

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Oxycodone Hameln 50 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ampull om 1 ml innehåller 50 mg oxikodonhydroklorid (motsvarande 45 mg oxikodon).

Hjälpämne(n) med känd effekt:

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

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning

Klar, färglös lösning, i stort sett fri från synbara partiklar.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Oxikodon är avsett för vuxna för behandling av måttlig till svår smärta hos patienter med cancer och postoperativ smärta. För behandling av svår smärta som kräver användning av stark opioid.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Dosen ska justeras enligt smärtnivå, patientens fullständiga tillstånd och tidigare eller samtidig medicinering.

Vuxna

Följande startdoser rekommenderas. En gradvis ökning av dosen kan krävas om den analgetiska effekten är inadekvat eller om smärtnivån stiger.

Intravenös - bolus

Späd i 9 mg/ml (0,9 %) saltlösning, 50 mg/ml (5 %) glukos eller vatten för injektionsvätskor. Ge en bolusdos på 1 till 10 mg långsamt över 1-2 minuter.

Doser bör inte ges oftare än var fjärde timme.

Intravenös - infusion

Späd i 9 mg/ml (0,9 %) saltlösning, 50 mg/ml (5 %) glukos eller vatten för injektionsvätskor. En startdos på 2 mg/timme rekommenderas.

Intravenös - patientstyrd smärtlindring (PCA)

Späd i 9 mg/ml (0,9 %) saltlösning, 50 mg/ml (5 %) glukos eller vatten för injektionsvätskor. Bolusdoser på 0,03 mg/kg bör ges med ett minsta intervall på 5 minuter.

Subkutan - bolus

Späd i 9 mg/ml (0,9 %) saltlösning, 50 mg/ml (5 %) glukos eller vatten för injektionsvätskor. En startdos på 5 mg rekommenderas och kan upprepas med 4 timmars intervall vid behov.

Subkutan - infusion

Späd i 9 mg/ml (0,9 %) saltlösning, 50 mg/ml (5 %) glukos eller vatten för injektionsvätskor vid behov. En startdos på 7,5 mg/dag rekommenderas hos opioidnaiva patienter. Titrera gradvis enligt symptomkontroll. Cancerpatienter som byter över från oral oxikodon kan behöva betydligt högre doser (se nedan).

Byte mellan oral och parenteral oxikodonbehandling

Dosen bör baseras på följande förhållande: 2 mg oralt oxikodon motsvarar 1 mg parenteralt oxikodon. Det skall understrykas att detta är en vägledning för att erhålla motsvarande dos. Skillnader mellan patienter gör att varje patient noggrant måste titreras för att uppnå lämplig dos.

Äldre

Äldre patienter bör behandlas med försiktighet. Lägsta dos bör ges med noggrann titrering efter smärtdkontroll.

Patienter med nedsatt njur- och leverfunktion

Dosinitiering ska vara konservativt beräknad för dessa patienter. Rekommenderad vuxen startdos bör minskas med 50 % (t.ex. en total daglig dos på 10 mg oralt hos opioidnaiva patienter) och varje patient bör titreras till adekvat smärtdkontroll i enlighet med klinisk situation.

Pediatrisk population

Det finns inga data för användning av Oxycodone Hameln på patienter under 18 år.

Användning vid icke-malign smärta

Opioider är inte förstahandsbehandling vid kronisk icke-malign smärta och rekommenderas inte som enda behandling. Typer av kronisk smärta som visats lindras av starka opioider omfattar kronisk osteoartritisk smärta och sjukdom i mellankotsskivor.

Administreringssätt

Subkutan injektion eller infusion.

Intravenös injektion eller infusion.

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

Behandlingsmål och utsättning av behandlingen

Innan behandling med Oxycodone Hameln 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 smärtdkontroll inte uppnås ska möjlig hyperalgesi, tolerans och progression av underliggande sjukdom övervägas (se avsnitt 4.4).

Behandlingstid

Oxikodon bör inte användas längre än nödvändigt.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot oxikodon eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Oxikodon får inte användas i någon situation där opioider är kontraindicerade:

- vid allvarlig andningsdepression med hypoxi
- vid paralytisk ileus
- vid akut buk
- vid allvarlig kronisk obstruktiv lungsjukdom
- vid cor pulmonale
- vid allvarlig bronkialastma
- vid förhöjda nivåer av koldioxid i blodet
- vid kronisk förstoppning

4.4 Varningar och försiktighet

Den största risken vid överdrivet opioidintag är andningsdepression.

Sömnrelaterade andningsstörningar

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

Försiktighet måste iakttas vid administrering av oxikodon till försvagade äldre, patienter med allvarligt nedsatt lungfunktion, patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion, patienter med myxödem, hypotyreos, Addisons sjukdom, toxisk psykos, prostataförstoring, binjurebarksinsufficiens, alkoholism, delirium tremens, sjukdomar i gallgången, pankreatit, inflammatoriska tarmsjukdomar, hypotoni, hypovolemi, förhöjt intrakraniellt tryck, skallskador (på grund av risk för ökat intrakraniellt tryck) eller patienter som tar benzodiazepiner, andra CNS-deprimerande medel (inklusive alkohol) eller MAO-hämmare.

Samtidig användning av oxikodon och lugnande läkemedel som benzodiazepiner eller relaterade medel kan leda till sedering, andningsdepression, koma och dödsfall. På grund av dessa risker bör samtidig förskrivning av lugnande läkemedel endast ske i de fall alternativa behandlingsvägar inte är möjliga. Om beslut tas att förskriva Oxycodone Hameln samtidigt med lugnande läkemedel bör lägsta effektiva dos användas och varaktigheten på behandlingen bör göras så kort som möjligt (se även allmän dosrekommendation i avsnitt 4.2).

Patienterna bör följas noggrant för tecken och symtom på andningsdepression och sedering. I detta avseende är det starkt rekommenderat att informera patienter och deras vårdgivare att vara uppmärksamma på symtomen (se avsnitt 4.5).

Lever och gallvägar

Oxycodone Hameln 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.

Oxycodone Hameln bör inte användas när risk för paralytisk ileus föreligger. Om paralytisk ileus misstänks eller uppkommer vid användning bör Oxycodone Hameln omedelbart sättas ut.

Oxycodone Hameln bör användas med försiktighet före eller under operation samt under de första 12-24 timmarna postoperativt.

Som med alla opioidpreparat bör oxikodonprodukter användas med försiktighet efter bukkirurgi eftersom opioider befunnits försämra intestinal motilitet och bör inte användas förrän läkaren är säker på att tarmfunktionen är normal.

För lämpliga patienter med kronisk icke-malign smärta bör opioider användas som en del av en heltäckande behandlingsregim tillsammans med andra läkemedel eller behandlingsmodaliteter. En viktig del av bedömningen av en patient med kronisk icke-malign smärta är patientens tidigare missbruks- och beroendehistorik.

Om opioidbehandling anses vara lämpligt för patienten är huvudmålet med behandling inte att minimera opioiddosen utan att uppnå en dos som ger adekvat smärtlindring med ett minimum av biverkningar.

Patienten kan utveckla tolerans vid kronisk användning av läkemedlet och behöva högre och högre dos för att upprätthålla smärtkontroll. Långvarig användning av läkemedlet kan leda till fysiskt beroende och abstinenssymtom kan uppstå vid plötsligt avbruten behandling. När en patient inte längre behöver behandlas med oxikodon kan det vara lämpligt att trappa ned dosen gradvis för att förhindra abstinenssymtom. Opioidabstinensen eller abstinenssyndrom karaktäriseras av något eller alla av följande symtom: rastlöshet, rinnande ögon, rinnande näsa, gäspningar, svettningar, frossa, muskelvärk, vidgade pupiller och hjärklappning. Andra symtom kan också förekomma, som: irritabilitet, ångest, ryggvärk, ledvärk, svaghet, buksmärtor, sömnlöshet, illamående, anorexi, kräkningar, diarré eller förhöjt blodtryck, andningsfrekvens eller hjärtfrekvens.

Hyperalgesi som inte svarar på ytterligare dosökning av oxikodon kan förekomma, särskilt vid höga doser. Dosreduktion av oxikodon eller byte till en alternativ opioid kan krävas.

Opioidbrukssyndrom (missbruk och beroende)

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

Upprepad användning av Oxycodone Hameln kan leda till opioidbrukssyndrom. En högre dos och mer långvarig behandling kan öka risken för att utveckla opioidbrukssyndrom. Missbruk eller avsiktlig felanvändning av Oxycodone Hameln 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 Oxycodone Hameln 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 rådas att kontakta läkare.

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

Som för andra opioider kan spädbarn som föds av beroende mödrar uppvisa abstinenssymtom och kan ha andningsdepression vid födseln.

Samtidig användning av alkohol och Oxycodone Hameln kan öka oönskade effekter hos Oxycodone Hameln; samtidigt bruk bör undvikas.

Opioider såsom oxikodonhydroklorid kan påverka hypotalamus-hypofys-binjure- eller gonadaxeln. Förändringar som kan ses omfattar en ökning av prolaktin i serum och minskning av kortisol och testosteron i plasma. Kliniska symtom kan uppstå på grund av dessa hormonförändringar.

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig användning av lugnande läkemedel som benzodiazepiner eller relaterade medel och opioider ökar risken för sederande, andningsdepression, koma och dödsfall på grund av adderad CNS-deprimerande effekt. Dosering och varaktighet på samtidig användning bör begränsas (se avsnitt 4.4).

Medel som påverkar centrala nervsystemet inkluderar men är inte begränsade till: lugnande medel, anestetika, hypnotika, antidepressiva medel, icke-benzodiazepiner sederande medel, fentiaziner, neuroleptika, alkohol, andra opioider, muskelavslappande medel och blodtryckssänkande läkemedel.

Samtidig administrering av oxikodon med antikolinergika eller läkemedel med antikolinerga effekter (t.ex. tricykliska antidepressiva medel, antihistaminer, antipsykotika, muskelavslappande medel och läkemedel mot Parkinsons sjukdom) kan leda till ökade antikolinerga biverkningar. Oxikodon bör användas med försiktighet och dosen kan behöva minskas hos patienter som står på dessa läkemedel.

Monoaminoxidas (MAO)-hämmare har befunnits interagera med narkotiska analgetika. MAO-hämmare orsakar CNS-excitation eller depression som associeras med hypertensiv eller hypotensiv kris (se avsnitt 4.4).

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.

Alkohol kan förstärka de farmakodynamiska effekterna av Oxycodone Hameln; samtidigt bruk bör undvikas.

Oxikodon metaboliseras främst av CYP3A4, med bidrag av CYP2D6. Aktiviteten i dessa metabola vägar kan inhiberas eller induceras av olika samtidigt administrerade läkemedel eller ämnen i kosten.

CYP3A4-hämmare som makrolidantibiotika (t.ex. klaritromycin, erytromycin och telitromycin), azol-antimykotika (t.ex. ketokonazol, vorikonazol, itraconazol och posakonazol), proteashämmare (t.ex. boceprevir, ritonavir, indinavir, nelfinavir och saquinavir), cimetidin och grapefruktjuice kan orsaka minskad clearance av oxikodon, vilket kan leda till en ökning av oxikodonkoncentrationen i plasma. Oxikodondosen kan därför behöva justeras.

Specifika exempel följer nedan:

- Itraconazol, en potent CYP3A4-hämmare, som gavs peroralt 200 mg i fem dagar, ökade AUC för oralt oxikodon. I genomsnitt var AUC cirka 2,4 gånger högre (intervall 1,5-3,4).
- Vorikonazol, en CYP3A4-hämmare, som gavs som 200 mg två gånger om dagen i fyra dagar (första två doserna gavs som 400 mg), ökade AUC för oralt oxikodon. I genomsnitt var AUC cirka 3,6 gånger högre (intervall 2,7-5,6).
- Telitromycin, en CYP3A4-hämmare, som gavs peroralt 800 mg i fyra dagar, ökade AUC för oralt oxikodon. I genomsnitt var AUC cirka 1,8 gånger högre (intervall 1,3-2,3).
- Grapefruktjuice, en CYP3A4-hämmare, som gavs 200 ml tre gånger om dagen i fem dagar, ökade AUC för oralt oxikodon. I genomsnitt var AUC cirka 1,7 gånger högre (intervall 1,1-2,1).

CYP3A4-inducerare som rifampicin, karbamazepin, fenytoin och johannesört kan inducera metabolismen av oxikodon och orsaka ökad clearance av oxikodon, vilket kan leda till minskad oxikodonkoncentration i plasma. Oxikodondosen kan därför behöva justeras.

Specifika exempel följer nedan:

- Johannesört, en CYP3A4-inducerare, som gavs med 300 mg tre gånger om dagen i femton dagar, minskade AUC för oralt oxikodon. I genomsnitt var AUC cirka 50 % lägre (intervall 37-57 %).
- Rifampicin, en CYP3A4-inducerare, som gavs med 600 mg en gång om dagen i sju dagar, minskade AUC för oralt oxikodon. I genomsnitt var AUC cirka 86 % lägre.

Läkemedel som hämmar CYP2D6-aktiviteten, såsom paroxetin och kinidin, kan orsaka minskad clearance av oxikodon, vilket kan leda till en ökning av oxikodonkoncentrationen i plasma.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Användning av detta läkemedel bör i möjligaste mån undvikas hos patienter som är gravida eller ammar.

Graviditet

Det finns begränsat med data kring användning av oxikodon hos gravida kvinnor. Spädbarn som föds av mödrar som har fått opioider under de sista 3 till 4 veckorna före förlossning bör övervakas för andningsdepression. Abstinenssymtom kan observeras hos nyfödda till mödrar som genomgår behandling med oxikodon.

Amning

Oxikodon kan utsöndras i bröstmjolk och kan orsaka andningsdepression hos nyfödda. Oxikodon bör därför inte användas under amning.

Fertilitet

Icke-kliniska toxicitetsstudier på råttor har inte visat någon inverkan på fertiliteten (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Oxikodon kan försämra förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Oxikodon kan påverka patienters reaktionsförmåga i varierande grad beroende på dosering och individuell mottaglighet. Därför bör patienter inte köra eller handha maskiner vid påverkan.

4.8 Biverkningar

Biverkningar av läkemedlet är typiska för rena opioidagonister. Tolerans och beroende kan uppkomma (se avsnitt 4.4). Förstopning kan förebyggas med lämpligt laxermedel. Om illamående eller kräkningar blir ett problem kan oxikodon kombineras med antiemetika.

Den allvarligaste biverkningen, som för andra opioider, är andningsdepression (se avsnitt 4.9). Detta förekommer oftast hos äldre, försvagade eller opioidintoleranta patienter.

Följande frekvenser utgör grunden för klassificering av biverkningar:

Term	Frekvens
Mycket vanliga	$\geq 1/10$
Vanliga	$\geq 1/100$ till $<1/10$
Mindre vanliga	$\geq 1/1\ 000$ till $<1/100$
Sällsynta	$\geq 1/10\ 000$ till $<1/1\ 000$

Mycket sällsynta	<1/10 000
Ingen känd frekvens	Kan inte beräknas från tillgängliga data

Immunsystemet

Mindre vanliga: överkänslighet.

Ingen känd frekvens: anafylaktisk reaktion, anafylaktoid reaktion.

Metabolism och nutrition

Vanliga: minskad aptit.

Mindre vanliga: uttorkning.

Psykiska störningar

Vanliga: ångest, förvirring, depression, sömnlöshet, oro, onormalt tänkande, onormala drömmar.

Mindre vanliga: agitation, labilitet, eufori, hallucinationer, minskad libido, läkemedelsberoende¹ (se avsnitt 4.4), desorientering, humörpåverkan, rastlöshet, dysfori.

Ingen känd frekvens: aggression.

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: somnolens, yrsel, huvudvärk.

Vanliga: tremor, letargi, sederig.

Mindre vanliga: amnesi, konvulsion, hypertoni, hypestesi, ofrivilliga muskelsammandragningar, talpåverkan, synkope, parestesi, dysgeusi, hypotoni.

Ingen känd frekvens: hyperalgesi.

Ögon

Mindre vanliga: synrubbningar, mios.

Öron och balansorgan

Mindre vanliga: vertigo.

Hjärtat

Mindre vanliga: hjärtklappning (i samband med abstinenssyndrom), supraventrikulär takykardi.

Blodkär

Mindre vanliga: vasodilatation, ansiktsrodnad.

Sällsynta: hypotension, ortostatisk hypotension.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Vanliga: dyspné, bronkialspasm, minskad hosta.

Mindre vanliga: andningsdepression, hicka.

Ingen känd frekvens: centralt sömnapnésyndrom.

Magtarmkanalen

Mycket vanliga: förstoppning, illamående, kräkningar.

Vanliga: buksmärtor, diarré, muntorrhet, dyspepsi.

Mindre vanliga: dysfagi, flatulens, eruktation, ileus, gastrit.

Ingen känd frekvens: tandkaries.

Lever och gallvägar

Mindre vanliga: förhöjda leverenzymmer, gallkolik.

Ingen känd frekvens: kolestas, dysfunktion i Oddis sfinkter.

Hud och subkutan vävnad

Mycket vanliga: pruritus.

Vanliga: utslag, hyperhidros.
Mindre vanliga: torr hud, exfoliativ dermatit.
Sällsynta: urtikaria.

Njur- och urinvägsstörningar

Mindre vanliga: urinretention, ureteral spasm.

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Mindre vanliga: erektil dysfunktion, hypogonadism.
Ingen känd frekvens: amenorré.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga: asteni, matthet.
Mindre vanliga: abstinenssyndrom, olustkänsla, ödem, perifert ödem, läkemedelstolerans, törst, pyrexia, frossa.
Ingen känd frekvens: neonatalt abstinenssyndrom.

¹Läkemedelsberoende

Upprepad användning av Oxycodone Hameln 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 via

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se.

4.9 Överdoser

Symtom

Akut överdos av oxikodon kan visa sig som mios, andningsdepression, hypotension och hallucinationer. Illamående och kräkningar är vanliga vid mindre allvarliga fall. Icke-kardiogen lungödem och rabdomyolys är särskilt vanliga efter intravenös injektion av opioida analgetika. Toxisk leukoencefalopati har observerats vid överdosering av oxikodon.

Cirkulationssvikt och somnolens som övergår i dvala eller koma, hypotoni, bradykardi, lungödem och dödsfall kan inträffa vid allvarligare fall.

Effekterna av överdosering förstärks av samtidigt intag av alkohol eller andra psykotropiska medel.

Behandling

Uppmärksamhet bör i första hand ges till upprättande av öppna luftvägar och insättning av assisterad eller kontrollerad ventilering. Rena opioidantagonister såsom naloxon är specifika antidoter mot symtom på opioidöverdos. Andra stödåtgärder bör vidtas vid behov.

Vid massiv överdos ska naloxon ges intravenöst (0,4 till 2 mg för vuxen och 0,01 mg/kg kroppsvikt för barn) om patienten är i koma eller andningsdepression föreligger. Upprepa dosen med 2 minuters intervall om inget svar erhålles. Om upprepade doser krävs är en infusion på 60 % av initialdosen per timme en god utgångspunkt. En lösning på 10 mg i 50 ml glukos ger 200 mikrogram/ml för infusion via IV-pump (dosjustering i enlighet med kliniskt gensvar). Infusioner är inget substitut för frekvent genomgång av patientens kliniska status.

Intramuskulärt naloxon är ett alternativ om IV-tillgång inte är möjlig. Då varaktigheten av naloxons verkan är relativt kort måste patienten noggrant övervakas tills dess att spontanandning har kommit igång på ett tillförlitligt sätt. Naloxon är en kompetitiv antagonist och höga doser (4 mg) kan krävas vid allvarlig förgiftning.

Vid mindre allvarlig överdosering ska 0,2 mg naloxon ges intravenöst, följt av kompletterande injektioner av 0,1 mg varannan minut vid behov.

Patienten bör övervakas i minst 6 timmar efter den sista dosen naloxon.

Naloxon bör inte ges när ingen kliniskt signifikant andnings- eller cirkulationssvikt föreligger till följd av oxikodonöverdos. Naloxon bör ges med försiktighet till personer som man vet eller misstänker vara fysiskt beroende av oxikodon. I sådana fall kan en plötslig eller fullständig reversering av opioideffekterna leda till smärta och akut abstinenssyndrom.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Naturliga opiumalkaloider, ATC-kod: N02AA05

Oxikodon är en ren opioidagonist utan antagonistiska egenskaper. Den har affinitet för kappa-, my- och deltaopioidreceptorer i hjärnan och ryggmärgen. Oxikodons verkan liknar morfins. Den terapeutiska effekten är främst analgetisk, anxiolytisk, hostdämpande och sederande.

Magtarmkanalen

Opioider kan inducera spasmer i Oddis sfinkter.

Endokrina systemet

Se avsnitt 4.4.

Övriga farmakologiska effekter

In vitro- och djurförsök pekar på olika effekter hos naturliga opioider såsom morfin på delar av immunsystemet; den kliniska signifikansen av dessa fynd är okänd. Det är inte känt om oxikodon, som är en halvsyntetisk opioid, har immunologiska effekter som liknar morfin.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiska studier på friska försökspersoner har visat en motsvarande biotillgänglighet av oxikodon från Oxycodone Hameln vid administrering som 5 mg dos intravenöst och subkutant som enkel bolusdos eller som kontinuerlig infusion över 8 timmar.

Absorption

Efter absorption sprids oxikodon i hela kroppen. Cirka 45 % binds till plasmaprotein. Oxikodon metaboliseras i levern till noroxikodon, oximorfon och olika konjugerade glukuronider. De analgetiska effekterna av metaboliterna är kliniskt insignifikanta.

Elimination

Det aktiva läkemedlet och dess metaboliter utsöndras i både urin och faeces.

Särskilda patientpopulationer

Plasmakoncentrationen av oxikodon påverkas endast minimalt av ålder och är 15 % högre hos äldre jämfört med yngre patienter.

Kvinnliga patienter har i genomsnitt oxikodonkoncentrationer i plasma som är upp till 25 % högre än mäns utifrån justering för kroppsvikt.

Läkemedlet tränger igenom placenta och återfinns i bröstmjölks.

I jämförelse med normalpatienter kan patienter med lindrigt till allvarligt nedsatt njurfunktion ha högre plasmakoncentrationer av oxikodon och noroxikodon och lägre plasmakoncentrationer av oximorfon. Eliminationshalveringstiden för oxikodon kan vara förhöjd och detta kan medföra ökade effekter av läkemedlet.

I jämförelse med normalpatienter kan patienter med lindrigt till allvarligt nedsatt leverfunktion ha högre plasmakoncentrationer av oxikodon och dess metaboliter. Eliminationshalveringstiden för oxikodon kan vara förhöjd och detta kan medföra ökade effekter av läkemedlet.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska data visar inga särskilda risker för människor baserat på konventionella studier av säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid upprepade doser och genotoxicitet.

Teratogenicitet

Oxikodon hade ingen inverkan på fertilitet eller tidig embryonal utveckling hos han- och honråttor vid doser på upp till 8 mg/kg/dag. Oxikodon inducerade inte heller några missbildningar hos råttor vid doser på upp till 8 mg/kg/dag eller hos kaniner vid doser på upp till 125 mg/kg/dag. Dosrelaterade ökningsvariationer (ökad incidens av extra (27) presakrala ryggkotor och extra par revben) iaktogs hos kaniner när data för individuella foster analyserades. När samma data analyserades utifrån kullar istället för individuella foster fanns dock ingen dosrelaterad ökning av utvecklingsvariationer även om incidensen av extra presakrala ryggkotor förblev väsentligt högre hos gruppen som gavs 125 mg/kg/dag jämfört med kontrollgruppen. Eftersom dosnivån associerades med allvarliga farmakotoxiska effekter på dräktiga djur kan fynden hos fostren ha varit en sekundär konsekvens av allvarlig maternell toxicitet.

I en studie av peri- och postnatal utveckling hos råttor minskade parametrarna för maternell kroppsvikt och födointag för doser ≥ 2 mg/kg/dag jämfört med kontrollgruppen. Kroppsvikterna var lägre i F1-generationen från råttmödrar i doseringsgrupp 6 mg/kg/dag. Inga effekter iaktogs på fysiska, reflexologiska eller sensoriska utvecklingsparametrar eller på beteende- och reproduktiva index hos F1-ungarna (NOEL för F1-ungarna var 2 mg/kg/dag baserat på kroppsviktseffekter som iakttagits på 6 mg/kg/dag). Inga effekter på F2-generationen iaktogs vid någon av doserna i studien.

Mutagenicitet

Resultaten av *in vitro*- och *in vivo*-studier tyder på att Oxycodone Hameln har liten eller ingen genotoxisk risk för människor på de systemiska koncentrationer av oxikodon som uppnås vid behandling.

Oxikodon var inte genotoxiskt i en bakteriell mutagenicitetsstudie eller i en *in vivo* mikrokärnanalys på mus. Oxikodon producerar ett positivt svar i *in vitro* lymfomanalys på mus vid förekomst av råttlever metabol aktiviserad av S9 på dosnivåer högre än 25 µg/mL. Två *in vitro* kromosomala avvikelseanalyser med humana lymfocyter genomfördes. I den första analysen var oxikodon negativt utan metabol aktivisering men positivt med metabol aktivisering av S9 vid 24-timmarspunkten men inte vid några andra tidpunkter eller 48 timmar efter exponering. I den andra analysen visade oxikodon ingen klastogenicitet vare sig med eller utan metabolisk aktivisering vid någon koncentration eller någon tidpunkt.

Inga djurstudier har utförts för att utvärdera oxikodons karcinogenicitet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Citronsyramonohydrat
Natriumcitrat (dihydrat)
Natriumklorid
Saltsyra
Natriumhydroxid
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

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

Cyklizin på koncentrationer upp till 3 mg/ml som blandas med Oxycodone Hameln, utspätt eller utspätt med vatten för injektionsvätskor, visar inga tecken på utfällning över en 24-timmarsperiod vid 25 °C. Utfällning har påvisats vid blandning av Oxycodone Hameln med cyklizinkoncentrationer över 3 mg/ml eller vid spädning med 0,9 % saltlösning. Vatten för injektionsvätskor rekommenderas att användas som spädningsmedel när cyklizin och oxikodonhydroklorid ges samtidigt antingen intravenöst eller subkutant som en infusion.

Proklorperazin är kemiskt inkompatibelt med Oxycodone Hameln.

6.3 Hållbarhet

Oöppnade ampuller: 3 år.

Öppnade ampuller: Produkten bör användas direkt efter att förpackningen brutits.

Förberedda infusionslösningar:

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har demonstrerats under 24 timmar vid 25 °C.

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

Ur mikrobiologiskt hänseende bör spädningarna användas direkt. Om den inte används direkt är förvaringstid och förhållande före användning användarens ansvar och bör normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 till 8 °C, om inte spädningen har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Förvara ampullen i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande, spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Färglösa glasampuller med en nominell volym på 1 ml.

Förpackningsstorlek: 5, 10 ampuller.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Varje ampull är avsedd att användas vid ett tillfälle på en patient. Läkemedlet bör ges direkt efter att ampullen öppnats och eventuell oanvänd mängd bör kasseras.

Läkemedlet bör inspekteras visuellt och ska inte användas om det innehåller partiklar eller har missfärgats.

Oxycodone Hameln har visats vara kompatibelt med följande läkemedel:

Hyoscinbutylbromid

Hyoscinhydrobromid

Dexametasonnatriumsulfat

Haloperidol

Midazolamhydroklorid

Metoklopramidhydroklorid

Levomepromazinhydroklorid

Glykopyrroniumbromid

Ketaminhydroklorid

Oxycodone Hameln, utspädd eller utspädd till 3 mg/ml med 9 mg/ml (0,9 %) saltlösning, 50 mg/ml (5 %) glukos eller vatten för injektionsvätskor, är fysikaliskt och kemiskt stabilt över en 24-timmarsperiod vid 25 °C i kontakt med representativa märken av polypropen- eller polykarbonatsprutor, polyeten- eller PVC-slangar och PVC- eller EVA-infusionspåsar. Injektionen på 50 mg/ml, vare sig den är utspädd eller utspädd till 3mg/ml i infusionsvätskorna och behållarna som anges ovan, behöver inte skyddas från ljus över en 24-timmarsperiod.

Felaktig hantering av utspädd lösning efter öppnande av originalampullen eller av utspädda lösningar kan äventyra produktens sterilitet.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

hameln pharma gmbh

Inselstraße 1

31787 Hameln

Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

56399

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2018-10-11

Förnyat godkännande: 2023-05-07

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-02-17