

1. LEGEMIDLETS NAVN

Oxycodone Actavis 5 mg harde kapsler
Oxycodone Actavis 10 mg harde kapsler
Oxycodone Actavis 20 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Oxycodone Actavis 5 mg kapsler:
En kapsel inneholder 5 mg oksykodonhydroklorid tilsvarende 4,48 mg oksykodon.
Oxycodone Actavis 10 mg kapsler:
En kapsel inneholder 10 mg oksykodonhydroklorid tilsvarende 8,96 mg oksykodon.
Oxycodone Actavis 20 mg kapsler:
En kapsel inneholder 20 mg oksykodonhydroklorid tilsvarende 17,93 mg oksykodon.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard.

Oxycodone Actavis 5 mg kapsler:
Harde kapsler, 14,4 mm lange, med mørk rosa hoveddel merket med "5", og en brun hette merket med "OXY".
Oxycodone Actavis 10 mg kapsler:
Harde kapsler, 14,4 mm lange, med hvit hoveddel merket med "10", og en brun hette merket med "OXY".
Oxycodone Actavis 20 mg kapsler:
Harde kapsler, 14,4 mm lange, med lys rosa hoveddel merket med "20", og en brun hette merket med "OXY".

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Sterke smerter som kun kan behandles tilfredsstillende med opioidanalgetika.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Dosen avhenger av intensiteten av smertene og av pasientens individuelle respons på behandlingen. Følgende generelle doseringsanbefalinger gjelder:

Voksne og ungdom over 12 år

Startdose

Vanlig startdose for pasienter som ikke tidligere har fått opioider, er 5 mg oksykodonhydroklorid gitt med 6 timers mellomrom. Pasienter som allerede får opioider, kan starte behandlingen med høyere dose, tatt i betraktning deres erfaring med tidligere opioidbehandling.

Bytte fra morfin

Pasienter som får morfintabletter før oksykodonbehandling, bør få sin daglige dose basert på følgende forhold: 10 mg oralt oksykodon tilsvarer 20 mg oralt morfin. Man må være oppmerksom på at dette er en veiledning til dosen oksykodonhydroklorid-kapsler som trengs. Variasjon fra pasient til pasient krever at hver pasient får dosen tilpasset nøye individuelt.

Dosejustering

Ved økte smerter vil man trenge en økt dose av Oxycodone Actavis. Dosen skal titreres nøye, så ofte som én gang daglig ved behov, for å oppnå smertelindring. I så fall kan doseringsintervallet bli redusert til 4 timer. Riktig dose for hver enkelt pasient er den dosen som lindrer smertene og som tolereres godt gjennom hele doseringstiden.

Størstedelen av pasientene vil ikke trenge en daglig dose over 400 mg. Noen få pasienter kan imidlertid trenge høyere doser.

Pasienter som behandles med en variant av oksykodon som langsomt frigjør virkestoffet (depottabletter), kan få Oxycodone Actavis til å kontrollere smertegjennombrudd. Dosen skal tilpasses pasientens behov, men som en generell retningslinje skal en enkeltdose utgjøre 1/8 til 1/6 av den daglige dosen depottabletter. Akuttmedisinen skal ikke brukes oftere enn hver 6. time.

Behandlingsmål og seponering

Før oppstart av behandling med Oxycodone Actavis, skal legen og pasienten bli enige om en behandlingsstrategi, inkludert behandlingsvarighet og behandlingsmål, samt en plan for å avslutte behandlingen, i samsvar med retningslinjene for smertebehandling. Under behandling skal det være hyppig kontakt mellom legen og pasienten for å vurdere behovet for videre behandling, vurdere seponering og å justere dosen om nødvendig. Når en pasient ikke lenger trenger behandling med oksykodon, kan det være tilrådelig å trappe ned dosen gradvis for å forebygge abstinenssymptomer. Ved fravær av adekvat smertekontroll skal muligheten for hyperalgesi, toleranse og progresjon av underliggende sykdom vurderes (se pkt. 4.4).

Behandlingens varighet

Oksykodon skal ikke tas lenger enn nødvendig.

Spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon

Oxycodone Actavis er ikke anbefalt til barn under 12 år, da sikkerhet og effekt ikke er fastlagt.

Eldre pasienter

Dosejustering er vanligvis ikke nødvendig hos eldre pasienter uten klinisk manifestasjon av nedsatt lever- eller nyrefunksjon.

Nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Plasmakonsentrasjonen av oksykodon er høyere hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon sammenlignet med pasienter med normal nyre- og leverfunksjon. En konservativ fremgangsmåte bør brukes på oppstartsdosen hos disse pasientene. Den anbefalte oppstartsdosen for voksne bør reduseres med 50 % (f.eks. en samlet daglig dose på 10 mg oralt hos opioidnaive pasienter), og dosen bør titreres for hver pasient til en adekvat smertelindring i henhold til deres kliniske situasjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

Andre risikopasienter

Risikopasienter, for eksempel pasienter med lav kroppsvekt eller langsom metabolisme av legemidler, bør i starten få halvparten av anbefalt dose for voksne, dersom de ikke tidligere har fått opioider.

Derfor er muligens ikke den laveste anbefalte dosen, dvs. 5 mg, passende som startdose.

Dosetitrering bør utføres i henhold til den individuelle, kliniske situasjonen og ved bruk av den best egnede formuleringen som er tilgjengelig.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Oxycodone Actavis skal tas etter et fast doseringsskjema, men ikke oftere enn hver 4.-6. time.

Kapslene kan tas med eller utenom måltider med en tilstrekkelig mengde væske.

Dette legemidlet skal ikke kombineres med alkoholinntak.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Alvorlig respirasjonsdepresjon med hypoksi og/eller hyperkapni.
- Alvorlig, kronisk obstruktiv lungesykdom.
- Cor pulmonale.
- Alvorlig bronkial astma.
- Paralytisk ileus.
- Akutt abdomen, forsinket tømming av magen.

Oksykodon skal ikke brukes i situasjoner hvor opioider er kontraindisert.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Oksykodon skal administreres med forsiktighet hos pasienter

- med alvorlig nedsatt respirasjonsfunksjon
- med søvnapné
- som tar benzodiazepiner eller andre CNS-dempende legemidler (inkludert alkohol; se under og pkt. 4.5)
- som tar monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere; se under og pkt. 4.5)
- med toleranse, fysisk og/eller psykisk avhengighet (problematiske opioidbruk; se under)
- som er svekket eller eldre
- med hodeskade (på grunn av risiko for økt intrakranielt trykk)
- med hypotensjon
- med hypovolemi
- med epileptisk sykdom eller predisposisjon for kramper
- med pankreatitt
- med obstruktiv og inflammatorisk tarmsykdom
- med nedsatt leverfunksjon
- med nedsatt nyrefunksjon
- med myksødem
- med hypotyreose
- med Addisons sykdom (binyreinsuffisiens)
- med prostatahypertrofi
- med alkoholisme
- med toksisk psykose
- med delirium tremens
- med forstoppelse
- med sykdommer i galleveiene, galleveiskolikk eller urinlederkolikk.

Dosereduksjon kan være nødvendig.

Oksykodon skal seponeres umiddelbart ved oppstått eller mistenkt paralytisk ileus.

Respirasjonsdepresjon

Den største risikoen ved overdosering av opioider er respirasjonsdepresjon. Respirasjonsdepresjon forekommer oftest hos eldre eller svekkede pasienter. Den respirasjonsnedsettende effekten av oksykodon kan føre til økt karbondioksidkonsentrasjon i blodet og følgelig i cerebrospinalvæsken. Hos predisponerte pasienter kan opioider forårsake kraftig nedsatt blodtrykk.

Søvnrelaterte respirasjonsforstyrrelser

Opioider kan forårsake søvnrelaterte respirasjonsforstyrrelser inkludert sentral søvnapné (CSA) og søvnrelatert hypoksemi. Opioidbruk øker risikoen for CSA på en doseavhengig måte. Vurder å redusere den totale opioiddosen hos pasienter med CSA.

Risiko ved samtidig bruk av sedativa som benzodiazepiner eller lignende legemidler

Samtidig bruk av opioider, inkl. oksykodon, og sedativa, som benzodiazepiner eller lignende legemidler, kan medføre sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og dødsfall. Derfor bør samtidig forskrivning av sedativa være forbeholdt pasienter der andre behandlingsalternativer ikke er mulig. Dersom oksykodon blir forskrevet samtidig med sedativa, bør laveste effektive dose og kortest mulig behandlingstid benyttes.

Pasienter skal overvåkes nøye for tegn og symptomer på respirasjonsdepresjon og sedasjon. I den forbindelse anbefales det sterkt å gjøre pasienter og omsorgspersoner oppmerksom på disse symptomene (se pkt. 4.5).

MAO-hemmere

Oksykodon skal gis med forsiktighet hos pasienter som bruker MAO-hemmere eller som har brukt MAO-hemmere i løpet av de siste to ukene (se pkt. 4.5).

Problematisk opioidbruk (misbruk og avhengighet)

Toleranse og fysisk og/eller psykologisk avhengighet kan bli utviklet ved gjentatt administrering av opioider, f.eks. oksykodon.

Gjentatt bruk av Oxycodone Actavis kan føre til problematisk opioidbruk. En høyere dose og lengre varighet av opioidbehandling kan øke risikoen for å utvikle problematisk opioidbruk. Misbruk eller villet misbruk av Oxycodone Actavis kan føre til overdose og/eller død. Risikoen for å utvikle problematisk opioidbruk er økt for pasienter med problematisk opioidbruk personlig eller i familien (foreldre eller søsken) (inkludert problematisk alkoholbruk), hos personer som røyker, eller hos pasienter med tidligere psykiske lidelser (f.eks. alvorlig depresjon, angst og personlighetsforstyrrelser).

Før oppstart av behandling med Oxycodone Actavis og under behandlingen skal man bli enig med pasienten om behandlingsmål og en seponeringsplan (se pkt. 4.2). Før og under behandlingen skal pasienten også få informasjon om risikoene og tegnene på problematisk opioidbruk. Dersom disse tegnene oppstår, skal pasientene rådes til å kontakte legen.

Pasienter bør følges opp hvis de får en legemiddeloppsøkende atferd (f.eks. ber om ny resept for tidlig). Dette omfatter gjennomgang ved samtidig bruk av opioider og psykoaktive stoffer (som benzodiazepiner). Det bør vurderes å konsultere en spesialist i avhengighetsmedisin dersom pasienter har tegn og symptomer på problematisk opioidbruk.

Toleranse, fysisk avhengighet og seponering

Pasienten kan utvikle en toleranse for stoffet ved kronisk bruk og trenge gradvis høyere doser for å opprettholde smertekontroll. Langvarig bruk av oksykodon kan føre til fysisk avhengighet og abstinenssymptomer kan oppstå ved brå seponering av behandlingen. Når en pasient ikke trenger terapi med oksykodon lenger, kan det være tilrådelig å gradvis redusere dosen for å unngå abstinenssymptomer. Abstinenssymptomer kan være gjesping, mydriasis, tåreflod, rhinoré, tremor, hyperhidrose, angst, uro, kramper og søvnløshet.

Kroniske, ikke-maligne smerter

Opioider er ikke førstelinjehandling ved kroniske, ikke-maligne smerter. De anbefales heller ikke som eneste behandling. Opioider skal brukes som en del av et omfattende behandlingsregime som involverer andre legemidler og behandlingsformer. Pasienter med kroniske, ikke-maligne smerter skal overvåkes for tegn på avhengighet eller stoffmisbruk.

Alkohol

Samtidig bruk av alkohol og oksykodon kan gi økte bivirkninger av oksykodon. Samtidig bruk skal unngås.

Misbruk ved parenteral injeksjon

Ved parenteral, venøs injeksjon ved misbruk kan kapselens hjelpestoffer (spesielt talkum) føre til alvorlige, potensielt fatale hendelser.

Hyperalgesi

Hyperalgesi som ikke reagerer på en ytterligere doseøkning av oksykodon kan forekomme i svært sjeldne tilfeller, spesielt ved høye doser. En dosereduksjon eller overgang til et alternativt opioid kan være nødvendig.

Kirurgiske prosedyrer

Oksykodon bør brukes med forsiktighet preoperativt og i løpet av de første 12-24 timene postoperativt.

Som med alle opioide preparater bør oksykodonpreparater brukes med forsiktighet etter abdominal kirurgi ettersom det er kjent at opioider svekker intestinal motilitet og ikke bør brukes før legen har forsikret seg om at normal tarmfunksjon er gjenopprettet.

Det endokrine systemet

Opioider, som oksykodon, kan påvirke hypotalamus-hypofyse-binyre- eller -gonadeaksene. Noen av endringene som kan observeres er økning i serumprolaktin og reduksjon i plasmakortisol og testosteron. Kliniske symptomer kan oppstå som følge av disse hormonforandringene.

Sykdommer i lever og galleveier

Oksykodon kan forårsake dysfunksjon og spasmer i Oddis sfinkter og dermed øke risikoen for galleveissymptomer og pankreatitt. Derfor skal oksykodon administreres med forsiktighet hos pasienter med pankreatitt og sykdommer i galleveiene.

Pediatrisk populasjon

Oksykodon er ikke studert hos barn under 12 år. Sikkerhet og effekt av kapslene er ikke fastslått, og bruk hos barn under 12 år er derfor ikke anbefalt.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver kapsel, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig bruk av opioider med sedativa, som benzodiazepiner eller lignende legemidler, øker risikoen for sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og dødsfall på grunn av additiv CNS-hemmende effekt. Dose og varighet ved samtidig bruk bør begrenses (se pkt. 4.4).

Legemidler som hemmer CNS inkluderer, men er ikke begrenset til: andre opioider, gabapentinoider som pregabalin, anxiolytika, hypnotika og sedativa (inkl. benzodiazepiner), antipsykotika, antidepressiva, fenotiaziner, nevroleptika, anestetika, muskelrelaksantia, antihistaminer, antiemetika og alkohol.

Alkohol kan forsterke de farmakodynamiske effektene av oksykodon, og samtidig bruk bør unngås.

MAO-hemmere er kjent for å interagere med narkotiske analgetika. MAO-hemmere gir CNS-stimulering eller -hemming forbundet med hyper- eller hypotensive kriser (se pkt. 4.4). Oksykodon bør brukes med forsiktighet hos pasienter som tar MAO-hemmere eller som har fått MAO-hemmere i løpet av de siste to ukene (se pkt. 4.4).

Samtidig bruk av oksykodon og serotonerge legemidler, som en selektiv serotoninreopptakshemmer (SSRI) eller en serotonin- og noradrenalinreopptakshemmer (SNRI), kan forårsake serotoninintoksitet. Symptomene på serotoninintoksitet kan inkludere endringer i mental status (f.eks. agitasjon, hallusinasjoner, koma), autonome forstyrrelser (f.eks. takykardi, ustabilt blodtrykk, hypertermi), nevromuskulære avvik (f.eks. hyperrefleksi, koordinasjonsproblemer, stivhet) og/eller gastrointestinale symptomer (f.eks. kvalme, oppkast, diaré). Oksykodon skal brukes med forsiktighet i pasienter som bruker disse legemidlene. Hos enkelte pasienter kan det være behov for dosereduksjon.

Legemidler med antikolinerge virkninger (f.eks. antipsykotika, trisykliske antidepressiva, antihistaminer, antiemetika, muskelrelaksantia, legemidler mot Parkinsons sykdom) kan forsterke de antikolinerge bivirkningene av oksykodon (som forstoppelse, munntørrehet eller dysfunksjonell vannlating).

Oksykodon metaboliseres hovedsakelig av CYP3A4, med et bidrag fra CYP2D6. Aktivitetene til disse metabolske banene kan hemmes eller induseres av ulike legemidler eller kosttilskudd som administreres samtidig, noe som kan føre til endret plasmakonsentrasjon av oksykodon. Det kan derfor være nødvendig å justere oksykodondosen.

CYP3A4-hemmere, som makrolidantibiotika (f.eks. klaritromycin, erytromycin og telitromycin), azolsoppmidler (f.eks. ketokonazol, vorikonazol, itraconazol og posakonasol), proteasehemmere (f.eks. boceprevir, ritonavir, indinavir, nelfinavir og saquinavir), cimetidin og grapefruktjuice kan føre til en redusert clearance av oksykodon som kan føre til en økning av plasmakonsentrasjonen av oksykodon. Av den grunn må oksykodondosen justeres tilsvarende.

Noen spesifikke eksempler er gitt nedenfor:

- Når 200 mg itraconazol, en potent CYP3A4-hemmer, administreres oralt i fem dager, øker AUC for oral oksykodon. I gjennomsnitt var AUC omtrent 2,4 ganger høyere (mellom 1,5 og 3,4).
- Når 200 mg vorikonazol, en potent CYP3A4-hemmer, ble administrert to ganger daglig i fire dager (de første to dosene var på 400 mg) så økte AUC for oral oksykodon. I gjennomsnitt var AUC ca. 3,6 ganger høyere (mellom 2,7 og 5,6).
- Når 800 mg telitromycin, en CYP3A4-hemmer, ble administrert peroralt i fire dager økte AUC for oral oksykodon. I gjennomsnitt var AUC ca. 1,8 ganger høyere (mellom 1,3 og 2,3).
- Når 200 ml grapefruktjuice, en CYP3A4-hemmer, ble administrert tre ganger daglig i fem dager, økte AUC for oral oksykodon. I gjennomsnitt var AUC ca. 1,7 ganger høyere (mellom 1,1 og 2,1).

CYP3A4-indusere som bl.a. rifampicin, karbamazepin, fenytoin og johannesurt kan indusere metabolismen av oksykodon og føre til økt clearance av oksykodon som kan føre til en reduksjon av plasmakonsentrasjonen av oksykodon. Det er mulig at oksykodondosen må justeres tilsvarende. Noen spesifikke eksempler er gitt nedenfor:

- Når 300 mg johannesurt, en CYP3A4-induser, ble administrert tre ganger daglig i femten dager, så økte AUC for oral oksykodon. I gjennomsnitt var AUC ca. 50 % lavere (mellom 37 og 57 %).
- Når 600 mg rifampicin, en CYP3A4-induser, ble administrert én gang daglig i syv dager, falt AUC for oral oksykodon. I gjennomsnitt var AUC ca. 86 % lavere

Legemidler som hemmer CYP2D6-aktivitet, for eksempel paroksetin, fluoksetin og kinidin, kan forårsake redusert clearance av oksykodon som kan føre til en økning i oksykodons plasmakonsentrasjon. Samtidig bruk av CYP2D6-hemmere har imidlertid kun medført en liten påvirkning på oksykodons eliminering og ingen påvirkning på oksykodons farmakodynamiske effekter.

MAO-hemmere er kjent for å interagere med narkotiske analgetika og gir CNS-eksitasjon eller hemming med hyper- eller hypotensive kriser (se pkt. 4.4).

Effekten av andre relevante isoenzym-inhibitorer på metabolismen av oksykodon er ikke kjent. Potensielle interaksjoner bør tas med i betraktning. Den potensielle effekten av oksykodon på cytokrom P450-enzymene er ikke blitt undersøkt *in vitro* eller *in vivo*.

Klinisk relevante forandringer i INR i begge retninger er sett dersom kumarin-antikoagulantia gis sammen med oksykodon.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Bruken av dette legemidlet bør i størst mulig grad unngås hos pasienter som er gravide eller ammer.

Graviditet

Det finnes svært begrenset data om bruken av oksykodon hos gravide kvinner. Barn født av mødre som fikk opioider de siste 3-4 ukene før fødselen bør overvåkes for respirasjonsdepresjon. Abstinenssymptomer kan observeres hos nyfødte som har mødre som behandles med oksykodon.

Oksykodon krysser placenta. Dyreforsøk med oksykodon har ikke vist noen teratogene eller embryotoksiske effekter. Oksykodon bør bare brukes av gravide dersom nytten oppveier en mulig risiko for fosteret eller det nyfødte barnet.

Amming

Oksykodon kan utskilles i morsmelk hos mennesker og kan forårsake respirasjonsdepresjon hos barn som ammes. Oksykodon skal derfor ikke brukes av mødre som ammer.

Fertilitet

Det er ingen tilgjengelige data fra mennesker vedrørende effekt av oksykodon på fertilitet. Studier på rotter har ikke vist effekt på fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Oksykodon kan nedsette evnen til å kjøre bil og bruke maskiner (se pkt. 4.8).

Dette gjelder spesielt i starten av behandlingen med oksykodon, etter doseøkning eller ved bytte av produkt, og dersom oksykodon brukes sammen med andre CNS-dempende midler. Ved langvarig behandling er et generelt forbud mot å kjøre bil ikke nødvendig. Behandlende lege må vurdere situasjonen i hvert enkelt tilfelle.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

På grunn av sine farmakologiske egenskaper kan oksykodon forårsake respirasjonsdepresjon, miose, bronkiale spasmer og spasmer i glatt muskulatur og kan undertrykke hosterefleksen.

De hyppigst rapporterte bivirkningene er kvalme (spesielt i starten av behandlingen) og forstoppelse.

Respirasjonsdepresjon er den mest kritiske risikoen ved en opioidoverdose, og forekommer oftest hos eldre eller svekkede pasienter.

Toleranseutvikling kan oppstå hos pasienter som er behandlet med oksykodon, men det har ikke vært et signifikant problem i det kliniske studieprogrammet.

Bivirkningstabell

Bivirkningene er listet opp under i henhold til organklasser og frekvens.

Organklasse-system	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1 000 til < 1/100)	Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1 000)	Svært sjeldne (< 1/10 000)	Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data)
Infeksiøse og parasittære sykdommer				Herpes simplex		
Sykdommer i blod og lymfatiske organer				Lymfadenopati		
Forstyrrelser i immunsystemet			Overfølsomhet			Anafylaktiske reaksjoner, anafylaktoid reaksjon
Endokrine sykdommer			Syndrom med uhensiktsmessig sekresjon av antidiuretisk hormon			
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Nedsatt appetitt	Dehydrering	Økt appetitt		
Psykiatriske lidelser		Angst, forvirrings-tilstand, depresjon, nervøsitet, insomni, unormalt tanke-mønster	Agitasjon, affektlabilitet, euforisk humør, persepsjonsforstyrrelser (f.eks. hallusinasjon, derealisasjon), nedsatt libido, legemiddel-avhengighet (se pkt. 4.4).			Aggresjon
Nevrologiske sykdommer	Somnolens, svimmelhet, hodepine	Tremor, letargi	Amnesi, kramper (særlig hos personer med epileptisk sykdom eller predisposisjon for kramper), migrene,			Hyperalgesi

			hypertoni, hypotoni, ufrivillige muskelsam- mentrekninger, hypoestesi, unormal koordinasjons- evne, tale- forstyrrelse, synkope, parestesi, dysgeusi			
Øye- sykdommer			Svekket syn, miose, lakrimasjons- forstyrrelser			
Sykdommer i øre og labyrint			Hyperakusi, vertigo			
Hjerte- sykdommer			Takykardi, palpitasjoner (i forb. med abstinens- syndrom)			
Kar- sykdommer			Vasodilatasjon	Hypo- tensjon, ortostatisk hypo- tensjon		
Sykdommer i respirasjons- organer, thorax og mediastinum		Dyspné, bronko- spasme	Respirasjons- depresjon, dysfoni, hoste, faryngitt, rhinitt			Sentralt søvnapné- syndrom
Gastro- intestinale sykdommer	Forstoppelse, oppkast, kvalme	Abdominal- smerter, diaré, munntørrehet, dyspepsia	Munnsår, gingivitt, stomatitt, dysfagi, flatulens, raving, ileus	Melena, misfarging av tenner, gingival blødning		Karies
Sykdommer i lever og galleveier			Økte leverenzymer, urinleder- spasme			Kolestase, biliær kolikk, dysfunksjon i Oddis sfinkter
Hud- og underhuds- sykdommer	Pruritus	Hudreak- sjoner/utslett, hyper- hidrose	Tørr hud	Urtikaria, fotosensi- tivitets- reaksjon	Eksfoliativ dermatitt	
Sykdommer i nyre og urinveier		Akutt vannlatings- trang	Urinretensjon	Hematuri		
Lidelser i kjønnsorganer og bryst- sykdommer			Erektile dysfunksjon, hypo- gonadisme			Amenoré

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Asteni, fatigue	Frysninger, legemiddel-seponerings-syndrom, smerter (f.eks. brystmerter), malaise, ødem, perifert ødem, legemiddel-toleranse, tørste	Økt vekt, redusert vekt, cellulitt		Neonatalt legemiddel-seponerings-syndrom
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer			Skader fra ulykker			

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Legemiddelavhengighet

Gjentatt bruk av Oxycodone Actavis kan føre til legemiddelavhengighet, også ved terapeutiske doser. Risikoen for legemiddelavhengighet kan variere avhengig av pasientens individuelle risikofaktorer, dosering og opioidbehandlingens varighet (se pkt. 4.4).

Forebyggende tiltak

Siden forstoppelse er en vanlig bivirkning, kan det være nyttig å informere pasienten om at dette kan forebygges med en fiberrik kost og økt væskeinntak.

Ved kvalme og oppkast kan det vurderes å skrive ut antiemetika.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til

Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Miose, respirasjonsdepresjon, somnolens, redusert muskeltonus, blodtrykksfall og toksisk leukoencefalopati har vært observert ved overdose av oksykodon.

I alvorlige tilfeller kan det forekomme sirkulatorisk kollaps, stupor, koma, bradykardi og ikke-kardiogent lungeødem, hypotensjon og død. Misbruk av høye doser av sterke opioider, slik som oksykodon, kan være fatalt.

Dødelig dose for voksne (uten toleranseutvikling) er fastslått til å være omtrent 60-100 mg oralt.

Behandling

Primærfokus bør være å sikre frie luftveier og opprette støttende eller kontrollert åndedrett.

I tilfeller med overdose kan det være indisert å gi en opiatantagonist (f.eks. 0,4-2 mg intravenøs nalokson). Administrasjon av en enkeltdose må gjentas med intervaller på 2 til 3 minutter, avhengig av den kliniske situasjonen. Intravenøs infusjon av 2 mg nalokson i 500 ml isotont saltvann eller 5 % dekstroseløsning (tilsvarende 0,004 mg nalokson/ml) kan være aktuelt. Infusjonshastigheten bør justeres i henhold til den tidligere bolusinjeksjonen og pasientens respons.

Ventrikkeltømming kan vurderes. Det bør vurderes å gi aktivt kull (50 g til voksne, 10-15 g til barn) dersom større mengder er inntatt i løpet av 1 time, forutsatt at luftveiene kan beskyttes. Det er rimelig å anta at senere inntak av aktivt kull kan være til hjelp for depotformuleringer, men det finnes ikke bevis for dette.

For å øke passeringshastigheten kan det være nyttig med et passende laksantium (f.eks. PEG-basert oppløsning).

Støttende tiltak (kunstig åndedrett, oksygentilførsel, administrasjon av vasopressorer og infusjonsbehandling) skal, hvis nødvendig, benyttes i behandlingen av etterfølgende sirkulatorisk sjokk. Ved hjertestans eller hjerterytmier kan hjertemassasje eller defibrillering være indisert. Assistert ventilasjon samt opprettholdelse av væske- og elektrolyttbalanse bør utføres hvis nødvendig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Opiumsalkaloider, ATC-kode: N02A A05

Virkningsmekanisme

Oksykodon viser affinitet til kappa-, my- og delta-opioidreseptorer i hjernen og ryggmargen. Det virker på disse reseptorene som en opioidagonist uten en antagonistisk effekt. Den terapeutiske effekten er hovedsakelig analgetisk og sedativ.

Det endokrine systemet

Se pkt. 4.4.

Det gastrointestinale systemet

Opioider kan indusere spasmer i Oddis sfinkter.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Den absolutte biotilgjengeligheten av oksykodon er 60-87 % ved oral administrasjon. Maksimal plasmakonsentrasjon oppnås etter ca. 1-1,5 time.

Distribusjon

Ved steady state er distribusjonsvolumet for oksykodon 2,6 l/kg og plasmaproteinbindingen 38-45 %.

Biotransformasjon

Oksykodon metaboliseres i tarm og lever via cytokrom P450-systemet til noroksykodon (CYP3A4) og oksymorfon (CYP2D6) og til flere glukuronid-konjugater. Bidraget fra metabolittene til den totale farmakodynamiske effekten er ubetydelig.

Eliminasjon

Ved steady state er plasmahalveringstiden ca. 3 timer. Oksykodon og dets metabolitter skilles ut via urinen. Utskillelse via fæces er ikke undersøkt.

Linearitet/ikke-linearitet

Etter administrasjon av kapselformuleringen av oksykodonhydroklorid, øker plasmakonsentrasjonen lineært i dosespekteret fra 5 til 20 mg.

Kjønn

Kvinnelige pasienter har i gjennomsnitt inntil 25 % høyere oksykodonplasmakonsentrasjon enn menn etter justering for kroppsvekt. Årsaken til denne forskjellen er ukjent.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Teratogenitet

Oksykodon hadde ingen effekt på fertilitet og tidlig embryoutvikling hos hann- og hunnrotter i doser på opptil 8 mg/kg kroppsvekt og induserte ingen misdannelser hos rotter i doser på opptil 8 mg/kg eller hos kaniner i doser på 125 mg/kg kroppsvekt. I en statistisk undersøkelse med individuelle fostre ble det imidlertid observert en doserelatert økning av misdannelser hos kaniner (økt forekomst av 27 presakrale ryggvirvler, et ekstra par ribben). Når disse parametrene ble statistisk evaluert i kull, var det bare økt forekomst av 27 presakrale ryggvirvler og bare i gruppen som fikk 125 mg/kg, et dosenivå som induserte alvorlige farmakotoksiske effekter i drektige dyr. I en studie av pre- og postnatal utvikling hos rotter var F1-generasjonens kroppsvekt lavere ved 6 mg/kg/dag sammenlignet med kroppsvekten i kontrollgruppene ved doser som reduserte morens vekt og fórinntak (NOAEL 2 mg/kg kroppsvekt). Det var ingen effekt på verken fysiske, refleksologiske eller sensoriske utviklingsparametre eller på atferds- og reproduksjonsindekser.

Karsinogenitet

Langtids karsinogenitetsstudier ble ikke utført.

Mutagenitet

Oksykodon viste klastogent potensiale i *in vitro*-undersøkelser. *In vivo* ble imidlertid ikke slike funn observert, selv ikke ved toksiske doser. Resultatene viser at den mutagene risikoen for oksykodon hos mennesker, kan utelukkes ved terapeutiske konsentrasjoner.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Kapselinnhold:

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Magnesiumstearat

Kapselskall:

Gelatin
Natriumlaurylsulfat
Titandioksid (E171)
Gult jernoksid (E172)
Rødt jernoksid (E172)
Indigotin (E132)

Blekk:

Skjellakk
Sort jernoksid (E172)
Natriumhydroksid (til pH-justering)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

Kun for HDPE-beholder:
Holdbarhet etter anbrudd: 6 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakning med gjennomtrykksfolie (PVC/PVdC/Al).
Pakningsstørrelser: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 90, 98 og 100 kapsler

Barnesikret blisterpakning med avrivbar folie (PVC/PVdC/Al/PET/papir).
Pakningsstørrelser: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 90, 98 og 100 kapsler

Barnesikret HDPE-beholder med gjenget PP-lokk (skru-lokk).
Pakningsstørrelser: 56, 98, 100 og 250 kapsler

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

Instruksjon for bruk av barnesikret blisterpakning med avrivbar folie:

1. Ikke trykk kapselen direkte ut av blisterlommen.
2. Riv av den ene blisterlommen ved perforeringen.
3. Riv forsiktig av folien for å åpne lommen.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Island

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

MTnr 5 mg: 11-8800
MTnr 10 mg: 11-8801
MTnr 20 mg: 11-8802

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 26. mars 2013
Dato for siste fornyelse: 05. desember 2017

10. OPPDATERINGSDATO

03.02.2025