

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Lindoxa 10 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller 10 mg oxikodonhydroklorid vilket motsvarar 9 mg oxikodon.

Hjälpämne med känd effekt

1 ml innehåller 7,5 mg natriumklorid.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning.

Lindoxa 10 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning är en klar, färglös till svagt gul lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Svår smärta som endast kan behandlas adekvat med opioidanalgetika.

Endast avsett för vuxna.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Dosen beror på smärtans intensitet, patientens allmäntillstånd, patientens tidigare eller samtidiga läkemedelsbehandling, patientens individuella känslighet för behandlingen, patientens vikt och kön (högre plasmakoncentrationer hos kvinnor).

Följande allmänna doseringsrekommendationer gäller:

Följande startdoser rekommenderas. En gradvis dosökning kan vara nödvändig om smärtbehandlingen är otillräcklig eller om smärtan blir svårare.

Vuxna (≥ 18 år)

Intravenöst (bolus): Spädes till 1 mg/ml i 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid, 50 mg/ml (5 %) glukos eller vatten för injektionsvätskor.

Administrera en bolusdos på 1–10 mg långsamt under 1–2 minuter för opioidnaiva patienter.

Doser bör ej ges oftare än var fjärde timme.

Intravenöst (infusion): Spädes till 1 mg/ml i 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid, 50 mg/ml (5 %) glukos eller vatten för injektionsvätskor.

En startdos på 2 mg/timme rekommenderas för opioidnaiva patienter.

Intravenöst (PCA (Patient Controlled Analgesia)): Spädes till 1 mg/ml i 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid, 50 mg/ml (5 %) glukos eller vatten för injektionsvätskor. Bolusdoser på 0,03 mg/kg bör administreras med ett minimum intervall på 5 minuter för opioidnaiva patienter.

Subkutant (bolus): Använd en koncentration på 10 mg/ml. En startdos på 5 mg rekommenderas med upprepning var fjärde timme vid behov för opioidnaiva patienter.

Subkutant (infusion): Spädes vid behov i 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid, 50 mg/ml (5 %) glukos eller vatten för injektionsvätskor.

En startdos på 7,5 mg/dag rekommenderas för opioidnaiva patienter med gradvis upptrappning till symtomkontroll. Cancerpatienter som skiftas från oralt oxikodon kan vara i behov av högre doser (se nedan).

Behandling av opioidrelaterade biverkningar bör särskilt uppmärksammas.

Konvertering från morfin

Dosen bör baseras på följande förhållande: 1 mg parenteralt morfin motsvarar 1 mg parenteralt oxikodon. Det ska understrykas att detta endast är en riktgivande konverteringsguide. Den interindividuella variationen kräver att dosen till varje patient titreras omsorgsfullt. Inledningsvis kan en dos som är lägre än den ekvivalenta dosen vara att föredra.

Byte mellan oral och parenteral oxikodonbehandling

Dosen bör baseras på följande förhållande: 2 mg oralt oxikodon motsvarar 1 mg parenteralt oxikodon, om endast några doser har getts. Om det är fråga om byte av opioid till en patient som fått långvarig opioidbehandling (opioidrotation) ska det understrykas att ovan nämnda ekvipotenta doser endast är riktgivande. Ofta behövs det mindre dosminskning än den ekvipotenta rekommendationen. På grund av detta och eftersom det finns variation mellan olika patienter ska dosen vid byte noggrant titreras för varje enskild patient.

Behandling av icke-malign smärta

Opioider är inte första linjens behandling vid kronisk icke-malign smärta och rekommenderas inte som enda behandling. Fortsatt behandlingsbehov vid icke-malign smärta ska bedömas regelbundet.

Särskilda patientgrupper

Äldre

Äldre patienter bör behandlas med försiktighet. Lägsta dos bör administreras med försiktig titrering tills smärtdkontroll uppnås.

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Dosinitiering bör följa en restriktiv hållning hos dessa patienter. Den för vuxna rekommenderade startdosen bör reduceras med 50 % och varje patient ska titreras till adekvat smärtdkontroll enligt deras kliniska situation (se även avsnitt 4.4 och 5.2).

Pediatrisk population

Lindoxa 10 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning rekommenderas inte för barn och ungdomar under 18 år.

Behandlingstid

Oxikodon ska inte användas längre än nödvändigt.

Administreringssätt

Subkutan injektion eller infusion

Intravenös injektion eller infusion

Behandlingsmål och utsättning av behandlingen

Innan behandling med Lindoxa påbörjas ska en behandlingsstrategi som inkluderar behandlingstid och behandlingsmål, samt en plan för behandlingens avslut, överenskommas med patienten i enlighet med riktlinjer för smärthantering. Under behandlingen ska läkare och patient ha tät kontakt för att utvärdera behovet av fortsatt behandling samt ta ställning till utsättning och justering av doseringen vid behov. När en patient inte längre behöver behandling med oxikodon kan det vara tillrådligt att trappa ned dosen gradvis för att förhindra utsättningssymtom. Om adekvat smärtkontroll inte uppnås ska möjlig hyperalgesi, tolerans och progression av underliggande sjukdom övervägas (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Oxikodon får inte användas i sådana situationer där opioider är kontraindicerade:

- svår andningsdepression med hypoxi och/eller hyperkapni
- förhöjd koldioxidnivå i blodet
- svår kronisk obstruktiv lungsjukdom
- cor pulmonale
- svår bronkialastma
- paralytisk ileus.

4.4 Varningar och försiktighet

Andningsdepression

Den huvudsakliga risken med överdrivet opioidintag är andningsdepression. Försiktighet måste iaktas när oxikodon ges till försvagade äldre patienter, patienter med sömnapné, svårt nedsatt lungfunktion, nedsatt lever- eller njurfunktion, patienter med myxödem, hypotyreoos, toxisk psykos, prostataförstoring, binjurebarksinsufficiens (Addisons sjukdom), alkoholism, delirium tremens, sjukdomar i gallvägarna, pankreatit, inflammatoriska tarmsjukdomar, förstoppning, hypotension, hypovolemi, huvudskador (på grund av ökad risk för förhöjt intrakraniellt tryck) eller patienter som tar bensodiazepiner, övriga CNS-dämpande medel (inklusive alkohol) eller MAO-hämmare (se avsnitt 4.5).

Lever och gallvägar

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

Sömnrelaterade andningsstörningar

Opioider kan orsaka sömnrelaterade andningsstörningar såsom central sömnapné (CSA) och sömnrelaterad hypoxemi. Risken för central sömnapné ökar med dosen. Opioider kan också försämra en redan existerande sömnapné (se avsnitt 4.8). Överväg att minska den totala opioiddosen till patienter med CSA.

Risk vid samtidig användning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller relaterade läkemedel: Samtidig användning av oxikodon och sedativa läkemedel som bensodiazepiner eller relaterade läkemedel kan leda till sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker bör samtidig förskrivning med dessa sedativa läkemedel reserveras för patienter för vilka alternativa behandlingsalternativ inte är möjliga. Om ett beslut fattas att förskriva oxikodon samtidigt med sedativa läkemedel, ska den lägsta effektiva dosen användas, och behandlingens varaktighet ska vara så kort som möjligt. Patienterna ska följas noga avseende tecken och symtom på andningsdepression och sedering. I detta avseende rekommenderas det starkt att informera patienter och deras vårdgivare om att vara medvetna om dessa symtom (se avsnitt 4.5).

Oxikodon kan dämpa hostreflexen.

Oxikodon ska inte användas om det finns en risk för paralytisk ileus. Om paralytisk ileus misstänks eller förekommer under behandlingen med Lindoxa 10 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning ska behandlingen avbrytas omedelbart.

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

För lämpliga patienter som lider av kronisk icke-malign smärta ska opioider användas som en del av omfattande behandlingsprogram som innefattar andra läkemedel och behandlingsmetoder. En central del av bedömningen av en patient med kronisk icke-malign smärta är att reda ut patientens anamnes beträffande beroende och missbruk.

Om opioidbehandling anses vara lämplig för patienten är den huvudsakliga målsättningen med behandlingen inte att använda lägsta möjliga opioiddos utan snarare att uppnå en dos som ger adekvat smärtlindring med så få biverkningar som möjligt.

Tolerans och beroende

Patienten kan utveckla tolerans mot läkemedlet vid långvarig användning och kräva allt högre doser för att upprätthålla smärtkontroll.

Långvarig användning av oxikodon kan leda till fysiskt beroende och ett utsättningssyndrom kan förekomma efter abrupt avbrytande av behandlingen. När en patient inte längre behöver behandling med oxikodon, kan det vara lämpligt att trappa ner dosen gradvis för att förhindra utsättningssymtom. Utsättningssymtom kan inkludera några eller samtliga av följande: rastlöshet, tårflöde, rinnande näsa, gäspning, svettning, frossa, myalgi, mydriasis och palpitationer. Andra symtom kan också förekomma, såsom irritabilitet, ångest, ryggvärk, ledvärk, svaghet, magkramper, sömnlöshet, illamående, aptitlöshet, kräkningar, diarré eller förhöjt blodtryck, förhöjd andnings- eller hjärtfrekvens. Hyperalgesi som inte svarar på ytterligare dosökning av oxikodon kan förekomma i mycket sällsynta fall, 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 Lindoxa kan leda till opioidbrukssyndrom. En högre dos och mer långvarig behandling kan öka risken för att utveckla opioidbrukssyndrom. Missbruk eller avsiktlig felanvändning av Lindoxa 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 Lindoxa påbörjas och under behandlingen ska behandlingsmål och en utsättningsplan överenskommas med patienten (se avsnitt 4.2). Före och under behandling ska patienten också informeras om riskerna för och tecknen på opioidbrukssyndrom. Om sådana tecken uppstår ska patienten rådask 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.

Som med andra opioider kan det förekomma utsättningssymtom hos nyfödda barn till beroende mödrar samt andningsdepression vid födseln (se avsnitt 4.6).

Alkohol

Samtidig användning av oxikodon och alkohol kan ge ökad risk för biverkningar, samtidig användning ska därför undvikas.

Kirurgiska ingrepp

Som med alla opioidpreparat, ska oxikodonprodukter användas med försiktighet efter bukkirurgi, eftersom opiaterna är kända för att försämra intestinal motilitet, och dessa läkemedel ska inte användas förrän läkaren är säker på att tarmfunktionen är normal.

Lindoxa 10 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning ska användas med försiktighet före en operation, under den och under de första 12–24 timmarna efter en operation.

Natriumklorid

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per ampull, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig användning av opioider med sedativa läkemedel som bensodiazepiner eller liknande läkemedel ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och dödsfall på grund av en additiv CNS-depressiv effekt. Dos och behandlingstid för samtidig användning ska begränsas (se avsnitt 4.4). CNS-dämpande medel, vilket inkluderar men inte är begränsat till andra opioider, gabapentanoider såsom pregabalin, anxiolytika, sedativa, hypnotika, fentiaziner, neuroleptika, anestetika, antidepressiva medel, muskelrelaxerande medel, antihistaminer, antiemetika eller alkohol, kan förstärka den CNS-depressiva effekten av oxikodon, och särskilt då andningsdepression.

Samtidig administrering av oxikodon och antikolinerga medel (t.ex. antipsykotika, tricykliska antidepressiva medel, neuroleptika, antihistaminer, antiemetika, muskelrelaxerande medel, antiparkinsonläkemedel) kan förstärka de antikolinerga biverkningarna av oxikodon (såsom förstopning, muntorrhet och urineringsstörningar).

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

Monoaminoxidas (MAO) hämmare är kända för att interagera med narkotiska analgetika och framkallar excitation eller depression i centrala nervsystemet med hyper- eller hypotensiv kris. Oxikodon bör användas med försiktighet av patienter som samtidigt får MAO-hämmare eller som fått MAO-hämmare under de senaste två veckorna (se avsnitt 4.4).

Kliniskt relevanta förändringar i INR-värdet (International Normalized Ratio) i båda riktningarna har observerats hos individer som har använt kumarinantikoagulantia tillsammans med oxikodon.

Alkohol kan förstärka de farmakodynamiska effekterna hos oxikodon; samtidig användning ska undvikas (se avsnitt 4.4).

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

CYP3A4-hämmare, såsom makrolidantibiotika (t.ex. klaritromycin, erytromycin, och telitromycin), antisvampmedel av azoltyp (t.ex. ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, och posakonazol)

proteashämmare (t.ex. boceprevir, ritonavir, indinavir, nelfinavir och saquinavir), cimetidin och grapefruktjuice kan orsaka ett minskat clearance av oxikodon vilket kan leda till en ökning av plasmakoncentrationen av oxikodon. Därför kan det vara nödvändigt att justera oxikodondosen i motsvarande grad.

Nedan följer några specifika exempel:

- Itrakonazol, en potent CYP3A4-hämmare: vid 200 mg oral dos i fem dagar ökade AUC-värdet för oralt oxikodon. I genomsnitt var AUC-värdet ca 2,4 gånger högre (intervall 1,5–3,4).
- Vorikonazol, en CYP3A4-hämmare: vid 200 mg oral dos två gånger dagligen i fyra dagar (de första två doserna var på 400 mg) ökade AUC-värdet för oralt oxikodon. I genomsnitt var AUC-värdet ca 3,6 gånger högre (intervall 2,7–5,6).
- Telitromycin, en CYP3A4-hämmare: vid 800 mg oral dos i fyra dagar ökade AUC-värdet för oralt oxikodon. I genomsnitt var AUC-värdet ca 1,8 gånger högre (intervall 1,3–2,3).
- Grapefruktjuice, en CYP3A4-hämmare: vid 200 ml tre gånger dagligen i fem dagar ökade AUC-värdet för oralt oxikodon. I genomsnitt var AUC-värdet ca 1,7 gånger högre (intervall 1,1–2,1).

CYP3A4-inducerare, såsom rifampicin, karbamazepin, fenytoin och johannesört, kan inducera metabolismen av oxikodon och öka nedbrytningen av oxikodon vilket kan leda till en minskad plasmakoncentration av oxikodon. Oxikodondosen kan behöva justeras i motsvarande grad.

Nedan följer några specifika exempel:

- Johannesört, en CYP3A4-inducerare: vid 300 mg dos tre gånger om dagen i femton dagar minskade AUC-värdet för oralt oxikodon. I genomsnitt var AUC-värdet ca 50 % lägre (intervall 37–57 %).
- Rifampicin, en CYP3A4-inducerare: vid 600 mg dos en gång om dagen i sju dagar minskade AUC-värdet för oralt oxikodon. I genomsnitt var AUC-värdet ca 86 % lägre.

Läkemedel som hämmar CYP2D6-aktiviteten, såsom paroxetin och kinidin, kan minska nedbrytningen av oxikodon vilket kan leda till en ökad plasmakoncentration av oxikodon.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Användning av detta läkemedel bör undvikas så långt som möjligt hos patienter som är gravida eller ammar.

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användning av oxikodon i gravida kvinnor. Spädbarn till mödrar som har fått opioider under de sista 3 till 4 veckorna före förlossning bör kontrolleras med avseende på andningsdepression. Utsättningssymtom kan förekomma hos nyfödda barn till mödrar som behandlas med oxikodon.

Amning

Oxikodon kan utsöndras i bröstmjolk och kan leda till andningsdepression hos det nyfödda barnet. Oxikodon ska därför inte användas under amning.

Fertilitet

Inga humandata gällande oxikodons effekt på fertilitet finns tillgängliga. Hos råttor sågs ingen effekt på parning eller fertilitet vid oxikodonbehandling (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Oxikodonhydroklorid kan försämra förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Oxikodon kan orsaka nedsatt uppmärksamhet och reaktionsförmåga till en sådan grad att förmågan att framföra fordon eller använda maskiner påverkas eller upphör.

Vid stabil behandling är ett generellt förbud mot att framföra fordon inte nödvändigt. Den behandlande läkaren måste bedöma den individuella situationen.

4.8 Biverkningar

Oxikodon kan orsaka andningsdepression, mios, bronkospasmer och spasmer i glatt muskulatur och kan dämpa hostreflexen.

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

Med undantag för förstoppning tenderar biverkningarna från opioidagonister att minska vid fortsatt behandling. Följsamheten kan förbättras genom förutsägning av biverkningar och lämpligt omhändertagande av patienten.

Den allvarligaste biverkningen är liksom med andra opioider andningsdepression (se även avsnitt 4.9). Detta uppkommer vanligtvis hos äldre, svaga och opioidintoleranta patienter.

Sederingen avtar vanligtvis efter några dagar. Kramper i gallsystemet och urinvägarna kan förekomma hos predisponerade patienter.

De biverkningar som åtminstone eventuellt anses vara relaterade till behandlingen anges nedan efter organsystem och absolut frekvens. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Mycket vanliga	≥ 1/10
Vanliga	≥ 1/100, < 1/10
Mindre vanliga	≥ 1/1 000, < 1/100
Sällsynta	≥ 1/10 000, < 1/1 000
Mycket sällsynta	< 1/10 000
Ingen känd frekvens	kan inte beräknas från tillgängliga data

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Immunsystemet	Mindre vanliga	Överkänslighet
	Ingen känd frekvens	Anafylaktoida reaktioner Anafylaktiska reaktioner
Metabolism och nutrition	Vanliga	Minskad aptit
	Mindre vanliga	Dehydrering
Psykiska störningar	Vanliga	Ångest Förändringar i aktivitet (normal suppression, ibland excitation) Euforisk sinnestämning Förvirringstillstånd Depression Sömlöshet Nervositet Onormalt tänkande
	Mindre vanliga	Agitation

Organsystem	Frekvens	Biverkning
		Affektlabilitet Dysfori Hallucinationer Minskad libido Läkemedelsberoende (se avsnitt 4.4)*
	Ingen känd frekvens	Aggression
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Mycket vanliga	Somnolens Sedering Yrsel Huvudvärk
	Vanliga	Svaghet Tremor Letargi
	Mindre vanliga	Amnesi Kramper Muskelhypertoni Hypestesi Ofrivilliga muskelsammandragningar Talstörningar Svimning Parestesi Dysgeusi
	Sällsynta	Krampanfall, särskilt hos epileptiska patienter eller patienter med tendens till kramper Muskelkramper
	Ingen känd frekvens	Hyperalgesi, sömnapné
<i>Ögon</i>	Vanliga	Mios
	Mindre vanliga	Synnedstättning Synrubbningar
<i>Öron och balansorgan</i>	Mindre vanliga	Vertigo
<i>Hjärtat</i>	Mindre vanliga	Palpitationer (i samband med utsättningssymtom) Supraventrikulär takykardi
<i>Blodkärl</i>	Vanliga	Vasodilatation Ortostatisk hypotension
	Mindre vanliga	Hypotension
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	Vanliga	Dyspné
	Mindre vanliga	Andningsdepression Bronkkonstriktion
	Ingen känd frekvens	Centralt sömnapnésyndrom
<i>Magtarmkanalen</i>	Mycket vanliga	Förstoppning Illamående Kräkningar
	Vanliga	Muntorrhet, i sällsynta fall med törst och sväljningssvårigheter Buksmärta Diarré Dyspepsi
	Mindre vanliga	Dysfagi Flatulens Rapningar Ileus

Organsystem	Frekvens	Biverkning
	Ingen känd frekvens	Tandkaries
<i>Lever och gallvägar</i>	Mindre vanliga	Ökning av leverenzymmer Kramper i gallgångarna
	Ingen känd frekvens	Kolestas Gallkolik Dysfunktion i Oddis sfinkter
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Mycket vanliga	Klåda
	Vanliga	Utslag Hyperhidros
	Mindre vanliga	Torr hud Urtikaria
<i>Njurar och urinvägar</i>	Mindre vanliga	Urineringsstörningar (urinretention, men även ökat urineringsbehov) Kramper i urinvägarna
	Sällsynta	Hematuri
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>	Mindre vanliga	Erekttil dysfunktion Hypogonadism
	Ingen känd frekvens	Amenorré
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	Vanliga	Svettning Utmattning Asteniska tillstånd Frossa
	Mindre vanliga	Sjukdomskänsla Ödem, perifert ödem Fysiskt beroende med utsättningssymtom Läkemedelstolerans Törst
	Sällsynta	Viktförändringar (ökning eller minskning)
	Ingen känd frekvens	Neonatalt abstinenssyndrom
<i>Undersökningar</i>	Vanliga	Ökad ADH-sekretion

* Läkemedelsberoende

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

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 (se detaljer nedan)

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

Akut överdosering med oxikodon kan visa sig genom mios, andningsdepression, somnolens som utvecklas till stupor eller koma, reducerad tonus i skelettmuskulaturen och blodtrycksfall. I svåra fall kan överdosering leda till cirkulatorisk kollaps, bradykardi och icke-kardiogent lungödem; missbruk

av höga doser av starka opioider, såsom oxikodon, kan leda till döden. Toxisk leukoencefalopati har observerats vid överdosering av oxikodon.

Behandling

I första hand ska uppmärksamhet riktas mot upprättande av fria luftvägar och insättning av assisterad eller kontrollerad ventilering.

Vid svår överdos kan intravenös administrering av en opioidantagonist (t.ex. 0,4–2 mg naloxon intravenöst) vara indicerat. Administrering av engångsdoser måste upprepas beroende på den kliniska situationen i intervaller om 2 till 3 minuter. Intravenös infusion av 2 mg naloxon i 500 ml isoton koksaltlösning eller 50 mg/ml (5 %) glukoslösning (motsvarande 0,004 mg naloxon/ml) är möjlig. Infusionshastigheten bör justeras efter tidigare bolusinjektioner och patientens svar.

Vid mindre allvarliga fall av överdosering administreras 0,2 mg naloxon intravenöst och därefter vid behov 0,1 mg varannan minut.

Naloxon bör inte ges om det inte föreligger kliniskt signifikant andnings- eller cirkulationsdepression till följd av oxikodonöverdosering.

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

Stödjande åtgärder (konstgjord andning, syretillförsel, administrering av vasopressorer och infusionsterapi) bör vid behov användas i behandlingen av den åtföljande cirkulatoriska chocken. Vid hjärtstillestånd eller hjärtarytmier kan hjärtmassage eller defibrillering vara indicerat. Vid behov används assisterad ventilering liksom upprätthållande av vätske- och elektrolytbalans.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Naturliga opiumalkaloider, opiater, ATC-kod: N02AA05

Oxikodon visar affinitet till kappa-, my- och deltaopioidreceptorer i hjärnan och ryggmärgen. Det verkar vid dessa receptorer som en opioidagonist utan antagonistisk effekt. Den terapeutiska effekten är främst analgetisk, ångestdämpande och sedativ.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Farmakokinetiska studier på friska försökspersoner visade en ekvivalent tillgänglighet av oxikodon från oxikodon injektions-/infusionsvätska när det administrerades intravenöst eller subkutant både som en enkel bolusdos och som kontinuerlig infusion över 8 timmar.

Maximal plasmakoncentration av oxikodon uppnås efter 0,5 timme efter en subkutan injektion.

Distribution

Cirka 45 % binds till plasmaprotein.

Distributionsvolymen vid steady state är 2,6 l/kg.

Metabolism

Oxikodon metaboliseras i levern via CYP3A4 och CYP2D6 till noroxikodon, oximorfon och noroximorfon liksom till flera glukuronidkonjugat. Metaboliternas analgetiska verkan anses inte vara kliniskt betydelsefull.

Eliminering

Oxikodon och dess metaboliter utsöndras via urin och avföring. Elimineringens halveringstid för oxikodon är ca 3 timmar.

Särskilda patientgrupper

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

Kvinnliga patienter har i genomsnitt upp till 25 % högre plasmakoncentrationer av oxikodon än män utgående från justering enligt kroppsvikt.

Patienter med lindrigt till svårt nedsatt leverfunktion kan uppvisa en ökning av plasmakoncentrationer av oxikodon och noroxikodon samt lägre plasmakoncentrationer av oximorfon jämfört med patienter med normal leverfunktion. Elimineringens halveringstid för oxikodon kan öka och detta kan orsaka ökade läkemedelseffekter.

Patienter med lindrigt till svårt nedsatt njurfunktion kan uppvisa en ökning av plasmakoncentrationer av oxikodon och dess metaboliter jämfört med patienter med normal njurfunktion. Elimineringens halveringstid för oxikodon kan öka och detta kan orsaka ökade läkemedelseffekter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Oxikodon hade ingen effekt på fertilitet 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 F1 var 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.

Långtidsstudier på karcinogenicitet har inte genomförts med oxikodon pga. den långa kliniska erfarenheten av den aktiva substansen.

Oxikodon visar en klastogen potential i *in vitro*-analyser. Inga liknande effekter observerades dock under *in vivo*-förhållanden, inte ens vid toxiska doser. Resultaten tyder på att man med tillräcklig säkerhet kan utesluta att oxikodon är kopplat med en mutagen risk för människa vid terapeutiska koncentrationer.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Citronsyramonohydrat
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Saltsyra (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

5 år.

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har påvisats i 48 timmar i rumstemperatur. Ur ett mikrobiologiskt perspektiv ska produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart, ligger ansvaret för hållbarhetstider och förvaring före användning på användaren. Denna förvaring ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2–8 °C, såvida inte beredning/spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Får ej frysas.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Klara, färglösa OPC-ampuller (one point cut) av glas som innehåller 1 ml eller 2 ml lösning. Ampullerna är förpackade i kartonger som innehåller 1, 3, 5 eller 10 ampuller.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Detta läkemedel är avsett endast för engångsbruk, eventuell oanvänd lösning ska kasseras.

Lindoxa 10 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning och Lindoxa 20 mg/2 ml injektions-/infusionsvätska, lösning kan spädas med

- Vatten för injektionsvätskor
- Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning
- Glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska, lösning
- Ringer-injektionsvätska, lösning
- Natriumklorid och glukos, injektionsvätska, lösning (natriumklorid 1,8 mg/ml (0,18 %) och glukos 40 mg/ml (4 %))
- Ringer-Laktat injektionsvätska, lösning (Ringer-laktatlösning och 50 mg/ml (5 %) glukoslösning).

Oxikodonhydroklorid, utspädd eller utspädd till 1 mg/ml med varierande infusionsvätskor i varierande studier och vid kontakt med polypropen- eller polykarbonatsprutor, polyeten- eller PVC-slangar och PVC- eller EVA-infusionspåsar av olika märken, är inte ljuskänsligt.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

G.L. Pharma GmbH
Schlossplatz 1
8502 Lannach
Österrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

56249

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2018-07-11/2023-04-24

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-03-18