

1. LEGEMIDLETS NAVN

Orionox Depot 5 mg depottabletter
Orionox Depot 10 mg depottabletter
Orionox Depot 15 mg depottabletter
Orionox Depot 20 mg depottabletter
Orionox Depot 30 mg depottabletter
Orionox Depot 40 mg depottabletter
Orionox Depot 60 mg depottabletter
Orionox Depot 80 mg depottabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Orionox Depot 5 mg depottabletter:
Hver depottablett inneholder 5 mg oksykodonhydroklorid som tilsvarer 4,5 mg oksykodon.
Hjelpestoffer med kjent effekt:
Hver depottablett inneholder 64 mg laktose (som monohydrat).

Orionox Depot 10 mg depottabletter:
Hver depottablett inneholder 10 mg oksykodonhydroklorid som tilsvarer 9 mg oksykodon.
Hjelpestoffer med kjent effekt:
Hver depottablett inneholder 56 mg laktose (som monohydrat).

Orionox Depot 15 mg depottabletter:
Hver depottablett inneholder 15 mg oksykodonhydroklorid som tilsvarer 13,5 mg oksykodon.
Hjelpestoffer med kjent effekt:
Hver depottablett inneholder 51 mg laktose (som monohydrat).

Orionox Depot 20 mg depottabletter:
Hver depottablett inneholder 20 mg oksykodonhydroklorid som tilsvarer 17,9 mg oksykodon.
Hjelpestoffer med kjent effekt:
Hver depottablett inneholder 46 mg laktose (som monohydrat).

Orionox Depot 30 mg depottabletter:
Hver depottablett inneholder 30 mg oksykodonhydroklorid som tilsvarer 26,9 mg oksykodon.
Hjelpestoffer med kjent effekt:
Hver depottablett inneholder 36 mg laktose (som monohydrat).

Orionox Depot 40 mg depottabletter:
Hver depottablett inneholder 40 mg oksykodonhydroklorid som tilsvarer 35,9 mg oksykodon.
Hjelpestoffer med kjent effekt:
Hver depottablett inneholder 25 mg laktose (som monohydrat).

Orionox Depot 60 mg depottabletter:
Hver depottablett inneholder 60 mg oksykodonhydroklorid som tilsvarer 53,8 mg oksykodon.
Hjelpestoffer med kjent effekt:
Hver depottablett inneholder 86 mg laktose (som monohydrat).

Orionox Depot 80 mg depottabletter:
Hver depottablett inneholder 80 mg oksykodonhydroklorid som tilsvarer 71,7 mg oksykodon.
Hjelpestoffer med kjent effekt:
Hver depottablett inneholder 60 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Depottablett

Orionox Depot 5 mg depottablett:

Lyseblå, runde, bikonvekse, depottabletter med en diameter på 6,9 - 7,3 mm og en lengde på 3,2 - 3,9 mm.

Orionox Depot 10 mg depottablett:

Hvite, runde, bikonvekse, depottabletter med en diameter på 6,9 - 7,3 mm og en lengde på 3,2 - 3,9 mm.

Orionox Depot 15 mg depottablett:

Grå, runde, bikonvekse, depottabletter med en diameter på 6,9 - 7,3 mm og en lengde på 3,2 - 3,9 mm.

Orionox Depot 20 mg depottablett:

Lyserosa, runde, bikonvekse, depottabletter med en diameter på 6,9 - 7,3 mm og en lengde på 3,2 - 3,9 mm.

Orionox Depot 30 mg depottablett:

Brune, runde, bikonvekse, depottabletter med en diameter på 6,9 - 7,3 mm og en lengde på 3,2 - 3,9 mm.

Orionox Depot 40 mg depottablett:

Lys oransje til oker, runde, bikonvekse, depottabletter med en diameter på 6,9 - 7,3 mm og en lengde på 3,2 - 3,9 mm.

Orionox Depot 60 mg depottablett:

Rød-rosa, runde, bikonvekse, depottabletter med en diameter på 8,6 - 9,0 mm og en lengde på 4,6 - 5,3 mm.

Orionox Depot 80 mg depottablett:

Grønne, runde, bikonvekse, depottabletter med en diameter på 8,6 - 9,0 mm og en lengde på 5,0 - 5,6 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Sterke smerter som kun kan behandles tilfredsstillende med opioidanalgetika.

Orionox Depot er indisert til voksne og ungdom ≥ 12 år.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosen er avhengig av smerteintensiteten og pasientens individuelle toleranse for behandlingen.

Følgende generelle doseanbefaling er gitt:

Voksne og ungdom > 12 år

Dosetitrering og justering

Den initiale dosen for pasienter som ikke tidligere har blitt behandlet med opioider er vanligvis 10 mg oksykodonhydroklorid gitt med 12 timers intervall. Enkelte pasienter kan med fordel starte med en dose på 5 mg oksykodonhydroklorid for å redusere forekomsten av bivirkninger.

Pasienter som allerede bruker opioider kan starte behandlingen med en høyere dose så lenge tidligere opioidbehandling tas med i betraktningen.

Andre styrker av legemidlet er tilgjengelig for doser som ikke kan nås/er praktisk mulig å oppnå med denne styrken.

I henhold til velkontrollerte kliniske studier tilsvarer 10-13 mg oksykodonhydroklorid omtrent 20 mg morfinsulfat, begge med legemiddelform depottablett.

På grunn av individuelle variasjoner i sensitivitet for ulike opioider er det anbefalt at pasienter bør starte forsiktig med Orionox Depot etter bytte fra andre opioider, med 50-70 % av utregnet oksykodondose.

Enkelte pasienter som tar Orionox Depot i henhold til en fast doseplan, trenger analgetika med rask frigjøring som anfallsmedisin for å kontrollere gjennombruddssmerter. Orionox Depot er ikke indisert til behandling av akutte smerter og/eller gjennombruddssmerter. En enkeltdose av anfallsmedisinen bør være 1/6 av den ekvianalgetiske daglig dosen av Orionox Depot. Bruk av anfallsmedisinen mer enn 2 ganger daglig tyder på at dosen av Orionox Depot bør økes. Dosen bør ikke justeres oftere enn én gang hver 1-2 dager, inntil en stabil administrering på 2 ganger daglig er oppnådd.

Etter en doseøkning fra 10 mg til 20 mg som tas hver 12. time, bør dosen justeres trinnvis med steg på omtrent 1/3 av den daglige dosen. Målet er en pasient-spesifikk dosering som ved administrering 2 ganger daglig gir tilstrekkelig smertelindring med akseptable bivirkninger og så lite anfallsmedisin som mulig, så lenge smertebehandling er nødvendig.

Lik fordeling (samme dose morgen og kveld) etter en fast doseplan (hver 12. time) er passende for de fleste pasientene. For noen pasienter kan det være fordelaktig å fordele dosene ulikt. Generelt bør den laveste effektive analgetiske dosen velges. For behandling av ikke-maligne smerte er en daglig dose på 40 mg vanligvis tilstrekkelig, men høyere doser kan være nødvendig. Pasienter med kreft-relatert smerte kan trenge doser på 80-120 mg, som i enkelte tilfeller kan økes opptil 400 mg. Dersom enda høyere dose er nødvendig, bør dosen bestemmes individuelt slik at effekt er veid opp mot toleranse og risiko for bivirkninger.

Eldre pasienter

Hos eldre pasienter uten kliniske tegn på nedsatt lever- og/eller nyrefunksjon kreves vanligvis ingen dosejustering.

Risikopasienter

Risikopasienter, f.eks. pasienter med lav kroppsvekt eller langsom metabolisme av legemidler, bør innledningsvis få halve dosen av den som er anbefalt for voksne, dersom de ikke har blitt behandlet med opioider tidligere.

Den laveste anbefalte dosen, dvs. 10 mg, er derfor ikke nødvendigvis egnet som startdose. Dosetitrering bør utføres i henhold til de individuelle kliniske forhold.

Pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Oppstart av dosering bør gjøres med forsiktighet hos disse pasientene. Den anbefalte startdosen hos voksne bør reduseres med 50 % (f.eks. en total daglig dose på 10 mg oralt hos pasienter som ikke tidligere har blitt behandlet med opioider), og hver pasient bør titreres til adekvat smertelindring i henhold til de kliniske forhold.

Barn under 12 år

Oksykodon er ikke undersøkt hos barn yngre enn 12 år. Sikkerhet og effekt av Orionox Depot er ikke vist, og er derfor ikke anbefalt til bruk hos barn under 12 år.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

Orionox Depot bør tas 2 ganger daglig basert på en fast doseplan med fastsatt dosering.

Depottabletene kan tas med eller uavhengig av måltider med tilstrekkelig mengde væske. Orionox Depot må svelges hele, ikke tygges, deles eller knuses. Tygging, deling eller knusing av Orionox Depot tabletene kan føre til rask frigjøring og absorpsjon av en potensielt fatal dose av oksykodon.

Orionox Depot bør ikke tas sammen med alkoholholdige drikkevarer.

Behandlingsmål og seponering

Før oppstart av behandling med Orionox Depot, 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. I fravær av adekvat smertekontroll skal muligheten for hyperalgesi, toleranse og progresjon av underliggende sykdom vurderes (se pkt. 4.4).

Behandlingsvarighet

Oksykodon skal ikke brukes lengre enn nødvendig.

4.3 Kontraindikasjoner

- overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- alvorlig respirasjonsdepresjon med hypoksi og/eller forhøyet karbondioksidnivå i blod (hyperkapni).
- alvorlig kronisk obstruktiv lungesykdom.
- cor pulmonale.
- alvorlig bronkialastma.
- paralytisk ileus.
- akutte abdominalsmerter, forsinket ventrikkeltømming.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Respirasjonsdepresjon og nedatt hjertefunksjon

Respirasjonsdepresjon er den mest signifikante risikoen induisert av opioider og det er mest sannsynlig at dette oppstår hos eldre eller svekkede pasienter. Den respirasjonshemmende effekten til oksykodon kan føre til en økning i karbondioksidkonsentrasjonen i blod, og dermed i spinalvæsken. Hos pre-disponerte pasienter kan opioider forårsake alvorlig reduksjon i blodtrykket.

Risiko ved samtidig bruk av sederende legemidler som benzodiazepiner eller lignende legemidler

Samtidig bruk av Orionox Depot og sederende legemidler, som benzodiazepiner eller lignende legemidler, kan øke risikoen for sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og dødelighet. På grunn av dette bør samtidig bruk kun forbeholdes pasienter hvor alternativ behandling ikke er mulig. Dersom det besluttet å forskrive Orionox Depot sammen med sederende legemidler, bør den laveste effektive dosen benyttes og behandlingsvarigheten bør være så kort som mulig.

Pasientene bør følges nøye for tegn og symptomer på respiratorisk depresjon og sedasjon. I denne sammenheng anbefales det sterkt å informere pasientene og deres omsorgspersoner om disse symptomene (se pkt. 4.5).

Toleranse

Langvarig bruk av Orionox Depot kan føre til toleranseutvikling, som fører til bruk av høyere doser for å oppnå en ønsket analgetisk effekt. Det foreligger krysstoleranse overfor andre opioider. Kronisk bruk av Orionox Depot kan føre til fysisk avhengighet. Seponeringssymptomer kan forekomme etter brå seponering av behandlingen.

Dersom behandling med oksykodon ikke lenger er nødvendig, kan det være tilrådelig å redusere den daglig dosen gradvis for å forhindre seponeringssyndrom.

Seponeringssymptomer kan inkludere gjesping, mydriasis, lakrimasjon, rhinoré, tremor, hyperhidrose, angst, agitasjon, kramper og insmoni.

Hyperalgesi som ikke responderer på ytterligere doseøkning av oksykodon kan forekomme i svært sjeldne tilfeller, spesielt ved høye doser. Det kan være nødvendig å redusere oksykodondosen eller bytte til et annet opioid.

Orionox Depot har et potensial for avhengighet.

Problematiske 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 Orionox Depot 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 Orionox Depot kan føre til overdose og/eller død. Risikoen for å utvikle problematisk opioidbruk har 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 Orionox Depot 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.

Misbruk

Ved misbruk som parenteral venøs injeksjon, kan hjelpestoffer (spesielt talkum) i tablettene føre til nekrose av lokalt vev, granulomer i lungene eller andre alvorlige, potensielt fatale hendelser.

For å unngå å ødelegge tablettens egenskap med kontrollert frigjøring må depottablettene svelges hele, ikke tygges, deles eller knuses. Administrering av tygde, delte eller knuste depottabletter fører til rask frigjøring og absorpsjon av en potensielt fatal dose av oksykodon (se pkt. 4.9).

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.

Alkohol

Samtidig bruk av alkohol og Orionox Depot kan føre til en økt frekvens av Orionox Depot bivirkninger og samtidig bruk bør unngås.

Spesielle pasientgrupper

Forsiktighet bør utvises hos eldre og svekkede pasienter, pasienter med alvorlig nedsatt lunge-, lever- eller nyrefunksjon, myksødem, hypotyreose, Addisons sykdom (binyrebarksvikt), rusutløst psykose (f.eks. alkohol), prostatahypertrofi, binyrebarksvikt, alkoholisme, kjent opioidavhengighet, delirium tremens, pankreatitt, sykdom i galleveiene, galle- eller ureter-kolikk, inflammatorisk tarmsykdom, tilstander med økt trykk i hjernen, forstyrrelser i sirkulatorisk regulering, epilepsi eller anfallstendenser, og pasienter som har brukt MAO-hemmere i løpet av de siste to ukene. Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon bør monitoreres nøye.

Kirurgiske inngrep

Forsiktighet bør utvises ved bruk av oksykodon hos pasienter som gjennomgår tarmoperasjon. Opioider bør kun administreres etter operasjonen, når tarmfunksjonen er gjenopprettet.

Sikkerheten ved bruk av Orionox Depot før operasjon, er ikke fastslått.

Orionox Depot er ikke anbefalt for bruk før operasjon eller i løpet av de første 12-24 timene etter operasjonen.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Orionox Depot hos barn under 12 år har ikke blitt fastslått. Orionox Depot bør ikke brukes hos barn under 12 år av hensyn til forhold vedrørende sikkerhet og effekt.

Endokrine effekter

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

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Preparater som hemmer sentralnervesystemet (f.eks. sedativa, hypnotika, fenotiaziner, nevroleptika, anestetika, antidepressiva, muskelrelakserende) og andre opioider eller alkohol kan forsterke oksykodons bivirkninger, særlig respirasjonshemming.

Sederende legemidler som benzodiazepiner eller lignende legemidler

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

Samtidig bruk av oksykodon og serotonerge legemidler, som en selektiv serotoninreopptakshemmer (SSRI) eller en serotonin- og noradrenalinreopptakshemmer (SNRI), kan forårsake serotoninintoksitasitet. Symptomene på serotoninintoksitasitet kan inkludere endringer i mental status (f.eks. agitasjon, hallusinasjoner, koma), autonome forstyrrelser (f.eks. takykardi, ustabil 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.

MAO-hemmere er kjent for å interagere med narkotiske analgetika og gi CNS-stimulering eller hemming med hypertensiv eller hypotensiv krise (se pkt. 4.4). Orionox Depot bør brukes med forsiktighet hos pasienter som får samtidig administrering med MAO-hemmere eller som har fått MAO-hemmere i løpet av de siste to ukene (se pkt. 4.4).

Oksykodon metaboliseres hovedsakelig av CYP3A4, med bidrag fra CYP2D6. Aktiviteten til disse metabolske reaksjonsveiene kan hemmes eller induseres av ulike legemidler som administreres samtidig eller av bestanddeler i kosten. Legemidler som hemmer CYP2D6 aktiviteten, som paroksetin og kinidin, kan føre til redusert clearance av oksykodon, som kan føre til økt konsentrasjon av oksykodon i plasma.

CYP3A4-hemmere, som makrolidantibiotika (f.eks. klaritromycin, erytromycin og telitromycin), antimykotika av azoltypen (f.eks. ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol og posakonazol),

proteasehemmere (f.eks. boceprevir, ritonavir, indinavir, nelfinavir og sakinavir), cimetidin og grapefruktjuice kan gi redusert clearance av oksykodon som kan gi økt plasmakonsentrasjon av oksykodon. Justering av oksykodondosen kan være nødvendig på bakgrunn av dette. Noen spesifikke eksempler er gitt under:

- Itrakonazol, en potent CYP3A4-hemmer, 200 mg gitt i 5 dager, økte AUC for oksykodon gitt oralt. I gjennomsnitt var AUC omtrent 2,4 ganger høyere (i området 1,5-3,4).
- Vorikonazol, en CYP3A4-hemmer, 200 mg gitt 2 ganger daglig i 4 dager (de første to dosene gitt som 400 mg), økte AUC for oksykodon gitt oralt. I gjennomsnitt var AUC omtrent 3,6 ganger høyere (i området 2,7-5,6).
- Telitromycin, en CYP3A4-hemmer, 800 mg gitt i 4 dager, økte AUC for oksykodon gitt oralt. I gjennomsnitt var AUC omtrent 1,8 ganger høyere (i området 1,3-2,3).
- Grapefruktjuice, en CYP3A4-hemmer, 200 ml gitt 3 ganger daglig i 5 dager, økte AUC for oksykodon gitt oralt. I gjennomsnitt var AUC omtrent 1,7 ganger høyere (i området 1,1-2,1).

CYP3A4-indusere, som f.eks. rifampicin, karbamazepin, fenytoin og johannesurt, kan indusere metabolismen av oksykodon og føre til økt clearance av oksykodon, som kan føre til en redusert plasmakonsentrasjon av oksykodon. Det kan være nødvendig å justere dosen av oksykodon i henhold til dette. Noen spesifikke eksempler er gitt under:

- Johannesurt, en CYP3A4-induserer, 300 mg gitt 3 ganger daglig i 15 dager, reduserte AUC for oksykodon gitt oralt. I gjennomsnitt var AUC omtrent 50 % lavere (i området 37-57 %).
- Rifampicin, en CYP3A4-induserer, 600 mg gitt 1 gang daglig i 7 dager, reduserte AUC for oksykodon gitt oralt. I gjennomsnitt var AUC omtrent 86 % lavere.

Effekten av andre relevante isoenzym-hemmere på metabolismen av oksykodon er ikke kjent. Potensielle interaksjoner bør tas i betraktning.

Klinisk relevante endringer i internasjonal normalisert ratio (INR, International Normalised Ratio), både reduksjon av og økning i verdier, er sett hos personer der kumarin-antikoagulantia er brukt sammen med oksykodon.

Det finnes ingen studier som undersøker effekten av oksykodon på CYP-katalyserte metabolisme av andre legemidler.

Alkohol kan forsterke de farmakodynamiske effektene av Orionox Depot og samtidig bruk bør unngås.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

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

Graviditet

Det er begrenset mengde data på bruk av oksykodon hos gravide kvinner. Spedbarn med mødre som har brukt opioider i løpet av de siste 3 til 4 ukene før fødsel, bør monitoreres for respirasjonsdepresjon. Seponeringssymptomer kan observeres hos nyfødte barn med mødre som får behandling med oksykodon.

Amming

Oksykodon kan skilles ut i morsmelk og føre til respirasjonsdepresjon hos nyfødte barn. Oksykodon bør derfor ikke brukes av mødre som ammer.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ved oppstart av behandling og etter dosejustering, kan oksykodonhydroklorid ha en stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Årvåkenhet og reaksjonsevne kan være såpass nedsatt at evnen til å kjøre bil og bruke maskiner påvirkes eller er fullstendig svekket.

Ved stabil behandling er et generelt forbud mot å kjøre bil ikke nødvendig. Under disse forholdene har oksykodonhydroklorid liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Behandlerne må vurdere hver enkelt situasjon.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Oksykodon kan føre til respirasjonsdepresjon, miose, bronkiale spasmer og kramper i glatt muskulatur, og kan undertrykke hosterefleksen.

Bivirkningstabell

Bivirkningene som kan anses å ha en mulig sammenheng med behandlingen er listet opp nedenfor etter organklasser og absolutt frekvens. Frekvensen er definert som:

Svært vanlige ($\geq 1/10$)

Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)

Sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$)

Svært sjeldne ($< 1/10\,000$),

Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Organklasse-system	Svært sjeldne ($\geq 1/10$)	Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)	Sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$)	Svært sjeldne ($< 1/10\,000$)	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer				Lymfadenose		
Forstyrrelser i immun-systemet			Overfølsomhet			Anafylaktiske reaksjoner
Endokrine sykdommer			Syndrom med uhensiktsmessig utskillelse av antidiuretisk hormon			
Stoffskifte- og ernærings-betingede sykdommer		Anoreksi, nedsatt appetitt	Dehydrering			
Psykiske lidelser		Ulike psykiske bivirkninger inkludert humørforandringer (f.eks. angst, depresjon), endringer i aktivitet (hovedsakelig undertrykkelse som noen ganger er assosiert med letargi, en sjelden gang	Endring i oppfatningen som de-personalisering, hallusinasjoner, påvirket labilitet, hyperakusi, euforisk humør, agitasjon, nedsatt libido, legemiddel-avhengighet (se pkt. 4.4.)			Aggresjon

Organklasse-system	Svært sjeldne ($\geq 1/10$)	Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)	Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)	Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
		økning med nervøsitet og insomni) og endringer i kognitiv prestasjon (unormal tenking, forvirring, isolerte tilfeller av talelidelser)				
Nevrologiske sykdommer	Somnolens, svimmelhet, hodepine	Asteni, tremor	Både økt og redusert muskeltonus, hukommelsestap, kramper, hypertoni, ufrivillige muskelsammen-trekninger, hypoestesi, tale-lidelser, synkope, parestesi, dysguesi, koordinasjons-forstyrrelser	Anfall, særlig hos pasienter med epilepsi eller med tendens til kramper, muskel-spasmer		Hyperalgesia
Øye-sykdommer			Lakrimasjons-lidelser, nedsatt syn, miose			
Sykdommer i øre og labyrint			Vertigo, tinnitus			
Hjerte-sykdommer			Supra-ventrikulær takykardi, palpitasjoner (i sammenheng med seponerings-syndrom)			
Kar-sykdommer			Vasodilatasjon	Hypotensjon, ortostatisk hypotensjon		
Sykdommer i respirasjons-organer, thorax og mediastinum		Dyspné, bronkospasme	Respirasjons-depresjon, økt hoste, faryngitt, rhinitt, stemme-forandringer			Sentralt søvnapné-syndrom
Gastro-intestinale	Forstoppelse, kvalme,	Munntørret som i sjeldne	Munnsår, tannkjøtt-	Blødning i tannkjøttet,		Karies

Organklasse-system	Svært sjeldne (≥ 1/10)	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100)	Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000)	Svært sjeldne (< 1/10 000)	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
sykdommer	oppkast	tilfeller er ledsaget av tørste og svelgevansker, gastro-intestinale lidelser som abdominal-smerter, diaré, dyspepsi	betennelse, stomatitt, flatulens, raping, dysfagi, ileus	økt appetitt, tårreaktig avføring, flekker og skader på tenner		
Sykdommer i lever og galleveier			Økt nivå av leverenzymmer			Kolestase, gallekolikk
Hud- og underhuds-sykdommer	Pruritus	Huderupsjoner inkludert utslett, hyperhidrose, i sjeldne tilfeller økt fotosensitivitet, i isolerte tilfeller urtikaria eller eksfoliativ dermatitt	Tørr hud	Herpes simplex, urtikaria		
Sykdommer i nyre og urinveier		Vannlatingsforstyrrelser (økt trang til å urinere)	Urinretensjon			
Lidelser i kjønnsorganer og bryst-sykdommer			Erekttil dysfunksjon, impotens			Amenoré
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonssstedet		Asteni-tilstander	Skader pga. uhell, smerter (f.eks. brystsmerter), malaise, ødem, perifert ødem, migræne, fysisk avhengighet med seponerings-symptomer, legemiddel-toleranse, allergiske reaksjoner, frysninger, tørste	Vektendringer (økning eller reduksjon), cellulitter		Abstinens-syndrom hos nyfødte

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Legemiddelavhengighet

Gjentatt bruk av Orionox Depot 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).

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 Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer på forgiftning

Miose, respirasjonsdepresjon, somnolens, redusert muskeltonus og blodtrykksfall. I alvorlige tilfeller kan det forekomme sirkulatorisk kollaps, stupor, koma, bradykardi og ikke-kardiogent lungeødem. Misbruk av høye doser av sterke opiat, slik som oksykodon, kan være fatalt.

Toksisk leukoencefalopati har vært observert ved overdose av oksykodon.

Behandling ved forgiftning

Primærfokus bør være å sikre frie luftveier og opprette assistert eller kontrollert ventilasjon. Ved overdose kan det være indisert å gi en opiatantagonist intravenøst (f.eks. 0,4-2 mg intravenøs nalokson). Administrering av enkeltdoser må gjentas med intervaller på 2-3 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) er mulig. Infusjonshastigheten bør justeres i henhold til de tidligere bolusinjeksjonene og pasientens respons. Nalokson bør ikke administreres i fravær av klinisk signifikant respiratorisk eller sirkulatorisk depresjon sekundært til overdose med oksykodon. Nalokson bør administreres med forsiktighet til pasienter med kjent, eller mistenkt, fysisk avhengighet av oksykodon. I slike tilfeller kan en brå eller fullstendig reversering av opioideffekter utløse smerte og et akutt seponeringssyndrom.

Ventrikkelskylling 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 den siste timen, forutsatt at luftveiene kan beskyttes. Det er rimelig å anta at senere administrering av aktivt kull kan være fordelaktig ved depotformuleringer, men det finnes ikke data som støtter 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 infusionsbehandling) bør om nødvendig, benyttes i behandlingen av etterfølgende sirkulatorisk sjokk. Ved hjerrestans eller arytmier kan hjertemassasje eller defibrillering være indisert. I tillegg kan assistert ventilasjon samt opprettholdelse av væske og elektrolyttbalanse være nødvendig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Analgetika, opioider, opiumsalkaloider, ATC-kode: N02AA05

Oksykodon viser affinitet til kappa-, my- og deltaopiatreseptorer i hjernen og ryggmargen. Det virker på disse reseptorene som en opiatagonist uten en antagonistisk effekt. Den terapeutiske effekten er hovedsakelig analgetisk og sedativ. Sammenlignet med raskt frisatt oksykodon, gitt alene eller i kombinasjon med andre substanser, gir depottabletter smertelindring i en markert lengre periode, uten økt forekomst av bivirkninger.

Andre farmakologiske effekter

In vitro- og dyrestudier indikerer ulike effekter av naturlige opioider, som morfin, på deler av immunsystemet. Den kliniske betydningen av disse funnene er ukjent.

Det er ukjent om oksykodon, et semisyntetisk opioid, har immunologiske effekter som ligner på morfin.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Den relative biotilgjengeligheten for Orionox Depot er sammenlignbar med den for raskt innsettende oksykodon, med maksimal plasmakonsentrasjon etter omtrent 3 timer etter inntak av depottablettene sammenlignet med 1-1,5 timer. Maksimale plasmakonsentrasjoner og svingninger i konsentrasjoner av oksykodon for depottabletter og for raskt frisettende formulering er sammenlignbare når de gis med samme daglige dose i intervaller på henholdsvis 12 og 6 timer

Tablettene må ikke knuses, deles eller tygges da dette fører til rask oksykodonfrisetting og absorpsjon av en potensielt fatal oksykodondose på grunn av at depoteffekten til tablettene blir skadet.

Distribusjon

Den absolute biotilgjengeligheten av oksykodon er omtrent to 2/3 i forhold til parenteral administrering. Ved «steady-state» er distribusjonsvolumet for oksykodon 2,6 l/kg, plasmaproteinbindingen 38-45 %, eliminasjons halveringstiden 4-6 timer og plasma clearance 0,8 l/min. Eliminasjons halveringstiden for oksykodon fra depottabletter er 4-5 timer ved «steady-state»-verdier som oppnås etter gjennomsnittlig 1 dag.

Biotransformasjon

Oksykodon metaboliseres i tarm og lever via cytokrom P450 systemet til noroksykodon og oksymorfin, i tillegg til flere glukuronid-konjugater. *In vitro* studier viser at terapeutiske doser av cimetidin trolig ikke har noen relevant effekt på dannelsen av noroksykodon. Hos mennesker reduserer kinidin produksjon av oksymorfin, mens de farmakodynamiske egenskapene til oksykodon hovedsakelig forblir upåvirket. Bidraget fra metabolittene til den totale farmakodynamiske effekten er ubetydelig.

Eliminasjon

Oksykodon og dets metabolitter utskilles via urin og fæces. Oksykodon passerer placenta og gjenfinnes i morsmelk.

Linearitet/ikke-linearitet

Linearitet i plasmakonsentrasjoner ble vist i doseområdet 5-80 mg for depottabletter basert på hastighet og grad av absorpsjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Oksykodon hadde ingen påvirkning på fertilitet eller tidlig embryoutvikling hos hann- og hunnrotter ved doser på opptil 8 mg/kg kroppsvekt og forårsaket ingen deformiteter hos rotter ved doser på opptil 8 mg/kg og hos kaniner ved doser på opptil 125 mg/kg kroppsvekt. Det ble imidlertid observert en doserelatert stigning i utviklingsmessige avvik (økt forekomst av 27 presakrale ryggvirvler, ekstra ribbeinspar) hos kaniner da individuelle fostre ble statistisk evaluert. Når disse dataene ble statistisk evaluert per kull, var kun forekomsten av 27 presakrale ryggvirvler økt i 125 mg/kg gruppen, et dosenivå som ga alvorlig farmakotoksisk effekt hos de drektige dyrene. I en studie av peri- og postnatal utvikling var kroppsvekten lavere hos F1 rotter ved dosering med 6 mg/kg/dag sammenlignet med kontrollgruppen som fikk doser der maternell kroppsvekt og matinntak var redusert (NOAEL 2 mg/kg kroppsvekt). Det var ingen effekter på fysiske, refleksologiske eller sensoriske utviklingsparametere eller på de atferdsmessige og reproduktive kjennetegnene. Langtidsstudier på karsinogenisitet er ikke utført.

Oksykodon viser en klastogent potensiale i *in vitro* forsøk. Imidlertid ble ingen lignende effekter, selv ved toksiske doser, observert under *in vivo*-betingelser. Resultatene indikerer at den mutasjonsfremkallende risikoen hos mennesker ved terapeutiske konsentrasjoner av oksykodon kan utelukkes med tilstrekkelig sikkerhet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne

Laktosemonohydrat

Ammoniummetakrylatkopolymer (type B)

Povidon (K29/32)

Talkum

Triacetin

Stearylalkohol

Magnesiumstearat

Filmdrasjering

Orionox Depot 5 mg depottabletter

Hypromellose

Talkum

Makrogol 400

Titandioksid

Briljantblå FCF

Orionox Depot 10 mg depottabletter

Hypromellose

Talkum

Makrogol 400

Titandioksid

Orionox Depot 15 mg depottabletter

Hypromellose

Talkum

Makrogol 400

Titandioksid

Jernoksid, svart

Orionox Depot 20 mg depottabletter

Hypromellose

Talkum

Makrogol 400

Titandioksid

Jernoksid, rødt

Orionox Depot 30 mg depottabletter

Hypromellose

Talkum

Makrogol 400

Titandioksid

Jernoksid, brun

Jernoksid, svart

Orionox Depot 40 mg depottabletter

Hypromellose

Talkum
Makrogol 400
Titandioksid
Jernoksid, rødt
Jernoksid, gult

Orionox Depot 60 mg depottabletter
Hyppromellose
Talkum
Makrogol 400
Titandioksid
Jernoksid, rødt
Erytrosin

Orionox Depot 80 mg depottabletter
Hyppromellose
Makrogol 400
Titandioksid
Indigokarmin aluminiumslakk
Jernoksid, gult

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Orionox Depot 5 mg
2 år.

Orionox Depot 10 mg
3 år.

Orionox Depot 15 mg / 20 mg / 30 mg / 40 mg / 60 mg / 80 mg
3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Orionox Depot 5 mg
Oppbevares ved høyst 25 °C

Orionox Depot 10 mg
Oppbevares ved høyst 25 °C

Orionox Depot 15 mg / 20 mg / 30 mg / 40 mg / 60 mg / 80 mg
Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Barnesikret PVC/PVdC-Aluminium perforerte endoseblisterpakninger
med 10x1, 14x1, 20x1, 25x1, 28x1, 30x1, 40x1, 50x1, 56x1, 60x1, 98x1 og 100x1 depottabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

5 mg: 12-9219
10 mg: 12-9220
15 mg: 12-9221
20 mg: 12-9222
30 mg: 12-9223
40 mg: 12-9224
60 mg: 12-9225
80 mg: 12-9226

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 08. desember 2014
Dato for siste fornyelse: 11. oktober 2018

10. OPPDATERINGSDATO

17.05.2023