning
Sällsynta:	ökad aptit

Psykiatriska tillstånd

Vanliga:	ångest, förvirring, depression, nedsatta aktivitet, rastlöshet, psykomotorisk hyperaktivitet, nervositet, sömnlöshet, störning i tankeförloppet
Mindre vanliga:	agitation, påverkad labilitet, eufori, förändrad perception såsom hallucinationer, derealisation, minskad libido, läkemedelsberoende (se avsnitt 4.4).
Ingen känd frekvens:	aggression

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga:	somnolens, sederig, yrsel, huvudvärk
Vanliga:	tremor, letargi
Mindre vanliga:	amnesi, konvulsioner (särskilt hos personer med epilepsi eller predisposition för anfall), nedsatt koncentrationsförmåga, migrän, hypertoni, ofrivilliga muskelkontraktioner, hypoestesi, talstörningar, synkope, parestesi, dysgeusi
Ingen känd frekvens:	hyperalgesi

Ögon

Mindre vanliga:	synnedsättning, mios
-----------------	----------------------

Öron och balansorgan

Mindre vanliga:	hörselnedsättning, vertigo
-----------------	----------------------------

Hjärtat

Mindre vanliga:	takykardi, palpitationer (i samband med utsättningssymtom)
-----------------	--

Blodkärl

Mindre vanliga:	vasodilatation
Sällsynta:	hypotoni, ortostatisk hypotoni

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

Vanliga:	dyspné, bronkospasm
Mindre vanliga:	andningsdepression, dysfoni, hosta
Ingen känd frekvens:	centralt sömnapné syndrom

Magtarmkanalen

Mycket vanliga:	förstoppning, kräkningar, illamående
Vanliga:	buksmärtor, diarré, muntorrhet, hicka, dyspepsi
Mindre vanliga:	munsår, stomatit, dysfagi, flatulens, eruktation, ileus
Sällsynta:	melen, tandproblem, tandkötsblödning
Ingen känd frekvens:	karies

Lever och gallvägar

Mindre vanliga:	förhöjda leverenzymmer
Ingen känd frekvens:	kolestas, gallkolik, dysfunktion i Oddis sfinkter

Hud och subkutan vävnad

Mycket vanliga:	pruritus
Vanliga:	hudreaktion/utslag, hyperhidros

Mindre vanliga: torr hud
Sällsynta: urtikaria

Njurar och urinvägar

Vanliga: dysuri, trängande behov att kasta vatten
Mindre vanliga: urinretention

Reproduktionsorgan och bröstkörtel Mindre vanliga: erektil dysfunktion,
hypogonadism
Ingen känd frekvens: amenorré

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga: asteni, trötthet
Mindre vanliga: frossa, utsättningssymtom, smärta (t.ex. bröstsmärta), sjukdomskänsla, ödem, perifert ödem, läkemedelstolerans, törst.
Sällsynta: viktökning, viktnedgång
Ingen känd frekvens: neonatalt utsättningssymtom

Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer

Mindre vanliga: skador på grund av olyckor

Läkemedelsberoende

Upprepad användning av Oxycodone Accord 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).

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 via

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom vid intoxikation

Akut överdosering med oxikodon kan yttra sig som andningsdepression, dåsighet som utvecklas till stupor eller koma, svag muskeltonus, mios, bradykardi, hypotoni, lungödem och dödsfall.

Toxisk leukoencefalopati har observerats vid överdosering av oxikodon.

Behandling av intoxikation

Öppna luftvägar måste bibehållas. Rena opioidantagonister som naloxon är specifika antidoter mot symtom på opioidöverdosering. Andra stödjande åtgärder ska sättas in vid behov.

Opioidantagonister: Naloxon (t.ex. 0,4 till 2 mg intravenöst). Administrering ska upprepas med 2-3 minuters intervall vid behov eller genom infusion med 2 mg i 500 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) eller 50 mg/ml (5 %) glukos (0,004 mg/ml naloxon). Infusionen bör fortgå i en takt som motsvarar den tidigare administrerade bolusdosen samt i enlighet med patientens svar.

Andra stödjande åtgärder: Mekanisk ventilation, syrgas, vasopressorer och vätskeinfusioner vid

behandling av cirkulatorisk chock efter överdosering. Hjärtstillestånd eller arytmier kan kräva hjärtmassage eller defibrillering. Vätske- och elektrolytmetabolismen ska upprätthållas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Analgetika, Naturliga opiumalkaloider
ATC-kod: N02AA05

Oxikodon visar affinitet till kappa-, my- och deltaopioidreceptorer i hjärnan, ryggmärgen och perifera organ. 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.

Pediatrisk population

Totalt sett visar de data som erhållits från 9 kliniska, farmakodynamiska och farmakokinetiska studier med oralt oxikodon omfattar totalt 629 spädbarn och barn (i åldern 2 månader till 17 år) att oralt oxikodon tolereras väl hos pediatrika patienter med endast mindre biverkningar som i huvudsak påverka mag-tarmkanalen och nervsystemet. De positiva säkerhetsdata som erhållits med oralt oxikodon bekräftas av 9 studier utförda med bukal, intramuskulär och intravenös administrering av oxikodon till totalt 1 860 spädbarn och barn som också endast upplevde lätta biverkningar som var jämförbara med de som observerats med användningen av oralt oxikodon.

Den dos av oxikodon som administrerades parenteralt till spädbarn och barn i kliniska studier var i intervallet 0,025 mg/kg till 0,1 mg/kg, av vilken 0,1 mg/kg var den vanligaste dosen följt av 0,05 mg/kg. Dosen av i.v. oxikodon var i intervallet 0,025 mg/kg till 0,1 mg/kg, av vilken 0,1 mg/kg var den vanligaste dosen följt av 0,05 mg/kg. Dosen av i.m. oxikodon var i intervallet 0,02 mg/kg till 0,1 mg/kg. Dosen av oralt administrerat oxikodon var i intervallet 0,1 mg/kg (startdos) till 1,24 mg/kg/dag. Dosen bukal administrerat oxikodon var 0,1 mg/kg.

Totalt sett tycks biverkningarna i dessa studier av oxikodon hos spädbarn och barn överensstämma med den kända säkerhetsprofilen för oxikodon som använts i flera kliniska studier utförda på vuxna. Inga nya eller oväntade säkerhetssignaler identifierades i dessa studier. Alla rapporterade biverkningar överensstämde med den kända säkerhetsprofilen för oxikodon samt för andra jämförbara starka opioider. Oxycodone Accord rekommenderas dock inte till barn under 12 år på grund av otillräckliga data om säkerhet och effekt.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Den absoluta tillgängligheten för oxikodon är 42-87 % efter oral administrering jämfört med parenteral administrering; maximal plasmakoncentration nås efter 1 till 1,5 timmar.

Distribution

Distributionsvolymen för oxikodon vid steady state är 2,6 l/kg och plasmaproteinbindningen är 38-45 %.

Metabolism

Oxikodon metaboliseras till noroxikodon (CYP3A4) och oximorfon (CYP2D6) samt till flera glukuronidkonjugat, i tarmarna och levern via cytokromsystemet P450. Dessa metaboliter bidrar inte i någon relevant omfattning till den totala farmakodynamiska effekten.

Eliminering

Elimineringshalveringstiden i plasma är 4 till 6 timmar. Oxikodon och dess metaboliter utsöndras både i urin och i feces. Oxikodon passerar även placenta och kan detekteras i bröstmjölks.

Linjäritet/icke-linjäritet

Ökningen av plasmakoncentration är linjär i dosintervallet 5 till 20 mg efter administrering av kapselberedningen av oxikodonhydroklorid.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Reproduktions- och utvecklingstoxicitet

Oxikodon hade ingen effekt på fertilitet eller tidig embryonal utveckling hos han- och honråtta vid doser så höga som 8 mg/kg/dag. Oxikodon framkallade inte heller någon missbildning hos råttor vid doser så höga som 8 mg/kg/dag eller hos kanin vid doser så höga som 125 mg/kg/dag. Dosrelaterade ökningsvariationer (ökad förekomst av extra [27] presakrala kotor och extra revben) observerades hos kanin när data för individuella foster analyserades. När samma data analyserades med kullar i motsats till individuella foster sågs ingen dosrelaterad ökning av utvecklingsvariationer även om incidensen av extra kotor fortfarande var signifikant högre hos gruppen som fick 125 mg/dag jämfört med kontrollgruppen. Eftersom denna dosnivå var associerad med svåra farmatoxiska effekter hos dräktiga djur kan fynden hos foster vara en sekundär konsekvens till svår maternell toxicitet. I en prenatal och postnatal utvecklingsstudie på råttor var parametrarna maternell kroppsvikt och födointag reducerade för doser ≥ 2 mg/kg/dag jämfört med kontrollgruppen. Kroppsvikterna var lägre i F1-generationen från maternella råttor i doseringsgruppen som fick 6 mg/kg/dag. Inga effekter sågs på fysiska, reflexologiska eller sensoriska utvecklingsparametrar eller på beteende- och reproduktionsindex hos F1-ungar (NOEL för F1-ungar var 2 mg/kg/dag baserat på kroppsvikteffekter som sågs vid 6 mg/kg/dag). Inga effekter sågs på F2-generation vid någon dos i studien.

Gentoxicitet

Resultaten av *in vitro*- och *in vivo*-studier tyder på att den gentoxiska risken av oxikodon för människa är minimal eller saknas vid de systemiska koncentrationer av oxikodon som uppnås terapeutiskt. Oxikodon var inte gentoxiskt i en bakteriell mutagenicitetsanalys eller i en mikrokärnanalys *in vivo* på mus. Oxikodon gav ett positivt svar i en lymfomanalys *in vitro* på mus vid metabol aktivering av S9 i råttlever vid dosnivåer över 25 µg/ml. Två analyser av kromosomavvikelser *in vitro* med humana lymfocyter utfördes. I den första analysen var oxikodon negativt utan metabol aktivering men var positivt med metabol aktivering av S9 vid 24 timmar efter exponering men inte efter 48 timmar. I den andra analysen visade inte oxikodon någon klastogenicitet vare sig med eller utan metabol aktivering vid någon koncentration eller tidpunkt.

Karcinogenicitet

Karcinogenicitet utvärderades i en 2-årig oral tvångsmatningsstudie utförd på Sprague-Dawley-råttor. Oxikodon ökade inte incidensen av tumörer i han- och honråttor vid doser upp till 6 mg/kg/dag. Doserna var begränsade till opioidrelaterade farmakologiska effekter av oxikodon.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

Cellulosa, mikrokristallin
Magnesiumstearat

Kapselhölje:

Gelatin

Titandioxid (E 171)

Gul järnoxid (E 172)

Röd järnoxid (E 172)

Indigokarmin (E 132)

Tryckfärg kapsel

Shellack

Propylenglykol (E 1520)

Svart järnoxid (E 172)

Kaliumhydroxid (E 525)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kapslarna är förpackade i blisterförpackningar (PVC/PVDC-Alu) och därefter placerade i kartonger. I varje kartong finns:

5 mg: 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98 och 100 hårda kapslar

10 mg: 20, 28, 30, 50, 56, 98 och 100 hårda kapslar

20 mg: 20, 28, 30, 50, 56, 98 och 100 hårda kapslar

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200

3526KV Utrecht,

Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5 mg: 62491

10 mg: 62492

20 mg: 62493

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2023-10-11

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-04-22