FASS

Oxikodon Depot Actavis

Teva

Depottablett 10 mg

(Vita, runda, bikonvexa tabletter, 9 mm i diameter märkta med ”OX 10” på ena sidan.)

Narkotikaklass: II - Narkotika med medicinsk användning

Särskilt läkemedel

Naturliga opiumalkaloider

Aktiv substans:

Oxikodon

ATC-kod:

N02AA05

Läkemedel från Teva omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Oxikodon Depot Actavis depottablett 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg och 80 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2024-03-11.

Indikationer

Svår smärta som endast kan behandlas adekvat med opioidanalgetika.
Oxikodon Depot Actavis är avsett för vuxna och ungdomar i åldern 12 år och äldre.

Kontraindikationer

• Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.
• Allvarlig andningsdepression med hypoxi och/eller hyperkapni.
• Allvarlig kronisk obstruktiv lungsjukdom.
• Cor pulmonale
• Svår bronkialastma
• Förhöjd halt av koldioxid i blodet
• Paralytisk ileus
• Akut buk, fördröjd ventrikeltömning.

Dosering

Dosering

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

Vuxna och ungdomar 12 år och äldre

Dostitrering och inställning

Generellt är den initiala dosen för opioidobehandlade patienter 10 mg oxikodonhydroklorid givet med 12 timmars intervall. Vissa patienter kan ha fördel av en startdos på 5 mg för att minimera incidensen av biverkningar.

Patienter som redan får opioider kan påbörja behandlingen med högre doser, med iakttagande av patientens erfarenhet från tidigare behandling med opioider.

För doser som inte är realiserbara/praktiska med denna styrka så 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 oxikodonhydroklorid depottabletter efter konvertering från andra opioider, med 50-75 % av den beräknade oxikodondosen.

Vissa patienter som intar oxikodonhydroklorid depottabletter enligt ett fast schema behöver snabbverkande analgetika som behovsmedicinering vid genombrottssmärta. Oxikodonhydroklorid depottabletter är inte indikerad för behandling av akut smärta och/eller genombrottssmärta. En engångsdos av behovsmedicinering bör uppgå till 1/6 av den dagliga, ekvianalgetiska dosen av Oxikodonhydroklorid depottabletter. Användning av behovsmedicinering mer än två gånger dagligen indikerar att dosen Oxikodonhydroklorid depottabletter behöver ökas. 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 tolfte timma 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 distribution (samma dos morgon och kväll) enligt ett fast schema (var tolfte timma) är lämpligt för majoriteten av patienter. För vissa patienter kan det vara fördelaktigt med en ojämn fördelning av doserna. Generellt bör den lägsta smärtlindrande dos en väljas. Vid behandling av icke-malign smärta är generellt en daglig dos på 40 mg tillräckligt; men högre dosering kan bli nödvändig. Patienter med cancerrelaterad smärta kan behöva dos er 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 med tolerans och risken för biverkning ar.

Behandlingsmål och utsättning av behandlingen

Innan behandling med Oxikodon Depot Actavis påbörjas ska en behandlingsstrategi som inkluderar behandlingstid och behandlingsmål, samt en plan för behandlingens avslut, överenskommas med patienten i enlighet med riktlinjer för smärthantering. Under behandlingen ska läkare och patient ha tät kontakt för att utvärdera behovet av fortsatt behandling samt ta ställning till utsättning och justering av doseringen vid behov. När en patient inte längre behöver behandling med oxikodon kan det vara tillrådligt att trappa ned dosen gradvis för att förhindra

utsättningssymtom. Om adekvat smärtkontroll inte uppnås ska möjlig hyperalgesi, tolerans och progression av underliggande sjukdom övervägas (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Behandlingstid
Oxikodon ska inte användas längre än nödvändigt.

Pediatrisk population
Det finns inga studier på patienter under 12 års ålder. Oxikodonhydroklorid depottabletter ska inte ges till barn och ungdomar under 12 år.

Äldre
Äldre patienter kräver vanligtvis ingen dosjustering.

Patienter med nedsatt lever- och/eller njurfunktion
Startdos bör väljas konservativt för dessa patienter. Startdosen bör vara halva den rekommenderade startdosen (t.ex. en daglig oral dos av 10 mg hos opioidobehandlade patienter) och dostitrering bör utföras i enlighet med den individuella kliniska situationen.

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. Dostitrering bör utföras i enlighet med den individuella kliniska situationen.

Administreringssätt
För oral användning.

Oxikodonhydroklorid depottabletter ska tas två gånger dagligen baserat på ett fast schema med den beslutade dosen. Depottabletterna ska intas med tillräcklig mängd vätska tillsammans med eller utan mat från måltid. Oxikodonhydroklorid depottabletter måste sväljas hela, inte tuggas.

För instruktion om hur man öppnar de barnskyddande blisterkartorna, se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Varningar och försiktighet

Pediatrisk population

Oxikodon Depot Actavis depottabletter har inte studerats i barn eller ungdomar yngre än 12 år. Säkerheten och effekten hos tabletterna har inte demonstrerats och användning hos barn yngre än 12 år rekommenderas därför inte.

Äldre och försvagade personer

Andningsdepression är den mest signifikanta risken som induceras av opioider. Försiktighet krävs hos äldre eller försvagade patienter, hos patienter med allvarlig nedsättning av lung- lever eller njurfunktion, myxödem, hypotyreos, Addisons sjukdom (adrenal insufficiens), intoxikationspsykos (t ex alkohol), prostata hypertrofi, binjurebarksinsufficiens, alkoholism, känt opioidberoende, delirium tremens, pankreatit, sjukdom i gallgångarna, inflammatoriska tarmsjukdomar, gall- eller ureterisk kolik, hypotension, hypovolemi, tillstånd med ökat tryck i hjärnan som t.ex. skallskador, rubbningar i cirkulationsregleringen, epilepsi eller anfallstendenser och hos patienter som tagit MAO-hämmare.

Patienter som genomgår bukkirurgi

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

Nedsatt leverfunktion

Patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion ska övervakas noggrant.

Andningsdepression

Andningsdepression är den mest signifikanta risken som induceras av opioider och är mest sannolik att uppkomma hos äldre och försvagade personer. Den andningsnedsättande effekten hos oxikodon kan leda till ökade koldioxidkoncentrationer i blodet och därmed i cerebrospinalvätskan. I predisponerade patienter kan opioider orsaka kraftig sänkning av blodtrycket.

Sömnrelaterade andningsstörningar

Opioider kan orsaka sömnrelaterade andningsstörningar såsom central sömnapné och sömnrelaterad hypoxemi. Risken för central sömnapné ökar med dosen. Överväg att minska den totala opioiddosen till patienter med central sömnapné.

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

Samtidig användning av Oxikodon Depot Actavis och sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel kan leda till sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker förbehålls samtidig förskrivning av dessa sedativa läkemedel till patienter för vilka andra behandlingsalternativ inte är möjliga. Om det beslutas att förskriva Oxikodon Depot Actavis

samtidigt med sedativa läkemedel, ska lägsta effektiva dos användas och behandlingstiden ska vara så kort som möjligt. Patienterna ska följas noga avseende tecken och symtom på andningsdepression och sedering. I detta avseende är det starkt rekommenderat att informera patienten och dess vårdgivare om att vara uppmärksamma på dessa symtom (se avsnitt Interaktion er).

Långtidsanvändning, tolerans och utsättande

Som för alla opioider kan patienten utveckla tolerans mot läkemedlet under långvarig administrering och kräva högre doser för att upprätthålla den önskade analgetiska effekten. Långvarig användning av läkemedlet kan skapa beroende och abstinenssymtom kan uppträda vid ett abrupt avbrott av behandlingen. När en patient inte längre behöver behandling med oxikodon är rekommendationen att nedtrappning av dosen sker gradvis för att undvika utsättningssymtom. Utsättningssymptom kan vara gäspning, mydriasis, lakrimation, rinorré, tremor, hyperhidros, ångest, oro, kramper och sömnlöshet.

Hyperalgesi

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

Opioidbrukssyndrom (missbruk och beroende)

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

Upprepad användning av Oxikodon Depot Actavis kan leda till opioidbrukssyndrom. En högre dos och mer långvarig behandling kan öka risken för att utveckla opioidbrukssyndrom. Missbruk eller avsiktlig felanvändning av Oxikodon Depot Actavis kan resultera i överdos och/eller dödsfall. Risken för att utveckla opioidbrukssyndrom är förhöjd hos patienter med en personlig anamnes eller familjeanamnes (föräldrar eller syskon) på drogberoende (inklusive alkoholberoende), hos patienter som använder tobak eller hos patienter med andra psykiska sjukdomar i anamnesen (t.ex. egentlig depression, ångest och personlighetsstörningar).

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

Patienterna ska övervakas för tecken på drogsökande beteende (t.ex. för tidiga önskemål om påfyllning). Detta inkluderar en genomgång av opioider och psykoaktiva läkemedel (såsom bensodiazepiner) som används samtidigt. Hos patienter med tecken och symtom på opioidbrukssyndrom ska konsultation med en beroendespecialist övervägas.

Preoperativ användning

Oxikodonhydroklorid depottabletter rekommenderas inte för preoperativ användning eller postoperativt inom de första 12–24 timmarna.

Missbruk vid parenteral administration

Vid parenteral, venös injektion i missbrukssyfte kan tablettens hjälpämnen leda till nekros av lokal vävnad, infektion, ökad risk för endokardit och skador på hjärtats klaffar som kan vara livshotande, granulom i lungor eller andra allvarliga, potentiellt dödliga händelser.

Endokrina effekter

Opioider som oxikodonhydroklorid kan påverka hypotalamus-hypofys-binjurebark- eller gonadaxeln. Vissa förändringar som kan observeras omfattar en ökning av serumprolaktin samt en minskning av plasmakortisol och testosteron. Kliniska symtom kan uppkomma till följd av dessa hormonförändringar.

Tabletterna får ej tuggas eller krossas

För att undvika att skada tablettens kontrollerade frisättningsegenskaper ska depottabletten sväljas hel och får inte delas, tuggas eller krossas. Administrering av tuggade eller krossade tabletter leder till snabb frisättning och absorption av en potentiellt dödlig dos oxikodonhydroklorid (se avsnitt Överdosering).

Lever och gallvägar

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

Alkohol

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

Oxikodon Depot Actavis innehåller laktos

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

Interaktioner

Effekten av centraldämpande medel (t.ex. sedativa, hypnotika, neuroleptika, anestetika, antidepressiva, muskelrelaxantia, antihistaminer, antiemetika) och andra opioider kan förstärkas vid samtidig behandling med oxikodon.
MAO-hämmare är kända för att interagera med opioid analgetika, vilket skapar CNS-excitation eller depression med hypertonisk eller hypoton kris (se avsnitt Varningar och försiktighet). Oxikodon bör användas med särskild försiktighet av patienter som samtidigt får MAO-hämmare eller som fått MAO-hämmare under de senaste två veckorna (se avsnitt Varningar och försiktighet).

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 Varningar och försiktighet).

Samtidig administrering av oxikodon och serotonerga medel, såsom selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) eller serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI), kan orsaka serotonintoxicitet. Symtom på serotonintoxicitet kan innefatta förändrat mentalt tillstånd (t.ex. agitation, hallucinationer, koma), autonom instabilitet (t.ex. takykardi, labilt blodtryck, hypertermi), neuromuskulära rubbningar (t.ex. hyperreflexi, inkoordination, stelhet) och/eller gastrointestinala symtom (t.ex. illamående, kräkningar, diarré). Oxikodon ska användas med försiktighet och dossänkning kan behövas hos patienter som använder dessa läkemedel.

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

Antikolinergika (t ex neuroleptika, antihistaminer, antiemetika, antiparkinsonläkemedel) kan förstärka de antikolinerga biverkning arna av oxikodon (såsom obstipation, muntorrhet eller miktionsstörningar).

Oxikodon metaboliseras huvudsakligen av CYP3A4 med bidrag av CYP2D6. Aktiviteterna av dessa enzym kan hämmas eller induceras av olika läkemedel eller kosttillskott som administreras samtidig.

CYP3A4 hämmare, såsom makrolidantibiotika (t.ex. klaritromycin, erytromycin, och telitromycin), azol-antisvampmedel (t.ex. ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, och posakonazol) proteashämmare (t.ex.boceprevir, ritonavir, indinavir, nelfinavir och sakvinavir), cimetidin och grapefruktjuice kan orsaka ett

minskat clearance av oxikodon vilket skulle kunna leda till en ökning av plasmakoncentrationen av oxikodon. Därför kan en justering av oxikodondosen vara nödvändig.

Några specifika exempel ges nedan:

- Efter fem dagars oral administrering av 200 mg itrakonazol (en potent CYP3A4 hämmare) en gång dagligen ökade AUC för oxikodon. I medeltal var AUC ungefär 2,4 gånger högre, i intervallet 1,5 – 3,4.

- Efter fyra dagars oral administrering av 200 mg vorikonazol (en CYP3A4 hämmare) två gånger dagligen (första dagen 2 x 400 mg) ökade AUC för oxikodon. I medeltal var AUC ungefär 3,6 gånger högre, i intervallet 2,7 – 5,6.

- Efter fyra dagars oral administrering av 800 mg telitromycin (en CYP3A4 hämmare) en gång dagligen ökade AUC för oxikodon. I medeltal var AUC ungefär 1,8 gånger högre, i intervallet 1,3 – 2,3.

- Efter fem dagars administrering av 200 ml grapefruktjuice (en CYP3A4 hämmare) tre gånger dagligen ökade AUC för oxikodon. I medeltal var AUC ungefär 1,7 gånger högre, i intervallet 1,1 – 2,1.

CYP3A4 inducerare, såsom rifampicin, karbamazepin, fenytoin och johannesört kan inducera metabolismen av oxikodon och orsaka ett ökat clearance av läkemedlet vilket leder till en minskning av oxikodons plasmakoncentration. Därför bör försiktighet iakttas och ytterligare titrering kan behövas för att uppnå smärtkontroll.

Några specifika exempel ges nedan:

- Efter femton dagars administrering med johannesört 300 mg (en CYP3A4 inducerare) tre gånger dagligen minskade AUC för oralt oxikodon. I medeltal var AUC ungefär 50 % lägre, i intervallet 37-57 %.

- Efter sju dagars administrering med rifampicin 600 mg (en CYP3A4 inducerare) en gång dagligen minskade AUC för oralt oxikodon. I medeltal var AUC ungefär 86 % lägre.

Läkemedel som hämmar CYP2D6 aktivitet, såsom paroxetin, fluoxetin och kinidin, kan orsaka minskat clearence av oxikodon vilket kan leda till en ökad plasmakoncentration av oxikodon.

Effekten av andra relevanta isoenzymhämmare på metabolismen av oxikodonhydroklorid är inte känd.
Potentiella interaktioner bör tas i beräkning.
Kliniskt relevanta förändringar i International Normalised Ratio (INR) i båda riktningar har observerats i individer om koumarinantikoagulatia kombineras med oxikodonhydroklorid depottabletter.

Det finns inga studier som undersöker effekten av oxikodonhydroklorid på CYP-katalyserad metabolism av andra läkemedel.

Graviditet

Användning av denna produkt skall i möjligaste mån undvikas till gravida eller ammande kvinnor.

Erfarenhet av behandling med oxikodon under graviditet är begränsad. Nyfödda barn till mödrar som har fått opioider under de senaste 3 till 4 veckorna före förlossning bör kontrolleras med avseende på andningsdepression. Administrering av oxikodon under graviditet kan leda till abstinenssymptom hos det nyfödda barnet.

Amning

Oxikodon kan passera över i bröstmjölk och kan framkalla andningsdepression hos det nyfödda barnet. Oxikodon bör därför inte användas under amning.

Trafik

Behandling med oxikodon depottabletter kan försämra reaktionsförmågan och påverka förmågan att köra och använda maskiner
Vid stabil behandling är ett generellt förbud mot att framföra fordon inte nödvändigt. Den behandlande läkaren måste bedöma den individuella situationen.

Biverkningar

Oxikodonhydroklorid kan orsaka andningsdepression, mios, bronkkonstriktioner och spasmer i glatt muskulatur och kan hämma hostreflexen.
Biverkningarna som anses åtminstone möjligtvis relaterade till behandling anges i tabell nedan enligt organsystem och absolut frekvens.

Organsystem	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Blodet och lymfsystemet				Lymfadenopati	
Immunsystemet			Överkänslighet		Anafylaktiska reaktioner
Endokrina systemet			Syndrom av olämplig utsöndring av antidiuretiskt hormon		
Metabolism och nutrition		Minskad aptit	Uttorkning		
Psykiska störningar		Oro, förvirring, depression, sömnlöshet,	Agitation, påverkad labilitet, eufori, hallucinationer,		Aggression

		nervositet, onormalt tänkande, amnesi, isolerade fall av talstörningar	minskad libido, läkemedelsberoende (se avsnitt Varningar och försiktighet), depersonalisation, smaksinnesförändringar, synstörningar, hyperakusi		
Centrala och perifera nervsystemet	Somnolens, yrsel, huvudvärk	Asteni, tremor	Amnesi, konvulsion, hypertoni, både ökad och minskad muskeltonus, ofrivilliga muskel-kontraktioner, hypestesi,		Hyperalgesi

			koordinationsstörningar; sjukdomskänsla, talstörningar vertigo, synkope, parestesier, dysgeusi		
Ögon			Synrubbningar, lakrimationsstörning, mios		
Öron och balansorgan			Vertigo		
Hjärtat			Supraventrikulär takykardi, Palpitationer (i samband med abstinens)		
Blodkärl			Vasodilatation	Hypotension, ortostatisk hypotension.	

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		Dyspné, bronkialspasm	Ökad hostning; faryngit; rinit; röstförändringar, andningsdepression		Centralt sömnapné-syndrom
Magtarmkanalen	Konstipation, illamående; kräkningar	Muntorrhet, sällsynt följd av törst; gastrointestinala störningar såsom buksmärta; diarré; dyspepsi; aptitförlust	Oral ulcus; gingivit; stomatit, flatulens, eruktation, dysfagi, ileus	Blödning i tandköttet; ökad aptit; mörk avföring; missfärgning av tänder	Skador på tänder
Lever och gallvägar			Förhöjda leverenzymer		Cholestasis, gallkolik, dysfunktion i Oddis sfinkter
Hud och subkutan vävnad	Pruritus	Hudutslag inklusive utslag, i sällsynta fall ökad	Torr hud	Herpes simplex, urtikaria	

		fotokänslighet, i isolerade fall urtikaria eller exfoliativ dermatit, hyperhidros			
Njurar och urinvägar		Miktionsstörningar (ökat behov att urinera)	Urinretention	Hematuri	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Minskad libido; impotens		Amenorré
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Svettningar, asteniska besvär	Oavsiktliga skador; smärta (t ex bröstsmärta); ödem; migrän; psykiskt beroende med abstinenssymtom; läkemedel	Viktförändringar (ökning eller minskning); celluliter	Neonatalt abstinenssyndrom

			stolerans; frossa; sjukdomskänsla; perifert ödem; törst		

Beskrivning av valda biverkningar

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

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdosering

Symtom

Miosis, andningsdepression, somnolens, reducerad skelettmuskeltonus, blodtrycksfall och toxisk leukoencefalopati har observerats vid överdosering av oxikodon. I allvarliga fall cirkulatorisk kollaps, dvala, koma, bradykardi och icke-kardiogent lungödem, hypotension kan uppstå och död kan inträffa; missbruk av höga doser av starka opioider som oxikodon kan vara dödligt.

Behandling

Först och främst ska ombesörjas fastställandet av patientens luftväg och upprättandet av assisterad eller kontrollerad ventilation.
I händelse av överdosering kan en intravenös administrering av en opiatantagonist (t ex 0.4-2 mg intravenös naloxon) vara indikerad. Administrering av engångsdoser måste upprepas i intervaller om 2 till 3 minuter beroende på den kliniska situationen. Intravenös infusion av 2 mg naloxon i 500 ml isoton saltlösning eller 5 % dextroslösning (motsvarande 0,004 mg naloxon/ml) är möjlig. Infusionshastigheten ska justeras mot de tidigare bolusinjektionerna och svaret hos patienten.

Ventrikelsköljning kan övervägas. Överväg aktivt kol (50 g för vuxna, 10-15 g för barn), om en omfattande mängd har intagit inom 1 timma, förutsatt att luftvägarna kan skyddas. Det kan vara rimligt att anta att sen administrering av aktivt kol kan vara fördelaktigt för depotberedningar; det finns dock inga bevis som stödjer detta.

För att skynda på passagen kan ett lämpligt laxativ (t ex en PEG-baserad lösning) vara användbart.

Stödjande åtgärder (konstgjord andning, syretillförsel, administrering av kärlsammandragande medel och infusionsterapi) ska, om nödvändigt, tillämpas i behandlingen av åtföljande cirkulatorisk chock. Vid hjärtstillestånd eller hjärtarytmier kan hjärtkompressioner eller defibrillering vara indikerad. Om nödvändigt, andningshjälp samt underhåll av vatten- och elektrolytbalans.

Farmakodynamik

Oxikodonhydroklorid visar affinitet till kappa-, my- och deltareceptorer i hjärnan och ryggraden. På dessa receptorer agerar det som en opioidagonist utan antagonistisk effekt. The terapeutiska effekten är huvudsakligen smärtlindrande och sederande. Jämfört med snabbfrisättande oxikodonhydroklorid, givet ensamt eller i kombination med andra substanser, ger depottabletterna smärtlindring under en påtagligt längre period utan uppkomst av biverkningar.

Andra farmakologiska effekter
In vitro- och djurförsök visar att naturliga opioider som t.ex. morfin har olika inverkan på delar av immunsystemet. Den kliniska betydelsen av dessa resultat har inte kunnat påvisas. Det är inte känt huruvida oxikodon som är en halvsyntetisk opioid har en immunologisk effekt som påminner om morfin.

Farmakokinetik

Absorption:

Den relativa biotillgängligheten hos Oxikodon Depot Actavis depottabletter är jämförbar med den hos snabbfrisättande oxikodon där maximal plasmakoncentration uppnås efter ungefär 3

timmar efter intag av depottabletter jämfört med 1 till 1.5 timmar. Topplasmakoncentrationer och svängningar av oxikodonkoncentrationerna från depot- och snabbfrisättande formuleringarna är jämförbara när de ges i samma dygnsdos med intervall på 12 respektive 6 timmar.

En fettrik måltid före intag av depottabletterna påverkar inte den maximala koncentrationen eller graden av absorption av oxikodon.

Tabletterna får inte krossas eller tuggas då detta leder till snabbt oxikodonfrisättning och absorption av en potentiellt dödlig dos av oxikodon på grund av skador på depotfrisättningsegenskaperna.

Distribution

Den absoluta biotillgängligheten hos oxikodon är ca 2/3 relativt parenteral administrering. Vid steady state uppgår distributionsvolymen hos oxikodon till 2.6 l/kg och plasmaproteinbindningen till 38-45%; halveringstiden för elimination till 4 till 6 timmar och plasmaclearance till 0.8 l/min.

Metabolism

Oxikodon metaboliseras i tarmen och levern via P450 cytokromsystemet till noroxikodon och oximorfon samt till flera glukuronidkonjugat. CYP3A4 och CYP2D6 är troligtvis inblandade i metabolismen till noroxikodon respektive oximorfon. Oximorfin har analgetisk effekt men då plasmakoncentrationerna är så låga anses den inte bidra till oxikodons farmakodynamiska effekt.

Eliminering

Oxikodon och dess metaboliter utsöndras via urin och feces. Oxikodon passerar placentan och hittas i bröstmjölk.

Linjäritet/icke-linjäritet

Depottabletter är bioekvivalenta på ett dosproportionellt sätt med avseende på mängden aktiv substans som absorberas samt jämförbara med avseende på absorptionshastigheten.

Äldre

Plasmakoncentrationer av oxikodon hos äldre är 15% högre hos äldre jämfört med yngre patienter.

Kön

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

Patienter med nedsatt njurfunktion

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.

Patienter med nedsatt leverfunktion

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.

Prekliniska uppgifter

Teratogenicitet

Oxikodon hade ingen effekt på fertiliteten och tidig embryoutveckling hos han- eller honråttor vid doser upp till 8 mg/kg kroppsvikt och orsakade inte missbildningar hos råttor vid doser upp till 8 mg/kg eller hos kaniner vid doser upp till 125 mg/kg kroppsvikt. Hos kaniner observerades dock, när individuella foster användes för statistisk utvärdering, en dosrelaterad ökning av variationer i utvecklingen (ökad incidens av 27 presakrala ryggkotor, extra par revben). När dessa parametrar utvärderades statistiskt med hjälp av kullar ökade bara incidensen för 27 presakrala ryggkotor, och endast i gruppen som fick 125 mg/kg, en dosnivå som hade allvarliga farmakotoxiska effekter på de dräktiga djuren. I en studie på pre- och postnatal utveckling hos råttor var F1-kroppsvikterna lägre vid 6 mg/kg/d jämfört med kroppsvikterna i kontrollgruppen vid doser som reducerade moderns vikt och födointag (NOAEL 2 mg/kg kroppsvikt). Det fanns varken effekter på parametrar för fysisk, reflexologisk eller sensorisk utveckling eller på beteende eller reproduktion.

I en studie på pre- och postnatal utveckling hos råttor reducerades parametrar som moderns kroppsvikt och matupptag för doser ≥2 mg/kg/d jämfört med kontrollgruppen. Kroppsvikten var lägre hos F1-generationen från moderråttor i 6 mg/kg/d doseringsgruppen. Det fanns varken effekter på parametrar för fysisk, reflexologisk eller sensorisk utveckling eller på beteende eller reproduktion för F1 ungarna (NOAEL för F1 ungarna var 2 mg/kg/d baserat på

kroppsviktseffekter vid 6 mg/kg/d). Det var ingen effekt på F2 generationen vid någon av doserna i studien.

Karcinogenicitet
Inga långvariga studier på karcinogenicitet har utförts.

Mutagenicitet
Resultat av *in-vitro* och *in-vivo* studier visar att den genotoxiska risken för oxikodon hos människa är minimal eller ingen för systemiska koncentrationer av oxikodon vid terapeutiska doser.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning
Oxikodon Depot Actavis 5 mg depottabletter:
Varje depottablett innehåller 5 mg oxikodonhydroklorid motsvarande 4,5 mg oxikodon.
Hjälpämnen med känd effekt:
Varje depottablett innehåller 31,6 mg laktosmonohydrat.

Oxikodon Depot Actavis 10 mg depottabletter:
Varje depottablett innehåller 10 mg oxikodonhydroklorid motsvarande 9 mg oxikodon.
Hjälpämnen med känd effekt:
Varje depottablett innehåller 63,2 mg laktosmonohydrat.

Oxikodon Depot Actavis 15 mg depottabletter:
Varje depottablett innehåller 15 mg oxikodonhydroklorid motsvarande 13,5 mg oxikodon.
Hjälpämnen med känd effekt:
Varje depottablett innehåller 63,2 mg laktosmonohydrat.

Oxikodon Depot Actavis 20 mg depottabletter:
Varje depottablett innehåller 20 mg oxikodonhydroklorid motsvarande 18 mg oxikodon.
Hjälpämnen med känd effekt:
Varje depottablett innehåller 31,6 mg laktosmonohydrat.

Oxikodon Depot Actavis 30 mg depottabletter:
Varje depottablett innehåller 30 mg oxikodonhydroklorid motsvarande 27 mg oxikodon.
Hjälpämnen med känd effekt:
Varje depottablett innehåller 63,2 mg laktosmonohydrat.

Oxikodon Depot Actavis 40 mg depottabletter:
Varje depottablett innehåller 40 mg oxikodonhydroklorid motsvarande 36 mg oxikodon.
Hjälpämnen med känd effekt:
Varje depottablett innehåller 31,6 mg laktosmonohydrat.

Oxikodon Depot Actavis 60 mg depottabletter:
Varje depottablett innehåller 60 mg oxikodonhydroklorid motsvarande 54 mg oxikodon.
Hjälpämnen med känd effekt:
Varje depottablett innehåller 63,2 mg laktosmonohydrat.

Oxikodon Depot Actavis 80 mg depottabletter:
Varje depottablett innehåller 80 mg oxikodonhydroklorid motsvarande 72 mg oxikodon.
Hjälpämnen med känd effekt:
Varje depottablett innehåller 63,2 mg laktosmonohydrat.

Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Laktosmonohydrat
Hypromellos
Povidon K30
Stearinsyra
Magnesiumstearat
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri

Tablettdragering

5 mg:
Polyvinylalkohol
Titandioxid (E171)
Makrogol 3350
Talk
Blå indigokarmin (E132)
Gul järnoxid (E172)

10 mg:
Titandioxid (E171)
Hypromellos
Makrogol 400
Polysorbat 80

15 mg:
Polyvinylalkohol
Titandioxid (E171)
Makrogol 3350

Talk
Svart järnoxid (E172)
Gul järnoxid (E172)

20 mg:
Polyvinylalkohol
Titandioxid (E171)
Makrogol 3350
Talk
Röd järnoxid (E172)

30 mg:
Polyvinylalkohol
Makrogol 3350
Talk
Röd järnoxid (E172)
Svart järnoxid (E172)
Blå indigokarmin (E132)

40 mg:
Polyvinylalkohol
Titandioxid (E171)
Makrogol 3350
Talk
Gul järnoxid (E172)

60 mg:
Polyvinylalkohol
Makrogol 3350
Talk
Karmin (E120)

Röd järnoxid (E172)
Svart järnoxid (E172)

80 mg:
Polyvinylalkohol
Makrogol 3350
Talk
Titandioxid (E171)
Blå indigokarmin (E132)
Gul järnoxid (E172)

Blandbarhet

Ej relevant.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

Blisterförpackningar:
Förvaras vid högst 25 ºC.

HDPE burkar:
5 mg, 10 mg, 15 mg: Förvaras vid högst 30 °C.
20 mg, 30 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg: Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Anvisningar för användning av barnskyddande blisterförpackningar:

1. Tryck inte ut tabletten direkt ur blisterfacket.
2. Separera en blistercell från remsan vid perforeringarna.
3. Dra försiktigt bort baksidan för att öppna blisterfacket.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Depottablett

Oxikodon Depot Actavis 5 mg depottabletter:
Blåa, runda, bikonvexa depottabletter, 7 mm i diameter, märkt med ”OX 5” på en sida.

Oxikodon Depot Actavis 10 mg depottabletter:
Vita, runda, bikonvexa depottabletter, 9 mm i diameter, märkt med ”OX 10” på en sida.

Oxikodon Depot Actavis 15 mg depottabletter:
Grå, runda, bikonvexa depottabletter, 9 mm i diameter, märkt med ”OX 15” på en sida.

Oxikodon Depot Actavis 20 mg depottabletter:
Rosa, runda, bikonvexa depottabletter, 7 mm i diameter, märkt med ”OX 20” på en sida.

Oxikodon Depot Actavis 30 mg depottabletter:
Bruna, runda, bikonvexa depottabletter, 9 mm i diameter, märkt med ”OX 30” på en sida.

Oxikodon Depot Actavis 40 mg depottabletter:

Gula, runda, bikonvexa depottabletter, 7 mm i diameter, märkt med ”OX 40” på en sida.

Oxikodon Depot Actavis 60 mg depottabletter:
Röda, runda, bikonvexa depottabletter, 9 mm i diameter, märkt med ”OX 60” på en sida.

Oxikodon Depot Actavis 80 mg depottabletter:
Gröna, runda, bikonvexa depottabletter, 9 mm i diameter, märkt med ”OX 80” på en sida.

Förpackningsinformation

Depottablett 5 mg Blåa, runda, bikonvexa tabletter, 7 mm i diameter märkta med ”OX 5” på ena sidan.
28 tablett(er) blister, 99:93, F
98 tablett(er) burk, 229:91, F
100 tablett(er) burk, 168:49, F
Depottablett 10 mg Vita, runda, bikonvexa tabletter, 9 mm i diameter märkta med ”OX 10” på ena sidan.
28 tablett(er) blister, 123:39, F
98 tablett(er) burk, 281:88, F
100 tablett(er) burk, 347:49, F
98 tablett(er) blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
Depottablett 20 mg Rosa, runda, bikonvexa tabletter, 7 mm i diameter märkta med ”OX 20” på ena sidan.
28 tablett(er) blister, 219:84, F
98 tablett(er) burk, 486:71, F
100 tablett(er) burk, 308:49, F
98 tablett(er) blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
Depottablett 30 mg Bruna, runda, bikonvexa tabletter, 9 mm i diameter märkta med ”OX 30” på ena sidan.

Depottablett 40 mg Gula, runda, bikonvexa tabletter, 7 mm i diameter märkta med ”OX 40” på ena sidan.
98 tablett(er) burk, 802:81, F
100 tablett(er) burk, 724:49, F
98 tablett(er) blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
Depottablett 80 mg Gröna, runda, bikonvexa tabletter, 9 mm i diameter märkta med ”OX 80” på ena sidan.
98 tablett(er) burk, 699:22, F
98 tablett(er) blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*