

1. LEGEMIDLETS NAVN

Oxycodone Hameln 10 mg/ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning
Oxycodone Hameln 50 mg/ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml inneholder 10 mg eller 50 mg oksykodonhydroklorid tilsvarende 9 mg eller 45 mg oksykodon

10 mg/ml:

Hver 1 ml ampulle inneholder 10 mg oksykodonhydroklorid (tilsvarende 9 mg oksykodon).

Hver 2 ml ampulle inneholder 20 mg oksykodonhydroklorid (tilsvarende 18 mg oksykodon).

50 mg/ml:

Hver 1 ml ampulle inneholder 50 mg oksykodonhydroklorid (tilsvarende 45 mg oksykodon).

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver ml, og er så godt som “natriumfritt”.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.

Klar, fargeløs oppløsning, så og si uten synlige partikler.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Oksykodon er indisert hos voksne for behandling av moderate til alvorlige smerter hos pasienter med kreft og postoperative smerter. Til behandling av alvorlige smerter som krever bruk av sterke opioider.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Dosen skal justeres i henhold til smertens alvorlighetsgrad, pasientens helsetilstand og tidligere eller samtidig medisinering.

Voksne

Følgende startdoser anbefales. En gradvis økning i dose kan være nødvendig hvis analgesi er utilstrekkelig eller hvis smertens alvorlighetsgrad øker.

Intravenøs – Bolus

10 mg/ml:

Fortynn til 1 mg/ml i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, glukose 5 % injeksjonsvæske, oppløsning eller vann til injeksjonsvæsker. Administrer en bolusdose på 1 til 10 mg sakte i 1-2 minutter.

50 mg/ml:

Fortynn i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, glukose 5 % injeksjonsvæske, oppløsning eller vann til injeksjonsvæsker. Administrer en bolusdose på 1 til 10 mg sakte i 1-2 minutter.

Dosene bør ikke administreres oftere enn hver 4. time.

Intravenøs – Infusjon

10 mg/ml:

Fortynn til 1 mg/ml i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, glukose 5 % injeksjonsvæske, oppløsning eller vann til injeksjonsvæsker. Det anbefales en startdose på 2 mg/time.

50 mg/ml:

Fortynn i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, glukose 5 % injeksjonsvæske, oppløsning eller vann til injeksjonsvæsker. Det anbefales en startdose på 2 mg/time.

Intravenøs - Pasientstyrt analgesi (PCA)

10 mg/ml:

Fortynn til 1 mg/ml i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, glukose 5 % injeksjonsvæske, oppløsning eller vann til injeksjonsvæsker. Bolusdoser på 0,03 mg/kg bør administreres med en minimal utkoblingstid på 5 minutter.

50 mg/ml:

Fortynn i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, glukose 5 % injeksjonsvæske, oppløsning eller vann til injeksjonsvæsker. Bolusdoser på 0,03 mg/kg bør administreres med en minimal utkoblingstid på 5 minutter.

Subkutan – Bolus

10 mg/ml:

Bruk som 10 mg/ml konsentrasjon. En startdose på 5 mg anbefales, gjentatt med 4-timers intervaller etter behov.

50 mg/ml:

Fortynn i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, glukose 5 % injeksjonsvæske, oppløsning eller vann til injeksjonsvæsker. En startdose på 5 mg anbefales, gjentatt med 4-timers intervaller etter behov.

Subkutan - Infusjon

Fortynn i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, glukose 5% injeksjonsvæske, oppløsning eller vann til injeksjonsvæsker ved behov. En startdose på 7,5 mg/dag anbefales hos opioidnaive pasienter, som gradvis titreres etter symptomkontroll. Kreftpasienter som bytter fra oral oksykodon, kan ha behov for mye høyere doser (se nedenfor).

Overføring av pasienter mellom oral og parenteral oksykodon

Dosen bør være basert på følgende forhold: 2 mg oral oksykodon tilsvarer 1 mg parenteral oksykodon. Det må understrekes at dette er en veiledende dose. Pasientenes individuelle forskjeller krever at dosen tilpasses nøye hver enkelt pasient.

Eldre

Eldre pasienter bør behandles med varsomhet. Den laveste dosen skal administreres med forsiktig titrering til smertekontroll.

Pasienter med nedsatt nyre- og leverfunksjon

Doseinitieringen bør følge en konservativ tilnærming hos disse pasientene. Den anbefalte startdosen for voksne bør reduseres med 50 % (for eksempel en total daglig dose på 10 mg oralt hos opioidnaive

pasienter), og hver pasient bør titreres til tilstrekkelig smertekontroll i henhold til deres kliniske situasjon.

Pediatrisk populasjon

Det foreligger ingen data om bruk av Oxycodone Hameln hos pasienter under 18 år.

Bruk ved ikke-maligne smerter

Opioider er ikke førstegangsbehandling for kroniske ikke-maligne smerter, og de er heller ikke anbefalt som den eneste behandlingen. Typer av kroniske smerter som har vist seg å bli lindret av sterke opioider inkluderer kroniske artrosesmerter og intervertebral disk sykdom.

Administrasjonsmåte

Subkutan injeksjon eller infusjon.

Intravenøs injeksjon eller infusjon.

For instruksjoner vedrørende fortykning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

Behandlingsmål og seponering

Før oppstart av behandling med Oxycodone Hameln, skal legen og pasienten bli enige om en behandlingsstrategi, inkludert behandlingsvarighet og behandlingsmål, samt en plan for å avslutte behandlingen, i samsvar med retningslinjene for smertebehandling. Under behandling skal det være hyppig kontakt mellom legen og pasienten for å vurdere behovet for videre behandling, vurdere seponering og å justere dosen om nødvendig. Når en pasient ikke lenger trenger behandling med oksykodon, kan det være tilrådelig å trappe ned dosen gradvis for å forebygge abstinenssymptomer. I fravær av adekvat smertekontroll skal muligheten for hyperalgesi, toleranse og progresjon av underliggende sykdom vurderes (se pkt. 4.4).

Behandlingens varighet

Oksykodon bør ikke brukes lenger enn nødvendig.

4.3 Kontraindikasjoner

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

Oksykodon må ikke brukes i situasjoner hvor opioider er kontraindisert:

- alvorlig respirasjonshemming med hypoksi
- paralytisk ileus
- akutte magesmerter
- alvorlig kronisk obstruktiv lungesykdom (kols)
- cor pulmonale
- alvorlig bronkittastma
- forhøyede karbondioksidnivåer i blodet
- kronisk forstoppelse

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Den største risikoen ved en overdose av opioider er respirasjonshemming.

Søvnrelaterte respirasjonsforstyrrelser

Opioider kan forårsake søvnrelaterte respirasjonsforstyrrelser inkludert sentral søvnapné (CSA) og søvnrelatert hypoksemi. Opioidbruk øker risikoen for CSA på en doseavhengig måte. Vurder å redusere den totale opioiddosen hos pasienter med CSA.

Forsiktighet må utvises ved oksykodonbehandling av svekkede eldre, pasienter med alvorlig nedsatt lungefunksjon, pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon, pasienter med myksødem,

hypotyreose, Addisons sykdom, toksisk psykose, prostatahypertrofi, binyrebarkinsuffisiens, alkoholisme, delirium tremens, sykdommer i galleveiene, pankreatitt, inflammatoriske tarmsykdommer, hypotensjon, hypovolemi, økt intrakranielt trykk, hodeskade (på grunn av risiko for økt intrakranielt trykk) eller pasienter som tar benzodiazepiner, andre midler med CNS-hemmende effekt (inkludert alkohol) eller MAO-hemmere.

Samtidig bruk av oksykodon og beroligende legemidler som benzodiazepiner eller relaterte stoffer kan føre til sedering, åndedrettsdepresjon, koma og død. På grunn av disse risikofaktorene, bør samtidig behandling med beroligende legemidler være forbeholdt pasienter der andre behandlingsalternativer ikke er mulig. Dersom oksykodon forskrives samtidig med beroligende legemidler, bør laveste effektive dose og kortest mulig behandlingstid brukes (se også generell doseanbefaling i pkt. 4.2).

Pasientene bør følges opp nøye for tegn og symptomer på respirasjonshemming og sedasjon. Gjør derfor pasienter og deres omsorgspersoner oppmerksomme på disse symptomene (se pkt. 4.5).

Sykdommer i lever og galleveier

Oxycodone Hameln kan forårsake dysfunksjon og spasmer i Oddis sfinkter, og dermed øke intrabiliært trykk og øke risikoen for galleveissymptomer og pankreatitt. Derfor skal oksykodon administreres med forsiktighet hos pasienter med pankreatitt og sykdommer i galleveiene.

Oxycodone Hameln skal ikke benyttes der det er mulighet for paralytisk ileus. Ved mistanke om, eller hvis paralytisk ileus opptrer under behandling med Oxycodone Hameln må behandlingen opphøre omgående.

Oxycodone Hameln bør brukes med forsiktighet preoperativt, intraoperativt og de første 12-24 timene postoperativt.

Som med alle opioide preparater, bør oksykodon brukes med forsiktighet etter abdominal kirurgi, da opioider er kjent for å svekke tarmmotiliteten. De bør derfor ikke brukes før legen har forsikret seg om at tarmfunksjonen er normal.

For pasienter som lider av kroniske ikke-maligne smerter, bør opioider brukes som en del av et omfattende behandlingsprogram som involverer andre legemidler og behandlingsmodaliteter. En viktig del av vurderingen av pasienter med kronisk ikke-maligne smerter, er pasientens avhengighets- og rusmiddelhistorie.

Hvis opioidbehandling anses egnet for pasienten, er hovedformålet med behandlingen ikke å minimere dosen av opioid, men heller å oppnå en dose som gir tilstrekkelig smertelindring med minst mulig bivirkninger.

Pasienten kan utvikle toleranse overfor stoffet ved kronisk bruk og trenge gradvis høyere doser for å opprettholde smertekontroll. Langvarig bruk av dette legemidlet kan føre til fysisk avhengighet, og det kan oppstå abstinenser ved brå seponering av behandlingen. Når en pasient ikke lenger trenger behandling med oksykodon, kan det være tilrådelig å redusere dosen gradvis for å forhindre abstinenssymptomer. Opioidabstinens er preget av noen eller alle av de følgende symptomene: rastløshet, lakrimasjon, rhinoré, gjesping, svette, kulderystelser, myalgi, pupillutvidelse og hjertebank. Andre symptomer kan også forekomme, som f.eks.: irritabilitet, angst, ryggsmarter, leddsmarter, svakhet, magekramper, søvnløshet, kvalme, anoreksi, oppkast, diaré eller økt blodtrykk, respirasjonsfrekvens eller hjerterefrekvens.

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

Problematisk opioidbruk (misbruk og avhengighet)

Toleranse og fysisk og/eller psykologisk avhengighet kan bli utviklet ved gjentatt administrering av opioider, f.eks. oksykodon.

Gjentatt bruk av Oxycodone Hameln kan føre til problematisk opioidbruk. En høyere dose og lengre varighet av opioidbehandling kan øke risikoen for å utvikle problematisk opioidbruk. Misbruk eller villet misbruk av Oxycodone Hameln kan føre til overdose og/eller død. Risikoen for å utvikle problematisk opioidbruk har økt for pasienter med problematisk opioidbruk personlig eller i familien (foreldre eller søsken) (inkludert problematisk alkoholbruk), hos personer som røyker, eller hos pasienter med tidligere psykiske lidelser (f.eks. alvorlig depresjon, angst og personlighetsforstyrrelser).

Før oppstart av behandling med Oxycodone Hameln og under behandlingen skal man bli enig med pasienten om behandlingsmål og en seponeringsplan (se pkt. 4.2). Før og under behandlingen skal pasienten også få informasjon om risikoene og tegnene på problematisk opioidbruk. Dersom disse tegnene oppstår skal pasientene rådes til å kontakte legen.

Pasienter bør følges opp hvis de får en legemiddeloppsøkende atferd (f.eks. ber om ny resept for tidlig). Dette omfatter gjennomgang ved samtidig bruk av opioider og psykoaktive stoffer (som benzodiazepiner). Det bør vurderes å konsultere en spesialist i avhengighetsmedisin dersom pasienter har tegn og symptomer på problematisk opioidbruk.

Som med andre opioider, kan nyfødte av opioidavhengige mødre, vise abstinenssymptomer og kan ha respirasjonshemming ved fødselen.

Samtidig bruk av alkohol og Oxycodone Hameln kan øke risikoen for bivirkninger av Oxycodone Hameln. Samtidig bruk bør unngås.

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

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver ml, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig bruk av opioider med beroligende legemidler som benzodiazepiner eller lignende midler øker risikoen for sedasjon, respirasjonshemming, koma og død på grunn av additiv CNS-hemmende effekt. Doseringen og varigheten av samtidig bruk bør være begrenset (se pkt. 4.4).

Legemidler som påvirker CNS inkluderer, men er ikke begrenset til: beroligende midler, anestetika, hypnotika, antidepressiva, ikke-benzodiazepinsedativa, fenotiaziner, nevroleptika, alkohol, andre opioider, muskelavslappende midler og antihypertensive midler.

Samtidig administrering av oksykodon med antikolinergika eller legemidler med antikolinerg aktivitet (for eksempel trisykliske antidepressiva, antihistaminer, antipsykotika, muskelavslappende midler, legemidler mot Parkinson) kan føre til økte antikolinerge bivirkninger. Oksykodon skal brukes med forsiktighet, og dosen må kanskje reduseres hos pasienter som bruker disse legemidlene.

Monoaminoksidasehemmere er kjent for å interagere med opioider. MAO-hemmere forårsaker CNS-stimulering eller -hemming i forbindelse med hypertensiv eller hypotensiv krise (se pkt. 4.4).

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

hallusinasjoner, koma), autonome forstyrrelser (f.eks. takykardi, ustabilt blodtrykk, hypertermi), nevromuskulære avvik (f.eks. hyperrefleksi, koordinasjonsproblemer, stivhet) og/eller gastrointestinale symptomer (f.eks. kvalme, oppkast, diaré). Oksykodon skal brukes med forsiktighet i pasienter som bruker disse legemidlene. Hos enkelte pasienter kan det være behov for dosereduksjon.

Alkohol kan øke de farmakodynamiske effektene av Oxycodone Hameln, samtidig bruk bør unngås.

Oksykodon metaboliseres hovedsakelig av CYP3A4 med bidrag fra CYP2D6. Aktiviteten til disse metabolske veiene kan bli hemmet eller indusert av ulike legemidler eller kosttilskudd.

CYP3A4-hemmere, for eksempel makrolidantibiotika (f.eks. klaritromycin, erytromycin og telitromycin), antimykotika av azoltypen (f.eks. ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol og posakonazol), proteasehemmere (f.eks. boceprevir, ritonavir, indinavir, nelfinavir og saquinavir), cimetidin og grapefruktjuice kan gi redusert clearance av oksykodon og økt plasmakonsentrasjon av oksykodon. Det kan være nødvendig å justere oksykodondosen tilsvarende.

Noen konkrete eksempler gis nedenfor:

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

CYP3A4-induktorer, som rifampicin, karbamazepin, fenytoin og johannesurt kan forårsake metabolisme av oksykodon og gi økt clearance av oksykodon, noe som kan føre til reduksjon av plasmakonsentrasjonen av oksykodon. Det kan være nødvendig å justere oksykodondosen tilsvarende.

Noen konkrete eksempler gis nedenfor:

- Johannesurt, en CYP3A4-induktor, administrert som 300 mg tre ganger daglig i femten dager, reduserte AUC for oral oksykodon. I gjennomsnitt var AUC ca. 50 % lavere (område 37-57 %).
- Rifampicin, en CYP3A4-induktor, administrert som 600 mg en gang daglig i syv dager, reduserte AUC for oral oksykodon. I gjennomsnitt var AUC ca. 86 % lavere.

Legemidler som hemmer CYP2D6-aktivitet, som paroksetin og kinidin, kan føre til redusert clearance av oksykodon som igjen kan føre til økt plasmakonsentrasjon av oksykodon.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

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

Graviditet

Det finnes begrensede data på bruk av oksykodon hos gravide kvinner. Nyfødte barn av mødre som har fått opioider i løpet av de siste 3 til 4 ukene av graviditeten, bør overvåkes for åndedrettsdepresjon. Abstinenssymptomer kan observeres hos den nyfødte dersom mor behandles med oksykodon.

Amming

Oksykodon kan utskilles i morsmelk hos mennesker og kan forårsake åndedrettsdepresjon hos nyfødte. Oksykodon skal derfor ikke gis til kvinner som ammer.

Fertilitet

Prekliniske toksisitetsstudier hos rotter har ikke vist effekt på fertiliteten (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Oksykodon kan svekke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Oksykodon kan endre pasientens reaksjoner i varierende grad avhengig av dosering og individuell mottakelighet. Pasienter bør ikke kjøre eller bruke maskiner dersom de påvirkes.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger er typiske for opioider av fullagonist-type. Toleranse og avhengighet kan forekomme (se pkt. 4.4). Forstoppelse kan forebygges med et passende avføringsmiddel. Hvis kvalme eller oppkast er et problem, kan oksykodon kombineres med et antiemetisk middel.

Den alvorligste bivirkningen, som med andre opioider, er åndedrettsdepresjon (se pkt. 4.9). Dette er mest sannsynlig hos eldre, svekkede eller opioidintolerante pasienter.

Følgende frekvenskategorier danner grunnlaget for klassifisering av bivirkningene:

Term	Hyppighet
Svært vanlige	$\geq 1/10$
Vanlige	$\geq 1/100$ til $< 1/10$
Mindre vanlige	$\geq 1/1000$ til $< 1/100$
Sjeldne	$\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$
Svært sjeldne	$< 1/10\ 000$
Ikke kjent	Kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data

Forstyrrelser i immunsystemet:

Mindre vanlige: overfølsomhetsreaksjoner.

Ikke kjent: anafylaktisk reaksjon, anafylaktoid reaksjon.

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer:

Vanlige: nedsatt appetitt.

Mindre vanlige: dehydrering.

Psykiatriske lidelser:

Vanlige: angst, forvirring, depresjon, søvnløshet, nervøsitet, unormal tenkning, unormale drømmer.

Mindre vanlige: agitasjon, påvirkning av labilitet, euforisk stemning, hallusinasjoner, nedsatt libido, legemiddelavhengighet¹ (se pkt. 4.4), desorientering, humørsvingning, rastløshet, dysforia.

Ikke kjent: aggresjon.

Nevrologiske sykdommer:

Svært vanlige: søvnighet, svimmelhet, hodepine.

Vanlige: tremor, sløvhets (letargi), sedasjon.

Mindre vanlige: hukommelsestap, kramper, hypertoni, hypoestesi, ufrivillig muskelkontraksjon, taleforstyrrelse, synkope, parestesi, dysgeusi, hypotoni.

Ikke kjent: hyperalgesi.

Øyesykdommer:

Mindre vanlige: nedsatt syn, miose.

Sykdommer i øre og labyrint:

Mindre vanlige: svimmelhet.

Hjertesykdommer:

Mindre vanlige: hjertebank (i sammenheng med abstinenssyndrom), supraventrikulær takykardi.

Karsykdommer:

Mindre vanlige: vasodilatasjon, ansiktsrødme.

Sjeldne: hypotensjon, ortostatisk hypotensjon.

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum:

Vanlige: dyspné, bronkospasme, redusert hoste.

Mindre vanlige: åndedrettshemming, hikke.

Ikke kjent: sentralt søvnapnésyndrom.

Gastrointestinale sykdommer:

Svært vanlige: forstoppelse, kvalme, oppkast.

Vanlige: magesmerter, diaré, tørr munn, dyspepsi.

Mindre vanlige: dysfagi, flatulens, sure oppstøt, ileus, gastritt.

Ikke kjent: karies.

Sykdommer i lever og galleveier:

Mindre vanlige: økte leverenzymmer, biliær kolikk.

Ikke kjent: kolestase, dysfunksjon i Oddis sfinkter.

Hud- og underhudssykdommer:

Svært vanlige: kløe.

Vanlige: utslett, hyperhidrosis.

Mindre vanlige: tørr hud, eksfoliativ dermatitt.

Sjeldne: elveblest.

Sykdommer i nyre og urinveier:

Mindre vanlige: urinretensjon, spasmer i urinveiene.

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer:

Mindre vanlige: erektil dysfunksjon, hypogonadisme.

Ikke kjent: amenoré.

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:

Vanlige: asteni, fatigue.

Mindre vanlige: abstinenssyndrom, utilpasshet, ødem, perifert ødem, medikamenttoleranse, tørste, feber, frysninger.

Ikke kjent: abstinenssyndrom hos nyfødte.

¹Legemiddelavhengighet

Gjentatt bruk av Oxycodone Hameln kan føre til legemiddelavhengighet, også ved terapeutiske doser. Risikoen for legemiddelavhengighet kan variere avhengig av pasientens individuelle risikofaktorer, dosering og opioidbehandlingens varighet (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Kjennetegn på akutt overdose med oksykodon er miose, åndedrettsdepresjon, hypotensjon og hallusinasjoner. Kvalme og oppkast er vanlig i mindre alvorlige tilfeller. Ikke-kardialt lungeødem og rabdomyolyse er spesielt vanlig etter intravenøs injeksjon av opioidanalgetika. Toksisk leukoencefalopati har vært observert ved overdose av oksykodon.

Sirkulasjonssvikt og søvnighet som utvikles videre til stupor eller koma, hypotoni, bradykardi, lungeødem og død kan forekomme i mer alvorlige tilfeller.

Effektene av overdosering vil bli forsterket ved samtidig inntak av alkohol eller andre psykotrope legemidler.

Behandling

Det viktigste er å sikre åpne luftveier og å iverksette assistert eller kontrollert respirasjon. Rene opioide antagonist som nalokson er egnet motgift mot symptomer på opioidoverdose. Andre støttetiltak bør iverksettes etter behov.

Ved massiv overdosering, administrer nalokson intravenøst (0,4 til 2 mg til voksen og 0,01 mg/kg kroppsvekt til barn) hvis pasienten er i koma eller åndedrettsdepresjon er tilstede. Gjenta dosen med 2 minutters intervaller dersom det ikke registreres respons. Hvis det er nødvendig med gjentatte doser, er en infusjon på 60 % av startdosen per time et nyttig utgangspunkt. En oppløsning med 10 mg i 50 ml glukose vil gi 200 mikrogram/ml til infusjon ved bruk av i.v.-pumpe (dose justert til klinisk respons). Infusjoner er ikke en erstatning for hyppig gjennomgang av pasientens kliniske tilstand. Intramuskulær nalokson er et alternativ der i.v.-tilgang ikke er mulig. Da naloksonens virkning er relativt kort, må pasienten overvåkes nøye til spontant åndedrett er pålitelig gjenopprettet. Nalokson er en kompetitiv antagonist, og store doser (4 mg) kan kreves hos pasienter med alvorlig forgiftning.

For mindre alvorlig overdosering, administrer nalokson 0,2 mg intravenøst etterfulgt av 0,1 mg hvert 2. minutt ved behov.

Pasienten bør observeres i minst 6 timer etter at den siste dosen med nalokson er gitt.

Nalokson bør kun gis ved klinisk signifikant åndedrettsdepresjon eller hemmet sirkulasjon, sekundært til overdosering av oksykodon. Nalokson bør administreres forsiktig til personer der man vet eller tror at vedkommende er fysisk avhengig av oksykodon. I slike tilfeller kan en brå eller fullstendig reversering av opioide effekter utløse smerter og akutt abstinenssyndrom.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Opiumsalkaloider, ATC-kode: N02AA05

Oksykodon er et opioid av fullagonist-type uten antagonistiske egenskaper. Den har affinitet til kappa-, my- og deltaopioidreseptorer i hjernen og ryggmargen. Oksykodon virker på samme måte som morfin. Den terapeutiske effekten er hovedsakelig analgetisk, anxiolytisk, antitussiv og beroligende.

Tarmsystemet

Opioider kan indusere spasmer i Oddis sfinkter.

Det endokrine systemet

Se avsnitt 4.4.

Andre farmakologiske effekter

In vitro og studier på dyr viser at naturlige opioider, som morfin, har ulike effekter på deler av immunsystemet. Klinisk relevans av disse funnene er ukjent. Hvorvidt oksykodon, et semisyntetisk opioid, har immunologiske effekter som ligner på morfin, er ukjent.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetiske studier med friske forsøkspersoner viste lik biotilgjengelighet av oksykodon fra Oxycodone Hameln når det ble gitt subkutant og intravenøst både som en enkel bolusdose og som kontinuerlig infusjon over 8 timer.

Absorpsjon

Etter absorpsjon distribueres oksykodon i hele kroppen. Omtrent 45 % er bundet til plasmaprotein. Det metaboliseres i leveren for å produsere noroksykodon, oksymorfon og ulike konjugerte glukuronider. Den analgetiske effekten av metabolittene er klinisk ubetydelig.

Eliminasjon

Virkestoffet og dets metabolitter utskilles i både urin og avføring.

Spesielle pasientgrupper

Plasmakonsentrasjonene av oksykodon påvirkes kun minimalt av alder og er 15 % større hos eldre enn hos yngre pasienter.

Kvinner har i gjennomsnitt plasmasentrasjoner av oksykodon opp til 25 % høyere enn menn, justert etter vekt.

Legemidlet trenger inn i morsmelk og kan skilles ut i morsmelk hos mennesker.

Sammenlignet med personer med normal leverfunksjon, kan pasienter med lett til alvorlig nedsatt leverfunksjon ha høyere plasmakonsentrasjoner av oksykodon og noroksykodon og lavere plasmakonsentrasjoner av oksymorfon. Det kan være en økning i eliminasjonshalveringstiden til oksykodon, og dette kan føre til økt effekt av legemidlet.

Sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon, kan pasienter med lett til alvorlig nedsatt nyrefunksjon ha høyere plasmakonsentrasjoner av oksykodon og dets metabolitter. Det kan være en økning i eliminasjonshalveringstiden til oksykodon, og dette kan føre til økt effekt av legemidlet.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data viser ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitet ved gjentatt dose og gentoksisitet.

Teratogenisitet

Oksykodon hadde ingen effekt på fertilitet eller tidlig embryonal utvikling hos hann- og hunnrotter i doser så høye som 8 mg/kg/d. Oksykodon forårsaket heller ikke misdannelser hos rotter ved doser på opptil 8 mg/kg/d eller hos kaniner ved doser på opptil 125 mg/kg/d. Doserelaterte økninger i utviklingsvariasjon (økt forekomst av ekstra (27) presakral vertebrae og ekstra ribben) ble observert hos kaniner da dataene fra enkelte foster ble analysert. Men, da de samme dataene ble analysert hos kull i motsetning til hos individuelle fostre, var det ingen doserelatert økning i utviklingsvariasjoner, selv om forekomsten av ekstra presakral vertebrae forblir signifikant høyere i gruppen 125 mg/kg/d sammenlignet med kontrollgruppen. Siden dette doseringsnivået var assosiert med alvorlige farmakotoksiske virkninger hos drektige dyr, kan fosterfunnene ha vært en sekundær konsekvens av alvorlig maternal toksisitet.

I en studie av peri- og postnatal utvikling hos rotter ble maternale kroppsvekts- og matinntaksparametere redusert for doser ≥ 2 mg/kg/d sammenlignet med kontrollgruppen.

Kroppsvekten var lavere i F1-generasjonen fra maternale rotter i doseringsgruppen på 6 mg/kg/d. Det var ingen virkninger på fysiske, refleksologiske eller sensoriske utviklingsparametre eller på adferds- og reproduksjonsindekser i F1-ungene (NOEL for F1-ungene var 2 mg/kg/d basert på kroppsvektseffekter som ble observert ved 6 mg/kg/d). Det var ingen effekt på F2-generasjonen ved noen dose i studien.

Mutagenitet

Resultatene fra *in vitro*- og *in vivo*-studier indikerer at den gentoksiske risikoen for Oxycodone Hameln hos mennesker er minimal eller fraværende ved systemiske oksykodonkonsentrasjoner som oppnås terapeutisk.

Oksykodon var hverken gentoksisk i en bakteriell mutagenisitetsanalyse eller i en *in vivo*-mikronukleusanalyse hos mus. Oksykodon ga en positiv respons i *in vitro*-muselymfomanalysen i nærvær av metabolismeaktivering av rotterlever S9 ved doser høyere enn 25 mikrog/ml. To *in vitro* kromosomavviksanalyser med humane lymfocytter ble utført. I den første analysen var oksykodon negativ uten metabolsk aktivering, men den var positiv med S9 metabolsk aktivering etter 24 timer. Den var ikke positiv på andre tidspunkter eller 48 timer etter eksponering. I den andre analysen viste ikke oksykodon klastogenitet hverken med eller uten metabolsk aktivering, uavhengig av konsentrasjon og tidspunkt.

Det er ikke blitt gjennomført dyrestudier for å vurdere oksykodonets kreftfremkallende potensial.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Sitronsyremonohydrat
Natriumsitratdihydrat
Natriumklorid
Saltsyre
Natriumhydroksid
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

Syklizin i konsentrasjoner på 3 mg/ml eller mindre, når det blandes med Oxycodone Hameln, enten ufortynnet eller fortynnet med vann til injeksjonsvæsker, viser ingen tegn på utfelling over en periode på 24 timer ved 25 °C. Utfelling har vist seg å forekomme i blandinger med Oxycodone Hameln ved syklizinkonsentrasjoner større enn 3 mg/ml eller når de er fortynnet med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning. Det anbefales at vann til injeksjonsvæsker brukes som fortynningsmiddel når syklizin og oksykodonhydroklorid administreres samtidig, enten intravenøst eller subkutant som en infusjon.

Proklorperazin er kjemisk inkompatibel med Oxycodone Hameln.

6.3 Holdbarhet

Uåpnede ampuller: 3 år.

Åpne ampuller: Legemidlet må brukes umiddelbart etter at ampullen er åpnet.

Forberedte infusjonsløsninger:

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet for fortynningene er påvist til 24 timer ved 25 °C. For instruksjoner vedrørende fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6. Av mikrobiologiske hensyn bør legemidlet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er brukstider og -betingelser før bruk brukers ansvar. Vanligvis er ikke dette lenger enn 24 timer ved 2 °C til 8 °C, med mindre fortynning har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevar ampullene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys. Oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av pakningen eller fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

10 mg/ml:
Fargeløse glassampuller med et nominelt volum på 1 ml eller 2 ml.
Pakningsstørrelse: 5, 10 ampuller.

50 mg/ml:
Fargeløse glassampuller med et nominelt volum på 1 ml
Pakningsstørrelse: 5, 10 ampuller.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ampullene er til engangsbruk, og skal kun brukes til en pasient. Dette legemidlet bør gis straks etter at ampullen er åpnet, og ubrukt legemiddel skal kastes. Legemidlet bør undersøkes visuelt, og bør ikke brukes dersom det har synlige partikler eller misfarging.

10 mg/ml:

Oxycodone Hameln 10 mg/ml har vist seg å være kompatibel med følgende stoffer:

Skopolaminbutylbromid
Skopolaminhydrobromid
Deksametasonnatriumfosfat
Haloperidol
Midazolamhydroklorid
Metoklopramidhydroklorid
Levomepromazinhydroklorid

50 mg/ml:

Oxycodone Hameln 50 mg/ml har vist seg å være kompatibel med følgende stoffer:

Skopolaminbutylbromid
Skopolaminhydrobromid
Deksametasonnatriumfosfat
Haloperidol
Midazolamhydroklorid
Metoklopramidhydroklorid
Levomepromazinhydroklorid
Glykopyrroniumbromid
Ketaminhydroklorid

Oxycodone Hameln, ufortynnet eller fortynnet til 1 mg/ml (Oxycodone Hameln, 10 mg/ml) eller 3 mg/ml (Oxycodone Hameln, 50 mg/ml) med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, glukose 5 % injeksjonsvæske, oppløsning eller vann til injeksjonsvæsker, er fysisk og kjemisk stabil ved kontakt med representative merker av polypropylen- eller polykarbonatsprøyter, polyetylen eller PVC-rør, og PVC- eller EVA-infusjonsposser, over en 24-timers periode ved 25 °C. Oxycodone Hameln ufortynnet eller fortynnet i infusjonsvæsker og beholdere som er beskrevet ovenfor, trenger ikke beskyttelse mot lys over en 24-timers periode.

Feil håndtering av den ufortynnede løsningen etter åpning av ampullen eller de fortynnede løsningene kan føre til at preparatet ikke lenger er sterilt.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Oxycodone Hameln 10 mg/ml: 17-11701
Oxycodone Hameln 50 mg/ml: 17-11702

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 18.10.2018
Dato for siste fornyelse: 07.05.2023

10. OPPDATERINGSDATO

20.03.2024