1. LEGEMIDLETS NAVN

OxyNorm 5 mg harde kapsler
OxyNorm 10 mg harde kapsler
OxyNorm 20 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

5 mg
1 kapsel inneholder 5 mg oksykodonhydroklorid tilsvarende 4,5 mg oksykodon.

10 mg
1 kapsel inneholder 10 mg oksykodonhydroklorid tilsvarende 9 mg oksykodon.

20 mg
1 kapsel inneholder 20 mg oksykodonhydroklorid tilsvarende 18 mg oksykodon.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt
OxyNorm 5 mg harde kapsler inneholder paraoransje (E110).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard.

OxyNorm kapsel 5 mg: Oransje/beige kapsel merket med «ONR 5».
OxyNorm kapsel 10 mg: Hvit/beige kapsel merket med «ONR 10».
OxyNorm kapsel 20 mg: Rosa/beige kapsel merket med «ONR 20».

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

OxyNorm er indisert hos voksne og ungdom (fra 12 og eldre) til behandling av sterke smerter som kun kan kontrolleres tilstrekkelig med opioide analgetika.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Dersom en opioidformulering med umiddelbar frisetting brukes som akuttbehandling («Rescue medication») i tillegg til depot-frigjøring, kan behovet for mer enn to episoder med akuttbehandling per dag være en indikasjon på at depotdosen krever opptitrering.

Voksne
OxyNorm kapsler bør tas med 4-6 timers intervaller. Opioider skal dosetitreres individuelt på grunn av store forskjeller mellom ulike pasienter med hensyn til farmakokinetikk, smerteintensitet, smertegenese, eventuell toleranse og alder. Riktig dosering for hver pasient er den laveste dosen som i tilstrekkelig grad kontrollerer smertene uten betydelige bivirkninger.

Vanlig startdose for ikke tidligere opioidbehandlede pasienter:
Dosen skal tilpasses individuelt avhengig av pasientens tilstand og med hensyn til eventuell tidligere smertebehandling. Startdose for pasienter som ikke tidligere har fått opioider er 5 mg hver 6. time, men høyere startdose kan være nødvendig avhengig av pasientens behov for smertekontroll. Dersom

smertene reagerer på opioider, kan dosen økes hver dag til nødvendig effekt er oppnådd eller uakseptable bivirkninger oppstår.

Hos pasienter som har fått oralt morfin før OxyNorm-behandling, bør døgndosen baseres på følgende forhold: 5 mg oralt oksykodon tilsvarer 10 mg morfin gitt oralt. Det må påpekes at dette er en veiledning for nødvendig dosering av OxyNorm kapsler. Variasjon mellom pasientene krever at doseringen titreres nøye hos den enkelte pasient til tilfredsstillende dose oppnås. Ved oppstart kan det være tilrådelig å benytte en lavere dose enn den tilsvarende dosen.

Pasienter som allerede får opioider kan, avhengig av tidligere erfaring, starte med høyere OxyNorm-dose.

Når OxyNorm kapsler brukes ved smertegjennombrudd hos pasienter som får oksykodon som depotformulering, bør 1/8 til 1/6 av den totale døgndosen administreres.

Man bør være spesielt oppmerksom på behandling av opioidrelaterte bivirkninger.

Etter at behandlingen er initiert bør legen regelmessig kontrollere smertelindring og andre opioideffekter, slik at dosen justeres for å oppnå mest mulig effektiv smertekontroll og for å kunne behandle bivirkninger.

Ved overgang mellom oral og parenteral oksykodon
Dosen bør baseres på følgende forhold: 2 mg oral oksykodon tilsvarer 1 mg parenteral oksykodon. Det må påpekes at dette er en veiledning for dosering. Individuell variasjon mellom pasientene krever at dosen titreres nøye hos den enkelte pasient.

Behandlingsvarighet
Oksykodon skal ikke brukes lengre enn nødvendig. Se avsnitt 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler vedrørende behov for tett oppfølging for utvikling av avhengighet og misbruk.

Eldre
Forsiktighet bør utvises ved behandling med oksykodon hos eldre pasienter. Oksykodons plasmakonsentrasjon synes å være høyere hos eldre personer enn hos yngre personer. Dosejustering er vanligvis ikke nødvendig hos eldre pasienter.

Nedsatt nyrefunksjon
Plasmakonsentrasjonen av oksykodon er høyere hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon enn hos pasienter med normal nyrefunksjon. Innledende dosering bør følge en konservativ tilnærming hos disse pasientene. Anbefalt startdose for voksne bør reduseres med 50 % (for eksempel en total døgndose på 10 mg oralt hos pasienter som ikke tidligere har fått opioider), og hver pasient skal titreres til adekvat smertekontroll ut fra sin kliniske situasjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon
Plasmakonsentrasjonen av oksykodon er høyere hos pasienter med nedsatt leverfunksjon enn hos pasienter med normal leverfunksjon. Innledende dosering bør følge en konservativ tilnærming hos disse pasientene. Anbefalt startdose for voksne bør reduseres med 50 % (for eksempel en total døgndose på 10 mg oralt hos pasienter som ikke tidligere har fått opioider), og hver pasient skal titreres til adekvat smertekontroll ut fra sin kliniske situasjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrisk populasjon
Opioider skal kun brukes til egnede indikasjoner og forskrives av spesialist med erfaring i håndtering av sterke smerter hos barn, med nøye vurdering av fordelene og risikoene.

Ungdom (fra 12 år og eldre)
Vanlig startdose hos pasienter som tidligere ikke har fått opioider og pasienter med sterke smerter som ikke er kontrollert med svake opioider er 5 mg OxyNorm hver 6. time. Dosen bør deretter titreres nøye, om nødvendig på daglig basis, inntil tilstrekkelig smertekontroll er oppnådd. Doseringsintervallet kan reduseres til 4 timers mellomrom om nødvendig, men bør ikke tas mer enn 6 ganger daglig.

Pasienter som allerede får opioider kan starte på høyere doser, avhengig av deres tidligere erfaring med opioider.

Barn under 12 år
Sikkerhet og effekt av oksykodon hos barn under 12 år er ikke fastslått. Ingen data er tilgjengelig.

Administrasjonsmåte
Til oral bruk.
Kapslene skal svelges hele med vann.

Behandlingsmål og seponering
Før oppstart av behandling med OxyNorm, 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).

Behandlingens varighet
Oksykodon skal ikke brukes lenger enn nødvendig. Se pkt. 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler vedrørende behovet for nøye overvåking med hensyn på utvikling av avhengighet og misbruk.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Enhver situasjon der opioider er kontraindisert:
- alvorlig kronisk obstruktiv lungesykdom
- pulmonal hjertesykdom
- alvorlig bronkialastma
- alvorlig respirasjonsdepresjon med hypoksi og/eller hyperkapni (se pkt. 4.4)
- paralytisk ileus.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Respirasjonsdepresjon
Den største risikoen ved overdosering av opioder er respirasjonsdepresjon. Den respirasjonshemmende effekten til oksykodon skyldes hemming av karbondioksids stimulerende effekt på respirasjonssentrene i den forlengede marg. Denne effekten kan medføre respirasjonssvikt hos pasienter med nedsatt lungekapasitet som følge av lungesykdom eller påvirkning av andre legemidler (se også pkt. 4.5).

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.

Spesielle pasientgrupper
Forsiktighet bør utvises ved behandling av svekkede eldre, pasienter med sterkt nedsatt lunge-, nyre- eller leverfunksjon, hypertyreose, hypotyreose, myksødem, Addisons sykdom, toksisk psykose,

prostatahyperplasi, binyrebarkinsuffisiens, alkoholisme, delirium tremens, galleveissykdommer, pankreatitt, inflammatorisk tarmsykdom, hypotensjon, hypovolemi, hodeskader (grunnet fare for økt intrakranielt trykk) eller hos pasienter som behandles med MAO-hemmere, benzodiazepiner, andre CNS-depressiva (inkludert alkohol) eller som har blitt behandlet med MAO-hemmere de siste to ukene (se pkt. 4.5). Det kan være behov for å redusere dosen (se også pkt. 4.2).

Oksykodon og sedative legemidler
Samtidig bruk av oksykodon og sedativa, som benzodiazepiner eller lignende legemidler, kan medføre sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og død. Samtidig forskrivning av sedativa bør derfor være forbeholdt pasienter der andre behandlingsalternativer ikke er mulig. Dersom oksykodon blir forskrevet samtidig med sedativa, bør laveste effektive dose benyttes, og behandlingstiden bør være kortest mulig. Pasienter skal overvåkes nøye for tegn og symptomer på respirasjonsdepresjon og sedasjon. I den forbindelse anbefales det sterkt å gjøre pasienter og deres omsorgspersoner oppmerksomme på disse symptomene (se pkt. 4.5).

Andre advarsler og forsiktighetsregler
Oksykodons effekt kan være forsterket etter encefalitt.

Oksykodon bør ikke anvendes ved idiopatiske eller psykopatologiske smertetilstander.

Legemidlet kan hemme hosterefleksen.

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

Gastrointestinal motilitet og kirurgi
Oksykodon øker tonus i glatt muskulatur i mage-tarm-kanalen og medfører forstoppelse ved forsinket tarmpassasje av mat (se pkt. 4.8). Ved mistanke om tarmslyng ved bruk av OxyNorm, skal behandlingen straks avbrytes.

Som for alle opioidpreparater, bør oksykodonpreparater brukes med forsiktighet etter abdominal kirurgi, da det er kjent at opioider svekker tarmens motilitet. Oksykodon bør ikke brukes før legen har forsikret seg om at tarmfunksjonen er normal.

OxyNorm anbefales ikke til preoperativ bruk eller postoperativt de første 12-24 timene. Oppstartstidspunkt for den postoperative behandlingen med OxyNorm må vurderes for hver enkelt pasient ut fra type og omfang av operasjon, anestesimetode, samtidig bruk av andre legemidler og pasientens tilstand.

Økt tonus i glatt muskulatur øker også trykket i galle- og urinveier, og oksykodon er derfor mindre egnet ved galle- eller urinveisspasmer.

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 OxyNorm 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 OxyNorm 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 OxyNorm 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.

Seponering/Abstinens
Abstinenssyndrom kan oppstå ved brå seponering av behandling. Når en pasient ikke lenger har behov for behandling med oksykodon, anbefales gradvis nedtrapping av dosen for å unngå abstinenssymptomer. Abstinenssymptomer kan omfatte gjesping, mydriasis, lakrimasjon, rhinoré, tremor, hyperhidrose, angst, uro, kramper og insomni.

Plutselig behandlingsavbrudd kan innen 24 timer gi opphav til følgende abstinenssymptomer: rastløshet, lakrimasjon, rhinoré, svetting og urolig søvn. Disse symptomene kan forsterkes de tre påfølgende dagene.

Toleranse
Som med alle opioider kan pasienten utvikle toleranse overfor legemidlet ved kronisk bruk og ha behov for gradvis høyere doser for å opprettholde smertekontroll.

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

Parenteralt misbruk av orale legemiddelformer
Misbruk av orale legemiddelformer ved parenteral administrering kan forventes å medføre alvorlige bivirkninger som kan være livstruende (se pkt. 4.9).

Alkohol
Samtidig bruk av alkohol og OxyNorm kan gi økt risiko for bivirkninger av oksykodon. Samtidig bruk skal unngås (se pkt. 4.5).

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

OxyNorm 5 mg kapsel inneholder nitro-fargestoffet paraoransje (E110) som kan forårsake allergiske reaksjoner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig bruk av oksykodon 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, gabapentioner som pregabalin, anxiolytika, hypnotika og sedativa (inkludert benzodiazepiner), antipsykotika, antidepressiva, fenotiaziner og alkohol.

Antikolinergika (f.eks. trisykliske antidepressiva, antipsykotika, antihistaminer, parkinsonmidler og muskelrelaksantia) kan forsterke oksykodons antikolinerge bivirkninger (som forstoppelse, munntørrhet og vannlatingsforstyrrelser).

Samtidig bruk av oksykodon og serotonerge legemidler, som en selektiv serotoninreopptakshemmer (SSRI) eller en serotonin- og noradrenalinreopptakshemmer (SNRI), kan forårsake serotonintoksisitet. Symptomene på serotonintoksisitet kan omfatte 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 hos pasienter som bruker disse legemidlene. Hos enkelte pasienter kan det være behov for dosereduksjon.

Det er kjent at MAO-hemmere interagerer med narkotiske analgetika. De gir CNS-stimulering eller -hemming med hyper- eller hypotensiv krise (se pkt. 4.4). OxyNorm bør anvendes med spesiell forsiktighet hos pasienter som samtidig får MAO-hemmere eller som har fått MAO-hemmere de siste to ukene (se pkt. 4.4).

Oksykodon metaboliseres hovedsakelig av CYP3A4 med bidrag fra CYP2D6. Aktiviteten til disse enzymene kan hemmes eller induseres av forskjellige legemidler og kosttilskudd som inntas samtidig, noe som kan medføre endret plasmakonsentrasjon av oksykodon. Det kan derfor være nødvendig å justere oksykodondosen.

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 og medføre økt plasmakonsentrasjon av oksykodon. Reduksjon av oksykodondosen og retitrering kan derfor være nødvendig.

Eksempler:

- Etter fem dagers oral administrering av 200 mg itrakonazol, en potent CYP3A4-hemmer, én gang daglig, økte AUC for oralt oksykodon. Gjennomsnittlig AUC var ca. 2,4 ganger høyere, i området 1,5-3,4.

- Etter fire dagers oral administrering av 200 mg vorikonazol, en CYP3A4-hemmer, to ganger daglig (første dag 2 x 400 mg), økte AUC for oralt oksykodon. Gjennomsnittlig AUC var ca. 3,6 ganger høyere, i området 2,7-5,6.

- Etter fire dagers oral administrering av 800 mg telitromycin, en CYP3A4-hemmer, én gang daglig, økte AUC for oralt oksykodon. Gjennomsnittlig AUC var ca. 1,8 ganger høyere, i området 1,3-2,3.

- Etter fem dagers oral administrering av 200 ml grapefruktjuice, en CYP3A4-hemmer, tre ganger daglig, økte AUC for oralt oksykodon. Gjennomsnittlig AUC var ca. 1,7 ganger høyere, i området 1,1-2,1.

CYP3A4-induktorer, som rifampicin, karbamazepin, fenytoin og johannesurt, kan indusere oksykodons metabolisme og gi økt clearance av legemidlet, noe som medfører redusert plasmakonsentrasjon av oksykodon. Forsiktighet anbefales derfor, og ytterligere titrering kan være nødvendig for å oppnå smertekontroll.

Eksempler:

- Johannesurt, en CYP3A4-induktor, gitt som 300 mg tre ganger daglig i femten dager, reduserte AUC for oralt oksykodon. I gjennomsnitt var AUC ca. 50 % lavere (spredning 37-57 %).

- Rifampicin, en CYP3A4-induktor, gitt som 600 mg én gang daglig i syv dager, reduserte AUC for oralt oksykodon. I gjennomsnitt var AUC ca. 86 % lavere.

Legemidler som hemmer CYP2D6-aktivitet, som paroksetin, fluoksetin og kinidin, kan gi redusert clearance av oksykodon og medføre økt plasmakonsentrasjon av oksykodon. Samtidig bruk av CYP2D6-hemmere har imidlertid kun medført ubetydelig påvirkning av oksykodons eliminasjon og ingen påvirkning av oksykodons farmakodynamiske effekter.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

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

Graviditet
Erfaring med behandling under graviditet mangler. Dyrestudier har ikke vist relevante reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Langvarig bruk av oksykodon under graviditet kan gi

abstinenssymptomer hos det nyfødte barnet. Administrering av oksykodon like før fødselen kan gi respirasjonsdepresjon hos det nyfødte barnet. Under graviditet skal oksykodon kun gis på indikasjon, og der morens behov veies opp mot risikoen for barnet. På grunn av risiko for respirasjonsdepresjon og/eller abstinenssymptomer, bør nyfødte barn av mødre som har vært behandlet med oksykodon under svangerskapets siste 3 til 4 uker overvåkes nøye

Amming
Oksykodon går over i morsmelk og kan forårsake respirasjonsdepresjon hos barn som ammes. Konsentrasjonsforholdet mellom melk og plasma var 3,4:1. Oksykodon bør derfor ikke brukes av mødre som ammer.

Fertilitet
Det er ingen tilgjengelige data fra mennesker. Oksykodon har ikke vist effekt på fertilitet hos rotter (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Behandling med oksykodon kan svekke reaksjonsevnen. Sedasjon er en vanlig bivirkning. For opioider gjelder generelt at reaksjonsevnen svekkes, spesielt i begynnelsen av behandlingen og ved doseøkning, og dermed svekkes også evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Dette bør tas hensyn til når det kreves skjerpet oppmerksomhet, f.eks. ved bilkjøring og bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

De vanligste bivirkningene er forstoppelse og kvalme, som begge forekommer hos 25-30 % av pasientene ved oral administrering. Kvalme eller oppkast er vanligvis forbigående, men kan lindres med antiemetika. Som med andre sterke opioider kan forstoppelse forekomme og bør behandles på egnet måte med laksantia. Dersom de opioidrelaterte bivirkningene fortsetter bør de utredes med hensyn til alternative årsaker.

Med unntak av forstoppelse bruker bivirkningene av rene opioidagonister å avta ved fortsatt behandling.

Den mest alvorlige bivirkningen er som for andre opioider respirasjonsdepresjon (se også pkt. 4.4 og 4.9). Respirasjonsdepresjon forekommer vanligvis hos eldre, svake eller pasienter som ikke har utviklet toleranse.

Følgende frekvenskategorier danner grunnlaget for klassifisering av bivirkningene:

Svært vanlige	≥ 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 ut ifra tilgjengelige data

Følgende bivirkninger kan forekomme:

Forstyrrelser i immunsystemet	
Mindre vanlige	Overfølsomhet
Ikke kjent	Anafylaktisk reaksjon, anafylaktoid reaksjon
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Vanlige	Redusert appetitt
Mindre vanlige	Dehydrering
Psykiatriske lidelser	
Vanlige	Angst, depresjon, insomni, nervøsitet, endring i kognitiv ytelse (inkludert unormale tanker, forvirring)

Mindre vanlige	Agitasjon, affektlabilitet, eufori, hallusinasjoner, redusert libido, legemiddelavhengighet (se pkt. 4.4)
Ikke kjent	Aggresjon
Nevrologiske sykdommer	
Svært vanlige	Somnolens, svimmelhet, hodepine
Vanlige	Tremor, letargi
Mindre vanlige	Amnesi, krampeanfall, hypertoni, hypoestesi, ufrivillig muskelkontraksjon, taleforstyrrelser, synkope, parestesi, dysgeusi
Ikke kjent	Hyperalgesi, søvnapnésyndrom
Øyesykdommer	
Mindre vanlige	Synssvekkelse, miose
Sykdommer i øre og labyrint	
Mindre vanlige	Vertigo
Hjertesykdommer	
Mindre vanlige	Palpitasjoner (i forbindelse med abstinenssyndrom)
Karsykdommer	
Mindre vanlige	Vasodilatasjon
Sjeldne	Hypotensjon, ortostatisk hypotensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Vanlige	Dyspné
Mindre vanlige	Respirasjonsdepresjon
Ikke kjent	Sentralt søvnapnésyndrom
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige	Forstoppelse, kvalme, oppkast
Vanlige	Abdominalsmerter, diaré, munntørrhet, dyspepsi
Mindre vanlige	Dysfagi, flatulens, sure oppstøt, ileus
Ikke kjent	Karies
Sykdommer i lever og galleveier	
Mindre vanlige	Økte leverenzymer
Ikke kjent	Kolestase, galleveiskolikk
Hud- og underhudssykdommer	
Svært vanlige	Kløe
Vanlige	Utslett, hyperhidrose
Mindre vanlige	Tørr hud
Sjeldne	Urticaria
Sykdommer i nyre og urinveier	
Mindre vanlige	Urinretensjon
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
Mindre vanlige	Erektil dysfunksjon, hypogonadisme
Ikke kjent	Amenoré
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Vanlige	Asteni, fatigue
Mindre vanlige	Frysninger, seponeringssyndrom, malaise, ødem, perifert ødem, legemiddeltoleranse, tørste
Ikke kjent	Neonatalt legemiddelseponeringssyndrom

Legemiddelavhengighet
Gjentatt bruk av OxyNorm 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).

Pediatrisk populasjon
Frekvens, type og alvorlighetsgrad av bivirkninger hos ungdommer (12 til 18 år) ser ut til å være tilsvarende som hos voksne (se pkt. 5.1).

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 overdosering
Tegn på overdosering er knappenålsstore pupiller (miose), respirasjonsdepresjon, søvnighet, slapphet i skjelettmuskulaturen, bradykardi, hypotensjon og lungeødem. Stupor eller koma og død kan inntreffe i alvorlige tilfeller.
Toksisk leukoencefalopati har vært observert ved overdose av oksykodon.

Behandling av overdosering
Det viktigste er å sikre åpne luftveier og iverksette assistert eller kontrollert ventilasjon. Opprettholde og støtt åndedrett og sirkulasjon. Om nødvendig ventrikkeltømming, medisinsk kull, laksantia.

Nalokson kan gis intravenøst som motgift ved overdose. Dosen tilpasses ut fra alvorlighet og respons (vanligvis 0,4 mg i.v. til voksne, barn 0,01 mg/kg i.v.).

Infusjonen bør fortsette i en takt som tilsvarer tidligere bolusdoser og være i samsvar med pasientens respons. Da nalokson har relativt kort virketid må pasienten overvåkes nøye i forhold til at spontan respirasjon er kommet i gang på en pålitelig måte. Overvåking i ytterligere 24-48 timer anbefales ved risiko for tilbakefall av symptomer.

Nalokson bør ikke gis dersom det ikke foreligger klinisk signifikant respirasjonsdepresjon eller sirkulasjonshemming som følge av overdosering med oksykodon.

Nalokson bør gis med forsiktighet til personer med kjent eller mistenkt avhengighet av oksykodon. Plutselig eller fullstendig reversering av opioideffektene kan i slike tilfeller fremskynde smerter samt akutt abstinenssyndrom.

Toksisitet
Dødelig dose for voksne (uten toleranseutvikling) angis til ca. 60-100 mg oralt. Samtidig inntak av rusmidler/legemidler (f.eks. alkohol eller benzodiazepiner) forsterker den toksiske effekten.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Opiumsalkaloider, ATC-kode: N02A A05

Oksykodon er et opioidanalgetikum med kraftig analgetisk effekt. Oksykodon er en ren opioidagonist uten antagonistisk effekt og med morfinlignende virkning. Dets viktigste effekt synes å finne sted via μ-opioidreseptorer, men affinitet til delta- eller kappa-opiodreseptorer er også påvist. Oralt oksykodon er ekvipotent med oralt morfin i forholdet 1:2. Den analgetiske effekten skyldes delvis endret smerteopplevelse og delvis økning av smerteterskelen. Oksykodon utøver sin analgetiske effekt på forskjellige nivåer i CNS.

Oksykodon hemmer karbondioksids stimulerende effekt på respirasjonssenteret i den forlengede marg (medulla oblongata) og kan forårsake respirasjonsdepresjon.

Oksykodon stimulerer dopaminreseptorer. Stimulering av dopaminreseptorer i "kjemoreseptor triggersonen" i den forlengede marg, kan utløse kvalme og oppkast (se pkt. 4.8).

Det endokrine systemet
Se pkt. 4.4.

Det gastrointestinale systemet
Opioider kan indusere spasmer i Oddis sfinkter.

Andre farmakologiske effekter
In vitro- og dyrestudier viser at naturlige opioider som f.eks. morfin, har ulike effekter på deler av immunsystemet. Klinisk relevans av disse funnene er ikke påvist. Det er ukjent om oksykodon, som er et semisyntetisk opioid, har tilsvarende immunologisk effekt som morfin.

Pediatrisk populasjon
Samlet sett viser sikkerhetsdata av oksykodon i kliniske, farmakodynamiske og farmakokinetiske studier at oksykodon generelt tolereres godt hos pediatriske pasienter med bivirkninger som hovedsakelig påvirker mage-tarm og nervesystemet. Bivirkninger var i samsvar med den kjente sikkerhetsprofilen til oksykodon samt andre sammenlignbare sterke opioider (se pkt. 4.8 Bivirkninger).
Det finnes ingen data fra kliniske studier om langtidsbruk hos barn i alderen 12 til 18 år.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

En sammenheng mellom dose og plasmakonsentrasjon av oksykodon, samt mellom konsentrasjon og visse forventede opioideffekter er påvist.

Absorpsjon
Gjennomsnittlig absolutt biotilgjengelighet er anslått til ca. 50 %.

Distribusjon
Etter absorpsjon fordeles virkestoffet i hele kroppen. Maksimal plasmakonsentrasjon oppnås etter ca. 1 time og effekten varer ca. 6 timer. Omkring 45 % bindes til plasmaprotein, og distribusjonsvolum ved steady state er 2,6 l/kg.

Biotransformasjon
Oksykodon metaboliseres i tarm og lever via CYP3A4 og CYP2D6 til noroksykodon, oksymorfon og noroksymorfon som deretter glukuronideres. Noroksykodon og noroksymorfon er hovedmetabolittene i sirkulasjonen. Noroksykodon er en svak μopioidagonist. Noroksymorfon er en potent μ-opioidagonist, men passerer ikke blod-hjernebarrieren i signifikant grad. Oksymorfon er en potent μ-opioidagonist, men foreligger i svært lav konsentrasjon etter administrering av oksykodon. Metabolittenes analgetiske effekt anses ikke å være klinisk relevant.

Clearance er 0,8 l/min og halveringstiden for OxyNorm kapsler er ca. 3 timer.

Eliminasjon
Både aktivt legemiddel og dets metabolitter utskilles i urin og feces.

I urin utskilles 45± 21 % som N-demetylerte metabolitter (bl.a. noroksykodon og noroksymorfon) og 11 ± 6 % av dosen som O-demetylerte metabolitter (bl.a. oksymorfon).

Spesielle pasientpopulasjoner
Oksykodons plasmakonsentrasjon påvirkes kun nominelt av alder og er 15 % høyere hos eldre sammenlignet med yngre pasienter.

Kvinnelige pasienter har i gjennomsnitt opptil 25 % høyere plasmakonsentrasjon av oksykodon enn menn basert på kroppsvekt.

Pasienter med lett, moderat og sterkt nedsatt leverfunksjon viste henholdsvis 1,2, 2,0 og 1,9 ganger økning i plasmakonsentrasjonen sammenlignet med pasienter med normal leverfunksjon. AUC-verdier økte i gjennomsnitt henholdsvis 1,4, 3,2 og 3,2 ganger sammenlignet med pasienter med normal leverfunksjon. Eliminasjonshalveringstiden for oksykodon økte henholdsvis 1,1, 1,8 og 1,8 ganger sammenlignet med pasienter med normal leverfunksjon.

Pasienter med lett, moderat og sterkt nedsatt nyrefunksjon viste henholdsvis 1,1, 1,4 og 1,7 ganger økning i plasmakonsentrasjonen sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon. AUC-verdier økte i gjennomsnitt henholdsvis 1,5, 1,7 og 2,3 ganger sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon. Eliminasjonshalveringstiden for oksykodon økte henholdsvis 1,5, 1,2 og 1,4 ganger sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Reproduksjonstoksisitet
Oksykodon hadde ingen effekt på fertilitet og tidlig embryoutvikling hos hann- og hunnrotter ved doser opptil 8 mg/kg kroppsvekt, og forårsaket ingen misdannelser hos rotter ved doser opptil 8 mg/kg eller hos kaniner ved doser opptil 125 mg/kg kroppsvekt. Da individuelle fostre ble benyttet i statistisk evaluering av kaniner, ble det imidlertid observert en doserelatert økning i utviklingsavvik (økt forekomst av 27 presakrale ryggvirvler, og ekstra par ribben). Når disse parameterne ble statistisk evaluert med hensyn til kull, var kun forekomsten av 27 presakrale ryggvirvler økt og kun i 125 mg/kg gruppen, et dosenivå som ga alvorlige farmakotoksiske effekter hos de drektige dyrene.

I en studie av pre- og postnatal utvikling hos rotter, ble det sett redusert kroppsvekt hos rotteungene ved 6 mg/kg/dag, ved doser som reduserte maternell vekt og næringsinntak (NOAEL 2 mg/kg kroppsvekt). Der var ingen effekter på fysiske, reflektoriske, eller sensoriske utviklingsparametere, eller på atferds- eller reproduksjonsindikatorer.

Gentoksisitet/karsinogenese
Som for andre opioider var også oksykodon gentoksisk i enkelte *in vitro*-analyser (f.eks. muselymfomtest). Det ble ikke sett gentoksiske effekter i bakteriell mutasjonstest (Ames test) eller i mikronukleus test hos mus.

Det er ikke utført langtidsstudier med hensyn til karsinogenitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Cellulose, mikrokrystallinsk
Magnesiumstearat

Kapselskall
Gelatin
Paraoransje (E110) (kun 5 mg kapsler)
Indigokarmin (E132)
Jernoksid (E172)
Titandioksid (E171)
Natriumlaurylsulfat

Trykkfarge
Skjellakk
Jernoksid (E172)
Propylenglykol

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

28 eller 98 kapsler i blisterpakning (PVDC/aluminium).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Mundipharma AS
Lysaker torg 5
1366 Lysaker

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

5 mg: 01-7401
10 mg: 01-7402
20 mg: 01-7403

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dator for første markedsføringstillatelse: 17. april 2002
Dato for siste fornyelse: 17. april 2007

10. OPPDATERINGSDATO

12.10.2023