

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Oxycodone Orifarm 1 mg/ml oral lösning
Oxycodone Orifarm 10 mg/ml oral lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Oxycodone Orifarm 1 mg/ml oral lösning

1 ml oral lösning innehåller 1 mg oxikodonhydroklorid motsvarande 0,9 mg oxikodon.

Hjälpämne med känd effekt:

1 ml oral lösning innehåller 1 mg natriumbensoat (E211).

Oxycodone Orifarm 10 mg/ml oral lösning

1 ml oral lösning innehåller 10 mg oxikodonhydroklorid motsvarande 9 mg oxikodon.

Hjälpämnen med känd effekt:

1 ml oral lösning innehåller 1 mg natriumbensoat (E211).

1 ml oral lösning innehåller 0,3 mg para-orange (E110).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Oral lösning.

Oxycodone Orifarm 1 mg/ml oral lösning är en klar färglös till gulaktig lösning.
Oxycodone Orifarm 10 mg/ml oral lösning är en klar orangefärgad lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Svår smärta som endast kan behandlas adekvat med opioidanalgetika. Oxycodone Orifarm är indicerat för vuxna och ungdomar (12 år och äldre).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Doseringen anpassas efter smärtans intensitet och på patientens individuella känslighet för behandlingen. Följande allmänna dosrekommendationer gäller:

Vuxna och ungdomar (12 år och äldre)

Dostitrering och justering

Startdosen för patienter som inte tidigare behandlats med opioider är vanligtvis 5 mg var 6:e timme, men högre startdos kan krävas beroende på patientens behov av smärtkontroll. Målet är en patientspecifik dosering som möjliggör adekvat smärtlindring med tolerabla biverkningar. Vid behov kan därför doseringsintervallet förkortas till 4 timmar. Oxycodone Orifarm ska dock inte tas oftare än 6 gånger per dag.

Vissa patienter som får oxikodonpreparat med depotformuleringenligt ett fastställt schema kan behöva

snabbverkande analgetika med omedelbar frisättning för behandling av genombrottssmärta. Oxycodone Orifarm lämpar sig för behandling av genombrottssmärta. Engångsdoser av det snabbverkande läkemedlet ska justeras efter patienternas individuella behov. I allmänhet är 1/8 till 1/6 av den dagliga dosen oxikodon med depotformulering lämplig.

Patienter som redan behandlas med opioider kan inleda behandlingen med högre doser, med hänsyn taget till deras erfarenhet av tidigare behandling med opioida läkemedel.

10-13 mg oral oxikodonhydroklorid motsvarar ungefär 20 mg oral morfinsulfat.

På grund av individuella skillnader i känslighet för olika opioider rekommenderas att patienter börjar med en låg dos oxikodonhydroklorid efter omställning från andra opioider med 50-75 % av den beräknade oxikodonhydrokloriddosen.

I allmänhet ska dosen titreras individuellt till dess att smärtlindring erhålls, under förutsättning att oönskade biverkningar kan hanteras på ett tillfredsställande sätt.

Behandlingsmål och utsättning av behandlingen

Innan behandling med Oxycodone Orifarm 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 utsättningsymtom. Om adekvat smärtskontroll inte uppnås ska möjlig hyperalgesi, tolerans och progression av underliggande sjukdom övervägas (se avsnitt 4.4).

Byte mellan oral och parenteral oxikodonbehandling

Dosen bör baseras på följande förhållande: 2 mg oralt oxikodon motsvarar 1 mg parenteralt oxikodon. Det ska understrykas att detta endast är en vägledning för vilken dos som krävs. Patienternas interindividuella skillnader kräver att dosen noga titreras för varje enskild patient.

Behandlingstid

Oxikodon ska inte användas längre än nödvändigt.

Riskpatienter

Riskpatienter, till exempel patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion, låg kroppsvikt eller långsam metabolism av läkemedel, ska initialt erhålla halva den rekommenderade dosen för vuxna om de inte har behandlats med opioider tidigare.

Dostitrering ska utföras enligt den individuella kliniska situationen.

Äldre patienter

Den lägsta dosen ska ges med noggrann titrering för att uppnå smärtskontroll.

Pediatrisk population

Oxikodonhydroklorid oral lösning rekommenderas inte till barn under 12 års ålder.

Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion

Dosering bör inledas konservativt hos dessa patienter. Den rekommenderade startdosen för vuxna bör minskas med 50 % (t.ex. en total daglig dos på 10 mg oralt hos patienter som inte tidigare behandlats med opioider), och dosen bör titreras individuellt för varje patient utifrån den kliniska situationen så att tillräcklig smärtskontroll uppnås.

Administreringssätt

Oral användning.

Oxycodone Orifarm ska tas var 4:e till 6:e timme enligt ett fast doseringsschema med den fastslagna dosen.

Den orala lösningen kan tas tillsammans med eller oberoende av måltider.
Oxycodone Orifarm ska inte användas tillsammans med alkoholhaltiga drycker.

Oxycodone Orifarm 1 mg/ml oral lösning levereras med en sprutadapter och en 5 ml oral spruta med ett graderingsintervall på 0,25 ml. Varje 0,25 ml graderingsmärke på den orala sprutan motsvarar 0,25 mg oxikodonhydroklorid.

Oxycodone Orifarm 10 mg/ml oral lösning levereras med en sprutadapter och en 2 ml oral spruta med ett graderingsintervall på 0,1 ml. Varje 0,1 ml graderingsmärke på den orala sprutan motsvarar 1,0 mg oxikodonhydroklorid.

4.3 Kontraindikationer

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

Oxikodon ska inte användas i situationer där opioider är kontraindicerade:

- allvarlig andningsdepression med hypoxi och/eller hyperkapni,
- allvarlig kronisk obstruktiv lungsjukdom,
- svår bronkialastma,
- cor pulmonale,
- förhöjda halter koldioxid i blodet,
- paralytisk ileus,
- akut buk, fördröjd magsäckstömning.

4.4 Varningar och försiktighet

Den huvudsakliga risken med för stort intag av opioider är andningsdepression. Den andningsdepressiva effekten av oxikodon kan leda till ökade koncentrationer av koldioxid i blodet och därmed också i cerebrospinalvätskan. Försiktighet måste iakttas vid administrering av oxikodon till försvagade äldre patienter; patienter med kraftigt nedsatt lungfunktion, nedsatt lever- eller njurfunktion; patienter med myxödem, hypotyroidism, Addisons sjukdom (binjurebarkinsufficiens), toxisk psykos, prostatahypertrofi, binjurebarksvikt, alkoholism, känt opioidberoende, delirium tremens, pankreatit, inflammatoriska tarmsjukdomar, sjukdomar i gallvägarna, gallvägs- eller uretärkolik, lågt blodtryck, hypovolemi, huvudskada (p.g.a. risk för förhöjt intrakraniellt tryck), störningar i regleringen av cirkulationen, epilepsi eller benägenhet för krampanfall och patienter som tar MAO-hämmare.

Opioider kan orsaka sömnrelaterade andningsstörningar, inklusive central sömnapné (CSA) och sömnrelaterad hypoxemi. Den ökade risken för CSA vid opioidanvändning är dosberoende hos vissa patienter. Opioider kan också orsaka försämring av redan existerande sömnapné (se avsnitt 4.8). Överväg att minska den totala opioiddosen för patienter som uppvisar CSA.

I likhet med alla opioidpreparat ska oxikodonprodukter användas med försiktighet efter bukoperationer, eftersom det är känt att opioider orsakar nedsatt tarmmotilitet och inte bör användas innan läkaren har försäkrat sig om normal tarmfunktion. Opioider som oxikodonhydroklorid kan påverka hypotalamus-hypofys-binjure- 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 hormonella förändringar.

Tolerans och beroende

Vid långvarig användning kan patienten utveckla tolerans mot läkemedlet och kräva successivt högre doser för att upprätthålla smärtlindring. Det föreligger korstolerans med andra opioider. Långvarig

användning av Oxycodone Orifarm kan framkalla fysiskt beroende, och abstinenssyndrom kan förekomma om behandlingen avbryts plötsligt. När patienten inte längre behöver behandling med oxikodon, kan det vara tillrådligt att gradvis trappa ner dosen för att undvika abstinenssymtom. Abstinenssymtomen kan omfatta gäspning, pupilldilatation, ökat tårflöde, snuva, skakning, ökad svettning, ångest, agitation, konvulsioner och sömnlöshet.

Hyperalgesi som inte svarar på ytterligare ökning av oxikodondosen kan förekomma i mycket sällsynta fall, i synnerhet vid höga doser. En minskning av oxikodondosen eller byte till 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 Oxycodone Orifarm kan leda till opioidbrukssyndrom. En högre dos och mer långvarig behandling kan öka risken för att utveckla opioidbrukssyndrom. Missbruk eller avsiktlig felanvändning av Oxycodone Orifarm 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 Orifarm 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 symptom på opioidbrukssyndrom ska konsultation med en beroendespecialist övervägas.

Missbruk av orala doseringsformer vid parenteral administration kan resultera i en potentiellt dödlig dos av oxikodonhydroklorid (se avsnitt 4.9).

Sömnelaterade andningsstörningar

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

Kirurgiska ingrepp

Särskild försiktighet bör iakttas för patienter som genomgår tarmkirurgi. Opioider ska användas postoperativt först när tarmfunktionen har normaliserats.

Oxycodone Orifarm ska användas med försiktighet före operationer samt 12-24 timmar efter operationer.

Pediatrisk population

Oxikodonhydroklorid har inte studerats på barn under 12 år. Säkerhet och effekt av oral lösning har inte fastställts och användning till barn under 12 års ålder rekommenderas därför inte.

Patienter med gravt nedsatt leverfunktion

Patienter med gravt nedsatt leverfunktion ska övervakas noga.

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.

Risker med samtidig

användning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknandeläkemedel

Samtidig användning av Oxycodone Orifarm och sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel kan leda till sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker förbehålls samtidig förskrivning av dessa sedativa läkemedel till patienter för vilka andra behandlingsalternativ inte är möjliga. Om det beslutas att förskriva Oxycodone Orifarm samtidigt med sedativa läkemedel, ska lägsta effektiva dos användas och behandlingstiden ska vara så kort som möjligt.

Patienterna ska följas noga avseende tecken och symtom på andningsdepression och sedering. I detta avseende är det starkt rekommenderat att informera patienten och dess vårdgivare om att vara uppmärksamma på dessa symtom (se avsnitt 4.5).

Alkohol

Samtidig användning av alkohol och Oxycodone Orifarm kan förvärra biverkningarna av oxikodon. Samtidig användning ska därför undvikas.

Oxycodone Orifarm oral lösning innehåller 1 mg natriumbensoat per ml. Bensoat kan öka risken för gulsot (gulaktig hud och ögon) hos nyfödda (upp till 4 veckors ålder).

Oxycodone Orifarm oral lösning innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per ml, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Oxycodone Orifarm 10 mg/ml oral lösning innehåller para-orange (E110) som kan ge allergiska reaktioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Den dämpande effekten på det centrala nervsystemet kan öka vid samtidig användning av läkemedel som påverkar det centrala nervsystemet, så som andra opioider, lugnande medel, sömnmedel, antidepressiva medel, antipsykotika, anestetika, muskelrelaxantia, antihistaminer och antiemetika.

MAO-hämmare är kända för att interagera med opioidanalgetika. MAO-hämmare framkallar excitation eller depression i centrala nervsystemet med hyper- eller hypotensiv kris (se avsnitt 4.4). Oxikodon ska användas med försiktighet hos patienter som använder eller har använt MAO-hämmare under de senaste två veckorna (se avsnitt 4.4).

Effekten av andra relevanta isoenzymhämmare på metabolismen av oxikodon är inte känd. Potentiella interaktioner ska beaktas. Den potentiella effekten av oxikodon på cytokrom P450-enzymerna har inte studerats *in vitro* eller *in vivo*.

Antikolinergika (t.ex. antipsykotika, antihistaminer, antiemetika, läkemedel mot Parkinson) kan förstärka oxikodons antikolinerga oönskade effekter (såsom förstoppning, muntorrhet eller urineringsstörningar).

Samtidig användning av opioider med sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och död på grund av den additiva CNS depressiva effekten. Dosering och duration av samtidig användning ska begränsas (se avsnitt 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 oxikodon. Samtidig användning ska därför undvikas. Alkohol kan förstärka oxikodons biverkningar, i synnerhet andningsdepression.

Oxikodon metaboliseras huvudsakligen av CYP3A4, med bidrag av CYP2D6. Aktiviteterna av dessa metaboliska vägar kan hämmas eller induceras av olika läkemedel eller livsmedel 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 skulle kunna leda till en ökning av plasmakoncentrationen av oxikodon. En minskning av oxikodondosen kan därför behövas.

Nedan ges några specifika exempel:

- Efter fem dagars oral administrering av 200 mg itraconazol, en potent CYP3A4-hämmare, ökade AUC för oralt oxikodon. I medeltal var AUC ungefär 2,4 gånger högre (intervallet 1,5 – 3,4).
- Efter fyra dagars administrering av 200 mg vorikonazol, en CYP3A4-hämmare, två gånger dagligen (de första två doserna var på 400 mg), ökade AUC för oralt oxikodon. I medeltal var AUC ungefär 3,6 gånger högre (intervallet 2,7 – 5,6).
- Efter fyra dagars oral administrering av 800 mg telitromycin, en CYP3A4-hämmare, ökade AUC för oralt oxikodon. I medeltal var AUC ungefär 1,8 gånger högre (intervallet 1,3 – 2,3).
- Efter fem dagars administrering av 200 ml grapefruktjuice, en CYP3A4-hämmare, tre gånger dagligen, ökade AUC för oralt oxikodon. I medeltal var AUC ungefär 1,7 gånger högre (intervallet 1,1 – 2,1).

CYP3A4-inducerare, såsom rifampicin, karbamazepin, fenytoin och johannesört kan inducera metabolismen av oxikodon och orsaka ett ökat clearance av läkemedlet, vilket kan leda till en minskning av oxikodons plasmakoncentration. Justering av oxikodondosen kan således behövas.

Nedan ges några specifika exempel:

- Efter femton dagars administrering av 300 mg johannesört, en CYP3A4-inducerare, tre gånger dagligen, minskade AUC för oralt oxikodon. I medeltal var AUC ungefär 50 % lägre (intervallet 37 – 57 %).
- Efter sju dagars administrering av 600 mg rifampicin, en CYP3A4-inducerare, en gång dagligen minskade AUC för oralt oxikodon. I medeltal var AUC ungefär 86 % lägre.

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

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

Graviditet

Det finns begränsade data från användning av oxikodon under graviditet. Oxikodon passerar placenta. Spädbarn till mödrar som fått opioider under de sista 3 till 4 veckorna före förlossning ska övervakas p.g.a. risk för andningsdepression. Abstinenssymtom kan förekomma hos nyfödda barn till mödrar som behandlas med oxikodon. Djurstudier med oxikodon har inte visat teratogena eller embryotoxiska

effekter. Oxikodon ska användas under graviditet endast om nyttan överväger den potentiella risken för fostret eller det nyfödda barnet.

Amning

Oxikodon kan utsöndras i bröstmjolk och kan orsaka andningsdepression hos det nyfödda barnet. Oxikodon bör därför inte ges till kvinnor som ammar.

Fertilitet

Djurstudier tyder inte på att oxikodon påverkar fertiliteten (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Oxycodone Orifarm kan försämra förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Oxikodon kan ge försämrad vakenhet och reaktionsförmåga i sådan utsträckning att förmågan att framföra fordon och använda maskiner påverkas eller helt upphör.

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

4.8 Biverkningar

Oxikodon kan orsaka andningsdepression, mios, bronkialspasmer och spasmer i den glatta muskulaturen och kan dämpa hostreflexen.

De biverkningar som anses åtminstone möjligen relaterade till behandlingen listas nedan efter organsystem och absolut frekvens. Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Immunsystemet Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)	Överkänslighet Anafylaktisk reaktion, anafylaktoid reaktion
Metabolism och nutrition Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Minskad aptit Dehydrering
Psykiska störningar Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)	Ångest, förvirring, depression, sömnlöshet, nervositet, onormala tankar Agitation, affektlabilitet, nedsatt libido, eufori, hallucinationer, läkemedelsberoende (se avsnitt 4.4) Aggression
Centrala och perifera nervsystemet Mycket vanliga ($\geq 1/10$) Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)	Somnolens, yrsel, huvudvärk Tremor, letargi Amnesi, konvulsioner, hypertoni, hypestesi, ofrivilliga muskelsammandragningar, talstörning, synkope, parestesier, dysgeusi Hyperalgesi, sömnapné
Ögon Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Synförsämring, mios
Öron och balansorgan Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Vertigo
Hjärtat Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Palpationer (i samband med abstinenssyndrom)
Blodkär Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\,000$)	Vasodilatation Hypotoni, ortostatisk hypotoni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)	Dyspné Andningsdepression Centralt sömnapnésyndrom
Magtarmkanalen Mycket vanliga ($\geq 1/10$) Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)	Förstoppning, illamående, kräkningar Muntorrhet, buksmärtor, diarré, dyspepsi Dysfagi, flatulens, sura uppstötningar, ileus Tandkaries

Lever och gallvägar Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)	Förhöjda leverenzymmer Kolestas, gallstenskolik, dysfunktion i Oddis sfinkter
Hud och subkutan vävnad Mycket vanliga ($\geq 1/10$) Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\,000$)	Pruritus Utslag, hyperhidros Torr hud Urtikaria
Njurar och urinvägar Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Urinretention
Reproduktionsorgan och bröstkörtel Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)	Erektionsstörning Amenorré
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)	Asteniska tillstånd, fatigue Frossa, allmän sjukdomskänsla, ödem, perifert ödem, abstinenssyndrom, läkemedelstolerans, törst Neonatala abstinenssymtom

Läkemedelsberoende

Upprepad användning av Oxycodone Orifarm 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:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Tecken på akut överdosering av oxikodon kan vara andningsdepression, dåsighet som övergår i dvala eller koma, muskelslapphet, mios, bradykardi, lågt blodtryck, cirkulationskollaps, icke-kardiogent lungödem samt död.

Det viktigaste är att se till att luftvägarna är öppna. Rena opioidantagonister såsom naloxon är specifika antidoter mot symtom orsakade av överdos av opioider. Andra stödåtgärder bör sättas in vid behov.

I fall av överdosering kan intravenös administrering av en opioidantagonist (t.ex. 0,4–2 mg naloxon intravenöst) vara befogad. Administrering av engångsdoser måste upprepas beroende på den kliniska

situationen i intervall om 2 till 3 minuter. Intravenös infusion av 2 mg naloxon i 500 ml isoton natriumkloridlösning eller 5 % glukoslösning (motsvarande 0,004 mg naloxon/ml) kan ges. Infusionshastigheten bör justeras efter tidigare bolusinjektioner och patientens svar.

Verkningshastigheten för intravenöst naloxon är 1-2 minuter. Vid administrering subkutant eller intramuskulärt är verkningshastigheten 2-5 minuter. Verkningsstiden beror på dos och administreringssätt och är längre vid intramuskulär administrering än vid intravenös administrering. Hos vuxna är plasmahalveringstiden för naloxon 60-90 minuter.

Eftersom naloxon har relativt kortvarig verkan måste patienten noga övervakas till dess spontanandningen har kommit igång på ett tillförlitligt sätt. Övervakning ytterligare 24-48 timmar rekommenderas på grund av risk för återkommande symtom.

I mindre allvarliga fall av överdosering ska 0,2 mg naloxon ges intravenöst och vid behov följas upp med kompletterande injektioner med 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 beroende av oxikodon. Plötslig eller fullständig reversering av opioideffekterna kan i sådana fall utlösa smärtan samt akut abstinenssyndrom.

Ventrikelsköljning kan övervägas. Aktivt kol (50 g för vuxna, 10–15 g för barn) kan, under förutsättning att luftvägarna kan hållas fria, övervägas om högst en timme har gått sedan en stor mängd har intagits. Det kan vara befogat att anta att sen administrering av aktivt kol kan vara fördelaktigt när det gäller preparat med fördröjd frisättning, men det finns emellertid inga bevis till stöd för detta.

Ett lämpligt laxermedel (t.ex. en polyetylenglykol (PEG)-baserad lösning) kan vara fördelaktigt för att öka passagen.

Vid en samtidig cirkulationschock ska understödjande åtgärder (konstgjord andning, syretillförsel, administrering av vasopressorer och infusionsbehandling) sättas in efter behov. Vid hjärtstillestånd eller hjärtarytmier kan hjärtmassage eller defibrillering vara indicerat. Vid behov, assisterad ventilation samt underhåll av vätske- och elektrolytbalans.

Toxisk leukoencefalopati har observerats vid överdosering av oxikodon.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Analgetika; Opioider; Naturliga opiumalkaloider,
ATC-kod: N02A A05

Oxikodon visar en affinitet för kappa-, my- och delta-opioidreceptorer i hjärnan och ryggmärgen. Det påverkar dessa receptorer som en opioidagonist utan antagonistisk effekt. Den terapeutiska effekten är främst analgetisk och sedativ.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Samband mellan dos och plasmakoncentration av oxikodonhydroklorid, samt mellan koncentration och vissa förväntade opioideffekter har visats.

Absorption

Den oral biotillgängligheten för oxikodon är 60-87 %. Den genomsnittliga maximal koncentration uppnås efter cirka 1,5 timmar efter administrering, och effekten varar cirka 6 timmar.

Distribution

Efter absorption distribueras den aktiva substansen i hela kroppen. Vid steady state är distributionsvolymen för oxikodon 2,61 l/kg, plasmaproteinbindningen 38 %, eliminationshalveringstiden 3,2-5,1 timmar och plasmaclearance 0,8 l/min.

Metabolism

Oxikodon metaboliseras i tarmen och levern via cytokrom P450-systemet till noroxikodon och oximorfon och till flera konjugerade glukuronider. CYP3A och CYP2D6 är troligen involverade i bildningen av noroxikodon respektive oxymorfon. Oximorfon har någon analgetisk aktivitet men är närvarande i plasma i låga koncentrationer och anses inte bidra till de farmakologiska effekterna av oxikodon.

Eliminering

Oxikodon och dess metaboliter utsöndras via urin. Fekal utsöndring har inte undersökts.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Studier har visat att oxikodonhydrokloid inte har någon effekt på fertilitet och tidig embryonal utveckling hos hon- och hanråttor i doser på upp till 8 mg/kg kroppsvikt och orsakade inte missbildningar hos råttor vid doser på upp till 8 mg/kg eller hos kanin vid doser på 125 mg/kg kroppsvikt. När enskilda kaninfoster användes i statistisk utvärdering observerades dock en dosrelaterad ökning i utvecklingsbiologiska variationer (ökad incidens av 27 presakrala kotor, extra par revben). När dessa parametrar utvärderades statistiskt med hjälp av kullar ökades bara frekvensen av 27 presakrala kotor och endast i gruppen som fick 125 mg/kg, en dosnivå som medförde allvarliga farmakotoxiska effekter hos dräktiga djur. I en studie av pre-och postnatal utveckling hos råttor var kroppsvikten hos F1 lägre vid 6 mg/kg/dag jämfört med kroppsvikten hos kontrollgruppen vid doser

som minskade moderns vikt och födointag (NOAEL 2 mg/kg kroppsvikt). Det förekom varken effekter på fysisk, reflexologisk eller sensoriska utvecklingsparametrar eller på beteende- och reproduktivt index.

Långsiktiga karcinogenicitetsstudier med oxikodon har inte utförts.

Oxikodon visar en klastogen potential i *in vitro*-analyser. Inga liknande effekter observerades dock under *in vivo*-förhållanden, även vid toxiska doser. Resultaten visar att den mutagena risken för Oxycodone Orifarm för människor vid terapeutiska koncentrationer kan uteslutas med tillräcklig säkerhet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

1 mg/ml:	Natriumbensoat (E211)
	Sackarinnatrium (E954)
	Citronsyramonohydrat (E330)
	Natriumcitratdihydrat (E331)
	Hypromellos 2910, E15 (E464)
	Saltsyra, koncentrerad (E507)
	Vatten

10 mg/ml:	Natriumbensoat (E211)
	Sackarinnatrium (E954)
	Citronsyramonohydrat (E330)
	Natriumcitratdihydrat (E331)

Para-orange (E110)
Saltsyra, koncentrerad (E507)
Vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

1 mg/ml: Efter första öppnandet: 30 dagar.

10 mg/ml: Efter första öppnandet: 60 dagar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

1 mg/ml: Bärnstensfärgad glasflaska med barnskyddande och säkerhetsförseglad skruvkork av plast.
250 ml flaska med en sprutadapter och en 5 ml oral doseringsspruta med ett graderingsintervall på 0,25 ml.

10 mg/ml: Bärnstensfärgad glasflaska med barnskyddande och säkerhetsförseglad skruvkork av plast.
120 ml flaska med en sprutadapter och en 2 ml oral doseringsspruta med ett graderingsintervall på 0,1 ml.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orifarm Generics A/S
Energivej 15
5260 Odense S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

1 mg/ml: 61692

10 mg/ml: 61693

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2022-02-21

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-02-21