

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Oxycodone Depot Orion 5 mg depottabletter
Oxycodone Depot Orion 10 mg depottabletter
Oxycodone Depot Orion 15 mg depottabletter
Oxycodone Depot Orion 20 mg depottabletter
Oxycodone Depot Orion 30 mg depottabletter
Oxycodone Depot Orion 40 mg depottabletter
Oxycodone Depot Orion 60 mg depottabletter
Oxycodone Depot Orion 80 mg depottabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Oxycodone Depot Orion 5 mg depottabletter

Varje depottablett innehåller 5 mg oxikodonhydroklorid motsvarande 4,5 mg oxikodon.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje depottablett innehåller maximalt 64 mg laktos (som monohydrat).

Oxycodone Depot Orion 10 mg depottabletter

Varje depottablett innehåller 10 mg oxikodonhydroklorid motsvarande 9 mg oxikodon.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje depottablett innehåller maximalt 56 mg laktos (som monohydrat).

Oxycodone Depot Orion 15 mg depottabletter

Varje depottablett innehåller 15 mg oxikodonhydroklorid motsvarande 13,5 mg oxikodon.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje depottablett innehåller maximalt 51 mg laktos (som monohydrat).

Oxycodone Depot Orion 20 mg depottabletter

Varje depottablett innehåller 20 mg oxikodonhydroklorid motsvarande 17,9 mg oxikodon.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje depottablett innehåller maximalt 46 mg laktos (som monohydrat).

Oxycodone Depot Orion 30 mg depottabletter

Varje depottablett innehåller 30 mg oxikodonhydroklorid motsvarande 26,9 mg oxikodon.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje depottablett innehåller maximalt 36 mg laktos (som monohydrat).

Oxycodone Depot Orion 40 mg depottabletter

Varje depottablett innehåller 40 mg oxikodonhydroklorid motsvarande 35,9 mg oxikodon.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje depottablett innehåller maximalt 25 mg laktos (som monohydrat).

Oxycodone Depot Orion 60 mg depottabletter

Varje depottablett innehåller 60 mg oxikodonhydroklorid motsvarande 53,8 mg oxikodon.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje depottablett innehåller maximalt 86 mg laktos (som monohydrat).

Oxycodone Depot Orion 80 mg depottabletter

Varje depottablett innehåller 80 mg oxikodonhydroklorid motsvarande 71,7 mg oxikodon.

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje depottablett innehåller maximalt 60 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depottablett

Oxycodone Depot Orion 5 mg depottabletter:

Ljusblå, runda bikonvexa, depottabletter med en diameter av 6,9–7,3 mm och en höjd på 3,2–3,9 mm.

Oxycodone Depot Orion 10 mg depottabletter:

Vita, runda bikonvexa, depottabletter med en diameter av 6,9–7,3 mm och en höjd på 3,2–3,9 mm.

Oxycodone Depot Orion 15 mg depottabletter:

Grå, runda bikonvexa, depottabletter med en diameter av 6,9–7,3 mm och en höjd på 3,2–3,9 mm.

Oxycodone Depot Orion 20 mg depottabletter

Ljust rosa, runda bikonvexa, depottabletter med en diameter av 6,9–7,3 mm och en höjd på 3,2–3,9 mm.

Oxycodone Depot Orion 30 mg depottabletter

Bruna, runda bikonvexa, depottabletter med en diameter av 6,9–7,3 mm och en höjd på 3,2–3,9 mm.

Oxycodone Depot Orion 40 mg depottabletter:

Ljust orange till ockra, runda bikonvexa, depottabletter med en diameter av 6,9–7,3 mm och en höjd på 3,2–3,9 mm.

Oxycodone Depot Orion 60 mg depottabletter:

Rosa-röda, runda bikonvexa, depottabletter med en diameter av 8,6–9,0 mm och en höjd på 4,6–5,3 mm.

Oxycodone Depot Orion 80 mg depottabletter:

Gröna, runda bikonvexa, depottabletter med en diameter av 8,6–9,0 mm och en höjd på 5,0–5,6 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Oxycodone Depot Orion depottabletter är indicerat för vuxna och ungdomar (från 12 till 18 år) för behandling av svår smärta där endast opioidanalgetika ger tillräcklig effekt.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Dosen ska anpassas efter smärtans intensitet och patientens individuella känslighet. Korrekt dos för den enskilda patienten är den lägsta dosen som tillräckligt kontrollerar smärtan utan eller med tolererbara biverkningar. Följande generellt rekommenderade dosering gäller:

Vuxna och ungdomar (från 12 till 18 år)

Om en depotformulering krävs som initial behandling för patienter som inte tidigare behandlats med opioider, är den vanliga startdosen 10 mg oxikodonhydroklorid per dos med 12 timmars intervall. Vissa patienter kan ha fördel av en startdos på 5 mg oxikodonhydroklorid för att minimera incidensen av biverkningar.

Patienter som redan får opioider kan beroende på tidigare erfarenheter börja med högre dos av Oxycodone Depot Orion.

För doser som inte är möjliga/praktiska med denna styrka finns andra styrkor av detta läkemedel tillgängliga.

Enligt välkontrollerade kliniska studier motsvarar 10–13 mg oxikodonhydroklorid ungefär 20 mg morfinsulfat, båda i depotformuleringar.

På grund av individuella skillnader i känslighet för olika opioider rekommenderas patienter att starta försiktigt med Oxycodone Depot Orion depottabletter efter konvertering från andra opioider, med 50–75 % av den beräknade oxikodondosen.

Vissa patienter som intar Oxycodone Depot Orion depottabletter enligt ett fast schema behöver snabbverkande analgetika som behovsmedicinering vid genombrottssmärta. Oxycodone Depot Orion depottabletter är inte indicerad för behandling av akut smärta och/eller genombrottssmärta. En engångsdos av behovsmedicinering bör uppgå till 1/6 av den dagliga, ekvianalgetiska dosen av Oxycodone Depot Orion depottabletter. Om en opioidformulering med omedelbar frisättning används som behovsmedicinering utöver förlängd frisättning, kan behovet av behovsmedicinering mer än två gånger per dag vara en indikation på att dosen med förlängd frisättning kräver upptitrering. Dosen bör inte justeras oftare än en gång varje 1–2 dagar tills en stabil, två gånger dagligen, administrering har uppnåtts.

Efter en dosökning från 10 mg till 20 mg var 12:e timme bör dosjusteringar göras i steg om ungefär en tredjedel av den dagliga dosen. Målet är en patientspecifik dosering, administrerad två gånger dagligen, vilken tillåter adekvat smärtlindring med tolererbara biverkningar och så låg behovsmedicinering som möjligt så länge som smärtlindring är nödvändig.

En jämn fördelning av doserna (samma dos morgon och kväll) enligt ett fast schema (var 12:e timme) är lämpligt för majoriteten av patienter. För vissa patienter kan det vara fördelaktigt att med en ojämn fördelning av doserna. Vid behandling av smärta vid icke-maligna tillstånd är generellt en daglig dos på 40 mg tillräckligt; men högre dosering kan bli nödvändig. Patienter med cancerrelaterad smärta kan behöva doser på 80 till 120 mg, vilka i individuella fall kan ökas upp till 400 mg. Om ännu högre doser krävs, bör dosen beslutas individuellt genom att balansera effekt mot tolerans och risken för biverkningar.

Äldre

Försiktighet ska iakttas vid oxikodonbehandling av äldre patienter. Oxikodonets plasmakoncentration förefaller högre hos äldre personer jämfört med yngre. Den lägsta dosen bör ges med noggrann titrering till smärtkontroll.

Riskpatienter

Riskpatienter, t.ex. patienter med låg kroppsvikt eller långsam metabolism av läkemedel, bör initialt erhålla halva den rekommenderade vuxendosen om de är tidigare obehandlade med opioider. Därför kan den lägsta rekommenderade dosen, dvs. 10 mg, vara olämplig som startdos. Dostitrering bör utföras i enlighet med den individuella kliniska situationen.

Nedsatt njurfunktion

Plasmakoncentrationen av oxikodon är högre hos patienter med nedsatt njurfunktion jämfört med patienter med normal njurfunktion.

Den rekommenderade vuxna startdosen bör minskas med 50 % (t.ex. en total daglig dos på 10 mg oralt hos opioidnaiva patienter), och varje patient ska titreras till adekvat smärtkontroll enligt deras kliniska situation (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Plasmakoncentrationen av oxikodon är högre hos patienter med nedsatt leverfunktion jämfört med patienter med normal leverfunktion.

Den rekommenderade vuxna startdosen bör minskas med 50 % (t.ex. en total daglig dos på 10 mg oralt till opioidnaiva patienter), och varje patient ska titreras till adekvat smärtkontroll enligt deras kliniska situation (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Pediatrisk population

Opioider får endast användas för hantering av svår smärta hos barn efter noggrann bedömning av nytta och risk.

Barn och ungdomar under 12 år

Säkerhet och effekt för oxikodon för barn under 12 år har ännu inte fastställts. Nuvarande tillgängliga data finns beskrivna i avsnitt 4.8, men inga rekommendationer avseende dosering kan ges.

Administreringsätt

Oral användning.

Depottabletterna ska intas med tillräcklig mängd vätska tillsammans med eller utan mat från måltid. Oxycodone Depot Orion depottabletter måste sväljas hela, inte tuggas, delas eller krossas. Att tugga, ta delade eller krossade Oxycodone Depot Orion depottabletter kan leda till en snabb frisättning och absorption av en potentiellt dödlig dos av oxikodon.

Oxycodone Depot Orion depottabletter bör inte tas tillsammans med alkoholhaltiga drycker.

Behandlingsmål och utsättning av behandlingen

Innan behandling med Oxycodone Depot Orion 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).

Behandlingstid

Oxikodon ska inte användas längre än nödvändigt. Se avsnitt 4.4 ”Varningar och försiktighet” angående behovet av noggrann övervakning för utveckling av beroende och missbruk.

4.3 Kontraindikationer

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- i varje situation där opioider kontraindiceras
- allvarlig kronisk obstruktiv lungsjukdom

- cor pulmonale
- svår bronkialastma
- paralytisk ileus
- allvarlig andningsdepression med hypoxi och/eller höjd koldioxidhalt i blodet (hyperkapni)
- akut buk, fördröjd ventrikeltömning.

4.4 Varningar och försiktighet

Den huvudsakliga risken med överdrivet opioidintag är andningsdepression. Oxikodon bör användas med särskild försiktighet när det gäller försvagade patienter, patienter med kraftigt nedsatt lung-, njur- eller leverfunktion, sömnapné, toxisk psykos, myxödem, hypotyreos, prostataförstoring, binjurebarksinsufficiens (Addisons sjukdom), alkoholism, *delirium tremens*, sjukdomar i gallgången, pankreatit, inflammatoriska tarmsjukdomar, förstoppning, hypotoni, hypovolemi, skallskador (på grund av ökad risk för intrakraniellt tryck) och patienter som behandlas med MAO-hämmare, bensodiazepiner eller andra CNS-depressiva medel (inklusive alkohol) eller har behandlats med MAO-hämmare under de senaste två veckorna (se avsnitt 4.5). Dosen kan behöva reduceras.

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. Opioider kan också orsaka försämring av redan existerande sömnapné (se avsnitt 4.8).

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.

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 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).

Kirurgiska behandlingar

Oxycodone Depot Orion depottabletter rekommenderas inte för preoperativ användning eller postoperativt inom de första 12–24 timmarna. Beroende på typen av operation och dess omfattning, vilken anestesimetod som har valts, annan samtidig medicinering och den enskilda patientens tillstånd, beror den exakta tidpunkten för när den postoperativa behandlingen med Oxycodone Depot Orion depottabletter kan påbörjas på en noggrann risk/nytta-bedömning för varje enskild patient.

Som med alla opioidpreparat, bör oxikodonprodukter 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. Skulle tarmvred misstänkas under användning av Oxycodone Depot Orion, ska behandlingen omedelbart upphöra.

Hostreflex

Medicinen kan hämma hostreflexen.

Abstinens

Liksom alla opioider kan långvarig användning av oxikodon skapa beroende. 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, oro, krampor och sömnlöshet.

Plötsligt avbrott i behandlingen kan inom 24 timmar ge upphov till följande abstinenssymtom: rastlöshet, tårflöde, rinnande näsa, svettning och orolig sömn. Dessa symtom kan förstärkas under de tre påföljande dagarna.

Tolerans

Som för alla opioider kan patienten utveckla tolerans mot läkemedlet under långvarig administrering av Oxycodone Depot Orion och kräva högre doser för att upprätthålla den önskade analgetiska effekten.

Hyperalgesi

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

Endokrina effekter

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.

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.

Oxikodon ska inte användas vid idiopatiska eller psykopatologiska smärttillstånd.

Opioidbrukssyndrom (missbruk och beroende)

Tolerans och fysiskt och/eller psykologiskt beroende kan utvecklas vid upprepad administrering av opioider som oxikodon. Upprepad användning av Oxycodone Depot Orion kan leda till opioidberoende. En högre dos och mer långvarig behandling kan öka risken för att utveckla opioidbrukssyndrom. Missbruk eller avsiktlig felanvändning av Oxycodone Depot Orion kan resultera i överdos och/eller dödsfall. Risken för att utveckla opioidberoende är förhöjd hos patienter med en personlig anamnes eller en 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 Depot Orion 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 innefattar en genomgång av opioider och psykoaktiva läkemedel (såsom bensodiazepiner) som används samtidigt. Hos patienter med tecken och symtom på opioidberoende ska konsultation med en beroendespecialist övervägas.

Missbruk

Missbruk av orala doseringsformer vid parenteral administration kan förväntas resultera i allvarliga biverkningar som kan vara livshotande (se avsnitt 4.9).

Sväljning av depottabletter

Oxycodone Depot Orion depottabletter ska sväljas hela. De får inte tuggas, delas eller krossas. Tuggade, delade eller krossade tabletter leder till snabb frisättning av oxikodon, vilket kan förorsaka resorption av livshotande mängd (se avsnitt 4.9).

Alkohol

Samtidig användning av alkohol och oxikodon kan öka biverkningarna av Oxycodone Depot Orion depottabletter; samtidig användning ska därför undvikas.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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). 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 ska undvikas.

Samtidig användning av oxikodon och antikolinergika (t.ex. tricycliska antidepressiva, neuroleptika, antihistaminer, antiemetika, antipsykotika, muskelavslappande medel, antiparkinsonläkemedel) kan förstärka de antikolinerga biverkningarna av oxikodon (som förstoppning, muntorrhet eller miktionsstörningar).

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.

MAO-hämmare är kända för att interagera med narkotisk smärtlindring, vilket skapar CNS-excitation eller depression med hyperton eller hypoton kris (se avsnitt 4.4). Oxikodon bör användas med försiktighet hos patienter som fått MAO-hämmare eller som fått MAO-hämmare de senaste två veckorna (se avsnitt 4.4).

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 inhibitorer som makrolidantibiotika (t.ex. klaritromycin, erytromycin och telitromycin) azolbaserade antisvampmedel (t.ex. ketokonazol, vorikonazol, itraconazol och posakonazol) proteashämmare (t.ex. boceprevir, ritonavir, indinavir, nelfinavir och saquinavir), cimetidin och grapefruktjuice kan ge en minskad clearance av oxikodon som kan leda till ökade plasmakoncentration av oxikodon. Därför kan en minskning av oxikodondosen vara lämplig och retitrering nödvändig.

Några specifika exempel ges nedan.

- Itrakonazol, en potent CYP3A4 inhibitor som gavs 200 mg oralt i 5 dagar ökade AUC av oxikodon. I genomsnitt var AUC 2,4 gånger högre (range 1,5–3,4).
- Vorikonazol, en CYP3A4 inhibitor som gavs oralt i en dos av 200 mg gånger två i fyra dagar (400 mg gavs de första två doserna) ökade AUC av oxikodon. I genomsnitt var AUC 3,6 gånger högre (range 2,7–5,6).
- Telitromycin, en CYP3A4 inhibitor som gavs oralt i en dos av 800 mg i fyra dagar ökade AUC av oxikodon. I genomsnitt var AUC 1,8 gånger högre (range 1,3–2,3).
- Grapefruktjuice, en CYP3A4 inhibitor som gavs oralt i en dos av 200 ml 3 gånger dagligen i fem dagar ökade AUC av oxikodon. I genomsnitt var AUC 1,7 gånger högre (range 1,1–2,1).

CYP3A4 inducerare som rifampicin, karbamazepin, fenytoin och Johannesört kan inducera metabolismen av oxikodon och orsaka en ökad clearance av oxikodon som därigenom kan ge en minskning av plasmanivåerna av oxikodon. Därför bör försiktighet iaktas och ytterligare titrering kan behövas för att uppnå smärtkontroll.

Några specifika exempel ges nedan.

- Johannesört, en CYP3A4 inducerare given i en dos av 300 mg i 15 dagar reducerade AUC för oralt oxikodon. I genomsnitt var AUC ca 50 % lägre (range 37–57 %).
- Rifampicin, en CYP3A4 inducerare given i en dos av 600 mg en gång dagligen i 7 dagar reducerade AUC för oralt oxikodon. I genomsnitt var AUC ca 86 % lägre.

Läkemedel som hämmar CYP2D6-aktivitet, såsom paroxetin, fluoxetin och kinidin, kan orsaka minskat clearance 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.

Kliniskt relevanta förändringar i International Normalized Ratio (INR) i båda riktningar har observerats i individer om kumarin-antikoagulation kombineras med oxikodon.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Användning av detta läkemedel bör undvikas till det yttersta hos gravida eller ammande patienter.

Graviditet

Det finns begränsade data av användning av oxikodon hos gravida kvinnor. Under graviditet bör oxikodon endast ges på strikt indikation och sedan moderns behov vägts mot riskerna för barnet.

Nyfödda barn till mödrar som har fått opioider under de senaste 3–4 veckorna före partus bör följas avseende andningsdepression. Långvarig användning av oxikodon under graviditet kan resultera i neonatalt opioidabstinenssyndrom.

Oxikodon passerar placenta. Djurstudier med oxikodon har inte visat några teratogena eller embryotoxiska effekter. Oxycodone Depot Orion ska endast användas under graviditet om nyttan uppväger de möjliga riskerna för fostret/det nyfödda barnet.

Amning

Oxikodon passerar över i bröstmjölk och kan framkalla andningsdepression hos det nyfödda barnet. Koncentrationsförhållandet mellan mjölk och plasma var 3,4:1. Oxycodone Depot Orion bör därför inte användas under amning.

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

Behandling med Oxycodone Depot Orion kan försämra reaktionsförmågan. Sedermera är en vanlig biverkning. För opioider gäller allmänt att reaktionsförmågan försämras, i synnerhet i början av behandlingen och vid ökning av dosen och följaktligen också förmågan att köra och använda maskiner. Detta bör beaktas då skärpt uppmärksamhet krävs, t.ex. vid bilkörning och handhavande av maskiner.

4.8 Biverkningar

De vanligaste biverkningarna är obstipation och illamående som båda uppträder hos 25–30 % av patienterna i samband med oral administration. Om illamående eller kräkningar blir besvärande, kan Oxycodone Depot Orion kombineras med antiemetika. Som med andra starka opioider kan förstoppning förekomma och bör behandlas på lämpligt sätt med laxermedel. Om de opioidrelaterade biverkningarna fortsätter, bör de utredas med avseende på alternativa orsaker.

Med undantag för förstoppning tenderar biverkningarna från rena opioidagonister att minska vid fortsatt behandling. Den allvarligaste negativa reaktionen är, liksom med andra opioider, andningsdepression (se även avsnitt 4.9) och uppkommer vanligtvis hos äldre, svaga och opioidintoleranta patienter.

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

Följande frekvenser utgör grunden för bedömningen av biverkningar:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\,000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Följande biverkningar kan förekomma:

Organ-systemklass	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)	Mycket sällsynta ($< 1/10\,000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Blodet och lymf-systemet				Lymf-adenopati		
Immun-systemet			Över-känslighet			Anafylaktisk reaktion, anafylaktoid reaktion
Endokrina systemet			Syndrom på otillräcklig utsöndring av antidiuretiskt hormon, ökad ADH-frisättning			

Organ-systemklass	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Metabolism och nutrition		Anorexia, minskad aptit	Dehydrering			
Psykiatriska tillstånd		Olika psykologiska biverkningar inklusive humörförändringar (t.ex. ångest, depression), förändringar i aktivitet (oftast hämning ibland associerat med letargi, emellanåt ökad nervositet och sömnlöshet) och förändringar i kognitiv prestationsförmåga (onormalt tänkande, förvirring, isolerade fall av talstörning)	Förändringar i perception såsom depersonalisation, hallucinationer, smaksinnesförändringar, synstörningar, hyperakusi, eufori, dysfori, agitation, minskad libido, läkemedelsberoende (se avsnitt 4.4)			Aggression
Centrala och perifera nervsystemet	Somnolens, yrsel, huvudvärk	Letargi, tremor	Både ökad och minskad muskeltonus, amnesi, konvulsioner, hypertoni, ofrivilliga muskelkontraktioner, talstörningar, hypaestesi, talstörningar, synkope, parestesi, dysgeusi, koordinationsstörningar	Krampanfall, särskilt hos patienter med epilepsi eller patienter med tendenser för konvulsioner, muskelspasmer		Hyperalgesi
Ögon			Lakrimationsstörning, synstörning, mios			

Organ-systemklass	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Öron och balansorgan			Vertigo, tinnitus			
Hjärtat			Supraventrikulär takykardi, palpitationer vid utsättning			
Blodkär			Vasodilation	Hypotension, ortostatisk hypotension		
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		Dyspné, bronkospasm	Andningsdepression, ökat hostande, faryngit, rinit, röständring			Centralt sömnapné-syndrom
Magtarmkanalen	Förstoppning, illamående, kräkningar	Muntorrhet, sällsynt följd av törst och sväljsvårigheter; gastro-intestinala störningar såsom buksmärta; diarré; dyspepsi	Oral ulcer, gingivit, stomatit, flatulens, eruktation, dysfagi, ileus	Blödning i tandköttet, ökad aptit, mörk avföring, missfärgning av tänder och tandskada		Karies, tandproblem
Lever och gallvägar			Ökning av leverenzym, ureteral spasm			Kolestas, gallvägskolik, dysfunktion i Oddis sfinkter
Hud och subkutan vävnad	Pruritus	Hudutslag inklusive utslag, i sällsynta fall ökad fotokänslighet, i isolerade fall urtikaria eller exfoliativ dermatit	Torr hud	<i>Herpes simplex</i> , urtikaria		
Njurar och urinvägar		Miktionsstörningar (urinretention, trängningar)	Urinretention			
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Erektildysfunktion, impotens, hypogonadism			Amenorré

Organ-systemklass	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)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället		Asteni, trötthet	Oavsiktliga skador; smärta (t.ex. bröstsmärta); ödem; migrän; psykiskt beroende med abstinenssyndrom; allergiska reaktioner, rysningar, törst	Vikt-förändring (ökning/minskning), cellulit		Neonatalt abstinenssyndrom

Beskrivning av valda biverkningar

Läkemedelsberoende

Upprepad användning av Oxycodone Depot Orion kan leda till läkemedelsberoende, även vid terapeutiska doser. Risken för läkemedelsberoende kan variera beroende på patientens individuella riskfaktorer, dosering och opioidbehandlingsens längd (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Frekvens, typ och svårighetsgrad av biverkningar hos ungdomar (i åldern 12 till 18 år) verkar likna de samma som hos vuxna (se avsnitt 5.1).

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 överdosering

Akut överdosering med oxikodon kan yttra sig i knappnålsstora pupiller, andningsdepression, dåsighet som utvecklas till dvala eller koma, slapphet i skelettmuskulaturen, bradykardi, hypotoni, lungödem, och död kan inträffa i allvarliga fall.

Toxisk leukoencefalopati har observerats vid överdosering av oxikodon.

Behandling av överdosering

Om befogat ventrikeltömning, kol, laxantia.

Det viktigaste är att se till att luftvägarna är öppna och att sätta in assisterad eller kontrollerad ventilation. Bibehåll och underlätta andning och cirkulation.

I allvarliga fall bör man överväga att ge 0,8 mg naloxon intravenöst. Upprepa med 2–3 minuters intervall vid behov eller genom infusion med 2 mg i 500 ml isotonisk saltlösning eller 5 % glukos (0,004 mg/ml).

Infusionen bör fortgå i en takt som motsvarar tidigare bolusdos samt i enlighet med patientens svar. Eftersom naloxon har relativt kortvarig verkan, måste patienten noga övervakas till dess spontanandningen har kommit igång på ett tillförlitligt sätt. Monitorering i ytterligare 24–48 timmar rekommenderas vid risk för återkommande symtom.

För mindre allvarliga fall av överdosering ska 0,2 mg naloxon ges intravenöst och vid behov följas upp med kompletterande injektioner med 0,1 mg varannan minut.

Naloxon bör inte ges vid avsaknad av kliniska tecken på andnings eller cirkulationsderpression sekundärt till en oxikodonöverdosering.

Naloxon bör ges med försiktighet till personer som man vet eller misstänker är beroende av oxikodon. Plötslig eller fullständig reversering av opioideffekterna kan i sådana fall påskynda smärtan samt akut abstinenssyndrom.

Toxicitet

Letal dos för vuxna (utan toleransutveckling) anges till cirka 60–100 mg peroralt. Skopolamin, hypnotika och alkohol potentierar toxiska effekter.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: analgetika, opioider, naturliga opiumalkaloider, ATC-kod: N02AA05

Oxikodon är ett opioidanalgetikum med kraftig analgetisk effekt. Oxikodon är en ren opioidagonist utan någon antagonistverkan. Dess viktigaste verkan förefaller föregås genom myopioidreceptorerna men affinitet för delta- eller kappaopioidreceptorer har också påvisats. Dess verkan påminner om morfin. Oralt oxikodon är ekvipotent med oralt morfin i förhållandet 1:2. Den analgetiska effekten beror dels på en förändrad smärtupplevelse och dels på en höjning av smärtröskeln. Verkningsmekanismen innefattar CNS-opioidreceptorer för kroppsegna föreningar med opioidliknande aktivitet. Oxikodon utövar sin analgetiska effekt på olika nivåer inom CNS.

Till oxikodons centralnervösa effekter hör även andningsdepression, psykiska symtom, illamående och kräkning, mios, frisättning av antidiuretiskt hormon samt anxiolytisk, hostdämpande och sedativ verkan.

Jämfört med snabbfrisättande oxikodon ger depottabletterna smärtlindring under en längre period utan uppkomst av biverkningar.

Den andningsdepressiva effekten av oxikodon beror på en hämning av koldioxidens stimulerande verkan på respirationscentrum i förlängda märgen. Denna effekt kan leda till andningsinsufficiens hos patienter med nedsatt ventilationsförmåga till följd av lungsjukdom eller påverkan av andra farmaka.

Efter encefalit kan oxikodons effekter vara förstärkta. Intoxikation med oxikodon kräver andningsunderstödjande behandling och tillförsel av antidot.

Bland psykiska symtom förekommer eufori, men också nedstämdhet liksom sömn-, koncentrations- och minnesstörningar.

Genom stimulering av dopaminreceptorer i "triggerzonen" i förlängda märgen kan illamående och kräkningar förekomma. Den ökade frisättningen av antidiuretiskt hormon bidrar till minskade urinvolymer vid oxikodonbehandling. Oxikodon ökar tonus i den glatta muskulaturen i mag-tarmkanalen. Detta leder till obstipation genom förlångsammad passage av födan genom mag-tarmkanalen. Vidare ökar trycket i gall- och urinvägar, varför oxikodon är mindre lämpligt vid gallvägs- eller uretärspasm.

Oxikodon har beroendeframkallande egenskaper, och tolerans kan utvecklas mot oxikodoneffekterna.

Endokrina systemet

Se avsnitt 4.4.

Magtarmkanalen

Opioider kan inducera spasm i Oddis sfinkter.

Övriga farmakologiska effekter

In vitro och djurstudier visar på olika effekter av naturliga opioider som morfin, på komponenter med immunsystemet, den kliniska betydelsen av dessa observationer är okänd. Om oxikodon, en semi-syntetisk opioid, har dessa effekter är okänt.

Pediatrik population

Sammantaget visar säkerhetsdata, som erhållits med oxikodon i kliniska, farmakodynamiska och farmakokinetiska studier, att oxikodon tolereras väl hos pediatrika patienter med endast mindre biverkningar, som främst påverkar mag-tarmkanalen och nervsystemet. Alla rapporterade biverkningar överensstämde med den kända säkerhetsprofilen för oxikodon och andra jämförbara starka opioider (se avsnitt 4.8 "Biverkningar").

Det finns inga data från kliniska prövningar om långtidsanvändning hos barn i åldern 12 till 18 år.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Samband mellan dos och plasmakoncentration av oxikodon samt mellan koncentration och vissa förväntade opioideffekter har visats.

Absorption

Den relativa biotillgängligheten hos Oxycodone Depot Orion depottabletter är jämförbar med den hos snabb-frisättande oxikodon där maximal plasmakoncentration uppnås efter ungefär 3 timmar efter intag av depottabletter jämfört med 1 till 1,5 timmar. Maximal plasmakoncentration och svängningar koncentrationerna av oxikodon från depot- och snabbfrisättande formuleringarna är jämförbara när de ges i samma dygnsdos med intervall på 12 respektive 6 timmar.

Tabletterna får inte krossas, delas eller tuggas då detta leder till snabb frisättning av oxikodon och absorption av en potentiellt dödlig dos av oxikodon på grund av att depotegenskaperna förstörs.

Distribution

Efter absorption distribueras den aktiva substansen till hela kroppen. Ca 45 % binds till plasmaprotein, och distributionsvolymen vid steady-state är 2,6 l/kg.

Metabolism

Oxikodon metaboliseras i levern via CYP3A4 och CYP2D6 till noroxikodon, oxymorfon och noroxymorfon som därefter glukuronideras. Metaboliternas totala farmakodynamiska verkan anses inte vara kliniskt betydelsefull.

Eliminering

Clearance är 0,8 l/min och halveringstiden för oxikodon depottabletter är ca 4,5 timmar. I urinen utsöndras 45 + 21 % som N-demetylerade metaboliter (bl.a. noroxikodon och noroxymorfon) och 11 + 6 % av dosen som O-demetylerade metaboliter (bl.a. oxymorfon).

Särskilda populationer

Oxikodonets plasmakoncentrationer påverkas endast nominellt av ålder och är 15 % högre hos äldre jämfört med yngre patienter.

Kvinnliga patienter har i genomsnitt upp till 25 % högre oxikodonplasmakoncentrationer än män med kroppsvikten som utgångspunkt.

Patienter med lindrigt, måttligt till allvarligt nedsatt leverfunktion uppvisade en ökning av plasmakoncentrationer på 1,2-, 2,0- respektive 1,9-faldigt jämfört med patienter med normal leverfunktion. AUC-värden ökade i genomsnitt med 1,4-, 3,2- respektive 3,2-faldigt jämfört med patienter med normal leverfunktion. Eliminationshalveringstiden för oxikodon ökade med 1,1-, 1,8- respektive 1,8-faldigt jämfört med patienter med normal leverfunktion.

Patienter med lindrigt, måttligt och allvarligt nedsatt njurfunktion uppvisar en ökning av plasmakoncentrationer på 1,1-, 1,4- respektive 1,7-faldigt jämfört med patienter med normal njurfunktion. AUC-värden ökade i genomsnitt med 1,5-, 1,7- respektive 2,3-faldigt jämfört med patienter med normal njurfunktion. Eliminationshalveringstiden för oxikodon ökade med endast 1,5-, 1,2- respektive 1,4-faldigt jämfört med patienter med normal njurfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Teratogenicitet

Oxikodon var inte teratogent ens vid maternella toxiska doser hos råtta och kanin. Oxikodon påverkade inte fertilitet eller reproduktion, eller hade någon negativ påverkan på långsiktig utveckling hos ungar (F1-generation) till råttor som behandlats med oxikodon under sen dräktighet och laktation. Vidare hade inte oxikodon några utvecklingseffekter på ungar till F1-generationens honor.

Karcinogenicitet

Långtidsstudier angående karcinogenicitet har inte genomförts.

Mutagenicitet

Liksom andra opioider var oxikodon genotoxisk i vissa *in vitro* analyser (t.ex. muslymfomtest). Ingen genotoxicitet observerades i bakteriellt mutagenicitetstest eller i mikrokärnanalys på mus *in vivo* vid doser upp till toxisk nivå.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Laktosmonohydrat
Ammoniummetylakrylsampolymer (typ B)
Povidon (K29/32)
Talk
Triacetin
Stearylalkohol
Magnesiumstearat

Filmdragering

Oxycodone Depot Orion 5 mg depottabletter
Hypromellos
Talk
Makrogol 400
Titandioxid
Brilliantblått

Oxycodone Depot Orion 10 mg depottabletter
Hypromellos
Talk
Makrogol 400
Titandioxid

Oxycodone Depot Orion 15 mg depottabletter
Hypromellos
Talk
Makrogol 400
Titandioxid
Svart järnoxid

Oxycodone Depot Orion 20 mg depottabletter
Hypromellos
Talk
Makrogol 400
Titandioxid
Röd järnoxid

Oxycodone Depot Orion 30 mg depottabletter
Hypromellos
Talk
Makrogol 400
Titandioxid
Brun järnoxid
Svart järnoxid

Oxycodone Depot Orion 40 mg depottabletter
Hypromellos
Talk
Makrogol 400
Titandioxid
Röd järnoxid
Gul järnoxid

Oxycodone Depot Orion 60 mg depottabletter
Hypromellos
Talk
Makrogol 400
Titandioxid
Röd järnoxid
Erytrosin

Oxycodone Depot Orion 80 mg depottabletter
Hypromellos
Makrogol 400
Titandioxid
Indingokarmin aluminiumlack
Gul järnoxid

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Oxycodone Depot Orion 5 mg depottabletter: 2 år

Oxycodone Depot Orion 10 mg depottabletter: 3 år

Oxycodone Depot Orion depottabletter 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg: 3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Oxycodone Depot Orion 5 mg depottabletter:
Förvaras vid högst 25 °C.

Oxycodone Depot Orion 10 mg depottabletter:
Förvaras vid högst 25 °C.

Oxycodone Depot Orion depottabletter 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg:
Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PVDC-Aluminium perforerad endos-blister med barnskyddad förslutning
Förpackningsstorlekar:
10 x 1, 14 x 1, 20 x 1, 25 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 40 x 1, 50 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 98 x 1 och
100 x 1 depottabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5 mg: 48493
10 mg: 48494
15 mg: 48495
20 mg: 48496
30 mg: 48497
40 mg: 48498
60 mg: 48499
80 mg: 48500

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 16 december 2013
Datum för den senaste förnyelsen: 11 oktober 2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-02-18