

 4. december 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

 **for**

**Lindoxa, injektions-/infusionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

 30731

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Lindoxa

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver ml indeholder 10 mg oxycodonhydrochlorid, svarende til 9 mg oxycodon.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver ml indeholder 7,5 mg natriumchlorid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektions-/infusionsvæske, opløsning

Lindoxa 10 mg/ml injektions-/infusionsvæske, opløsning er en klar, farveløs til let gullig opløsning.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Kraftige smerter, som kun kan kontrolleres tilstrækkeligt med opioide analgetika.

Kun til voksne.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering

Doseringen afhænger af smerteintensiteten, patientens samlede tilstand, tidligere eller nuværende medicinering, patientens følsomhed over for behandlingen, legemsvægt og køn (højere plasmakoncentration hos kvinder).

Følgende generelle doseringsanbefalinger kan anvendes:

Der anbefales følgende startdoser. Det kan være nødvendigt at øge dosis gradvist, hvis analgesien er utilstrækkelig, eller hvis smerternes sværhedsgrad øges.

*Voksne (≥ 18 år)*

i.v. (bolus): Fortynd til 1 mg/ml i 0,9 % fysiologisk saltvand, 5 % glucose eller vand til injektionsvæsker.

Indgiv en langsom bolus-dosis på 1 til 10 mg over 1-2 minutter hos opioid-naive patienter.

Der bør være et mellemrum på mindst 4 timer mellem doserne.

i.v. (infusion): Fortynd til 1 mg/ml i 0,9 % fysiologisk saltvand, 5 % glucose eller vand til injektionsvæsker.

Den anbefalede startdosis til opioid-naive patienter er 2 mg/time.

i.v. (patientkontrolleret analgesi): Fortynd til 1 mg/ml i 0,9 % fysiologisk saltvand, 5 % glucose eller vand til injektionsvæsker.

Hos opioid-naive patienter bør der administreres bolusdoser på 0,03 mg/kg med en lock out-tid på minimum 5 minutter.

s.c. (bolus): Anvend i en koncentration på 10 mg/ml. Den anbefalede startdosis til opioid-naive patienter er 5 mg, som gentages med 4 timers mellemrum efter behov.

s.c. (infusion): Fortynd om nødvendigt i 0,9 % fysiologisk saltvand, 5 % glucose eller vand til injektionsvæsker.

Den anbefalede startdosis til opioid-naive patienter er 7,5 mg/dag, som titreres gradvist i henhold til symptomkontrollen. Cancerpatienter, der skifter fra oral oxycodon, kan have brug for meget højere doser (se nedenfor).

Der bør udvises særlig opmærksomhed på behandling af bivirkninger ved opioider.

***Konvertering fra morphin***

Dosis bør baseres på følgende forhold: 1 mg parenteralt morphin svarer til 1 mg parenteralt oxycodon. Det skal understreges, at dette udelukkende er vejledende for den nødvendige dosis. Dosis skal titreres forsigtigt hos den enkelte patient, eftersom der er interindividuel variation. Det kan være tilrådeligt at starte med en lavere end ækvivalent dosis.

***Skift mellem oral og parenteral oxycodon***

Dosen bør baseres på følgende forhold: 2 mg oral oxycodon svarer til 1 mg parenteral oxycodon, hvis der kun er blevet givet nogle få doser. I tilfælde af skift i valget af opioid til en patient, som har været i langvarig opioidbehandling (opioidrotation), skal det understreges, at ovenstående ækvipotente doser kun er vejledende. Det er ofte nødvendigt at administrere en dosis, der er reduceret i mindre grad end den anbefalede ækvipotente dosis. På baggrund af dette og den interindividuelle variabilitet kræver et skift, at doseringen titreres med omhu hos den enkelte patient.

***Anvendelse ved ikke-maligne smerter***

Opioider er ikke førstelinjebehandling for kroniske ikke-maligne smerter, ligesom de ikke anbefales som eneste behandling. Behovet for fortsat behandling af ikke-maligne smerter bør revurderes jævnligt.

Særlige populationer

*Ældre*

Ældre patienter bør behandles med forsigtighed. Der bør administreres den laveste dosis med forsigtig titrering, indtil der opnås smertekontrol.

*Nedsat nyre- eller leverfunktion*

Doseringen bør indledes konservativt hos sådanne patienter. Den anbefalede startdosis til voksne bør reduceres med 50 % og titreres hos den enkelte patient for at opnå tilstrækkelig smertekontrol i henhold til patientens kliniske situation (se også pkt. 4.4 og 5.2).

*Pædiatrisk population*

Det frarådes at anvende Lindoxa 10 mg/ml injektions-/infusionsvæske til børn og unge under 18 år.

Behandlingsvarighed

Oxycodon må ikke anvendes længere end nødvendigt.

Administration

Subkutan injektion eller infusion.

Intravenøs injektion eller infusion.

Behandlingsmål og seponering

Før behandling med Lindoxa påbegyndes, skal der med patienten aftales en

behandlingsstrategi, herunder behandlingsvarighed og behandlingsmål, samt en plan til at afslutte behandlingen i henhold til retningslinjer for smertebehandling. Under behandlingen skal der ofte være kontakt mellem lægen og patienten for at vurdere behovet for fortsat behandling, overveje seponering og justere dosis om nødvendigt. Når en patient ikke længere har behov for behandling med oxycodon, tilrådes det at nedtrappe dosis gradvist for at forebygge symptomer på abstinenser. Ved mangel på tilstrækkelig smertekontrol, skal muligheden for hyperalgesi, tolerance og progression af underliggende sygdom overvejes (se pkt. 4.4).

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1

Oxycodon må ikke anvendes i situationer, hvor brug af opioider er kontraindiceret:

* svær respirationsdepression med hypoksi og/eller hyperkapni
* forhøjet indhold af kuldioxid i blodet
* svær kronisk obstruktiv lungesygdom
* cor pulmonale
* svær astma
* paralytisk ileus

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Respirationsdepression

Den væsentligste risiko ved overdosering af opioider er respirationsdepression. Der skal udvises forsigtighed ved administration af oxycodon hos svækkede ældre, patienter med søvnapnø, svært nedsat lungefunktion, nedsat lever- eller nyrefunktion, patienter med myksødem, hypothyreoidisme, toksisk psykose, prostatahypertrofi, binyrebarkinsufficiens (Addisons sygdom), alkoholisme, delirium tremens, galdevejssygdomme, pancreatit, inflammatoriske tarmsygdomme, obstipation, hypotension, hypovolæmi, hovedtraumer (på grund af risikoen for øget intrakranielt tryk) og hos patienter, der tager benzodiazepiner, andre CNS-depressiva (inklusive alkohol) eller MAO-hæmmere (se pkt. 4.5).

Lever og galdeveje

Oxycodon kan forårsage dysfunktion af og spasme i sphincter Oddi og derved øge trykket i galdevejene samt øge risikoen for galdevejssymptomer og pankreatit. Derfor skal oxycodon administreres forsigtigt hos patienter med pankreatit og galdevejssygdomme.

Søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser

Opioider kan forårsage søvnrelateret vejrtrækningsforstyrrelser, herunder central søvnapnø (CSA) og søvnrelateret hypoksæmi. Brug af opioider øger dosisafhængigt risikoen for CSA. Opioider kan også forårsage forværring af præeksisterende søvnapnø (se pkt. 4.8). Det skal overvejes at sænke den totale opioiddosis hos patienter med CSA.

Risiko for samtidig brug af beroligende medicin såsom benzodiazepiner eller beslægtede lægemidler: Samtidig brug af oxycodon og beroligende medicin såsom benzodiazepiner eller beslægtede lægemidler kan resultere i sedation, respirationsdepression, koma og død. På grund af disse risici bør samtidig brug med disse beroligende lægemidler kun anvendes til patienter, for hvilke der ikke er andre alternative behandlingsmuligheder. Hvis der træffes beslutning om at ordinere oxycodon samtidig med beroligende medicin, skal den laveste effektive dosis anvendes, og behandlingsvarigheden bør være så kort som muligt.

Patienterne skal følges nøje for tegn og symptomer på respirationsdepression og sedation. I denne henseende anbefales det stærkt at informere patienter og deres plejepersonale om at være opmærksomme på disse symptomer (se pkt. 4.5).

Oxycodon kan undertrykke hosterefleksen.

Oxycodon bør ikke anvendes i situationer, hvor der er risiko for indtræden af paralytisk ileus. I tilfælde af formodet eller konstateret paralytisk ileus under behandlingen bør Lindoxa 10 mg/ml injektions-/infusionsvæske, opløsning omgående seponeres.

Opioider, såsom oxycodon, kan påvirke hypothalamus-hypofyse-binyrebark-aksen eller hypothalamus-hypofyse-gonade-aksen. De ændringer, der kan ses, omfatter stigning i serumprolaktin og fald i plasmakortisol og -testosteron. Disse hormonale forandringer kan manifestere sig som kliniske symptomer.

Hos egnede patienter, der lider af kroniske ikke-maligne smerter, bør opioider anvendes som led i et omfattende behandlingsprogram, der inkluderer andre lægemidler og behandlingsmetoder. Når en patient med kroniske, ikke-maligne smerter skal vurderes, er det vigtigt at gennemgå patientens anamnese vedrørende afhængighed og stofmisbrug.

Hvis opioidbehandling vurderes at være hensigtsmæssig for patienten, er det primære behandlingsmål ikke at minimere opioiddosen men snarere at nå frem til en dosis, der giver tilstrækkelig smertelindring med færrest mulige bivirkninger.

Tolerans og afhængighed

Ved kronisk brug kan patienten udvikle tolerans over for lægemidlet og gradvist få brug for højere doser for at opretholde smertekontrollen.

Langvarig brug af oxycodon kan føre til fysisk afhængighed og resultere i et abstinenssyndrom, hvis behandlingen bliver seponeret brat. Når patienten ikke længere har brug for behandling med oxycodon, kan det være tilrådeligt at nedtrappe dosen gradvist for at undgå abstinenssymptomer. Opioidabstinenserne eller abstinenssyndromet er kendetegnet ved visse eller samtlige af følgende symptomer: rastløshed, tåresekretion, rinorré, gaben, svedtendens, kulderystelser, myalgi, mydriasis og palpitationer. Der kan også udvikles andre symptomer, herunder: irritabilitet, angst, rygsmerter, ledsmerter, svaghed, mavekramper, insomni, kvalme, anoreksi, opkastning, diarré eller forhøjet blodtryk, vejtrækningsfrekvens eller hjertefrekvens.

Der kan i meget sjældne tilfælde ses hyperalgesi, som ikke responderer på yderligere dosisøgning, især ved brug af høje doser. Det kan være nødvendigt at reducere oxycodondosen eller at skifte til et andet opioid.

Opioidbrugsforstyrrelse (misbrug og afhængighed)

Tolerance og fysisk og/eller psykisk afhængighed kan udvikle sig ved gentagen administration af opioider som f.eks. oxycodon.

Gentagen brug af Lindoxa kan føre til opioidbrugsforstyrrelse (OUD). En højere dosis og

længere varighed af opioidbehandling kan øge risikoen for at udvikle OUD. Misbrug eller forsætlig misbrug af Lindoxa kan resultere i overdosering og/eller dødsfald. Risikoen for at udvikle OUD er forøget hos patienter med en personlig anamnese eller familieanamnese (forældre eller søskende) med misbrugsrelaterede lidelser (herunder alkoholmisbrug), hos nuværende tobaksrygere eller hos patienter med en personlig anamnese med andre psykiske sygdomme (f.eks. svær depression, angst og personlighedsforstyrrelser).

Før behandling med Lindoxa påbegyndes og under behandlingen skal behandlingsmål og en seponeringsplan aftales med patienten (se pkt. 4.2). Før og under behandlingen skal patienten også informeres om risiciene og tegnene på OUD. Hvis disse tegn forekommer, skal patienten rådes til at kontakte lægen.

Patienter vil have behov for overvågning for tegn på lægemiddelsøgende adfærd (f.eks. anmodninger om genopfyldninger på et for tidligt tidspunkt). Dette omfatter en gennemgang af samtidig brug af opioider og psykofarmaka (såsom benzodiazepiner). For patienter med tegn og symptomer på OUD, skal rådføring med en misbrugsspecialist overvejes.

Ligesom det er tilfældet med andre opioider, kan spædbørn født af afhængige mødre udvise abstinenssymptomer og have respirationsdepression ved fødslen (se pkt. 4.6).

Alkohol

Indtagelse af oxycodonhydrochlorid sammen med alkohol skal undgås, da alkohol kan øge hyppigheden af bivirkninger.

Kirurgiske indgreb

Ligesom alle andre opioidpræparater bør oxycodon anvendes med forsigtighed efter abdominalkirurgi, da opioider reducerer tarmmotiliteten og derfor ikke bør anvendes, før lægen har sikret, at tarmfunktionen er normal.

Præ- eller intraoperativ brug af Lindoxa 10 mg/ml injektions-/infusionsvæske, opløsning samt postoperativ brug i de første 12-24 timer efter indgrebet bør ske med forsigtighed.

Natriumchlorid

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. ampul, dvs. det er i det væsentlige natrium-frit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Samtidig brug af opioider og beroligende medicin såsom benzodiazepiner eller beslægtede lægemidler øger risikoen for sedation, respirationsdepression, koma og død på grund af additiv CNS-depressiv virkning. Dosis og varighed af samtidig brug bør begrænses (se pkt. 4.4). CNS-depressiva inkluderer, men er ikke begrænset til: andre opioider, gabapentinoider såsom pregabalin, anxiolytika, sedativa, hypnotika, phenothiaziner, neuroleptika, anæstetika, antidepressiva, muskelrelaksantia, antihistaminer, antiemetika eller alkohol kan forstærke oxycodons CNS-deprimerende virkning, især respirationsdepression.

Samtidig administration af oxycodon og antikolinergika (f.eks. antipsykotika, tricykliske antidepressiva, neuroleptika, antihistaminer, antiemetika, muskelrelaksantia, antiparkinson-medicin) kan forstærke de antikolinerge bivirkninger af oxycodon (såsom obstipation, mundtørhed eller miktionsforstyrrelser).

 Samtidig administration af oxycodon og serotoninholdige lægemidler, som f.eks. en selektiv serotoningenoptagshæmmer (SSRI-præparat) eller en serotonin-noradrenalingenoptagshæmmer (SNRI-præparat), kan medføre serotoninforgiftning. Symptomerne på serotoninforgiftning kan omfatte ændringer i mental tilstand (f.eks. agitation, hallucinationer, koma), autonom ustabilitet (f.eks. takykardi, labilt blodtryk, hypertermi), neuromuskulære forstyrrelser (f.eks. hyperrefleksi, manglende koordination, rigiditet) og/eller gastrointestinale symptomer (f.eks. kvalme, opkastning, diarré). Oxycodon skal anvendes med forsigtighed, og det kan være nødvendigt at reducere dosis hos patienter, som anvender disse lægemidler.

MAO-hæmmere interagerer med narkotiske analgetika med deraf følgende CNS-excitation eller -depression med hyper- eller hypotensiv krise. Oxycodon bør anvendes med forsigtighed hos patienter, der får MAO-hæmmere eller har fået det i løbet af de sidste to uger (se pkt. 4.4).

Der er set klinisk relevante ændringer i international normaliseret ratio (INR), både stigninger og fald, ved samtidig brug af coumarin-antikoagulantia og oxycodon.

Alkohol kan forstærke oxycodons farmakodynamiske virkning, og derfor bør samtidig brug undgås (se pkt. 4.4).

Oxycodon metaboliseres primært via CYP3A4 med bidrag fra CYP2D6. Samtidig administration af diverse lægemidler eller kosttilskud kan hæmme eller inducere aktiviteten i disse metaboliseringsveje.

CYP3A4-hæmmere, såsom makrolid-antibiotika (f.eks. clarithromycin, erythromycin og telithromycin), antimykotika af azol-typen (f.eks. ketoconazol, voriconazol, itraconazol og posaconazol), proteasehæmmere (f.eks. boceprevir, ritonavir, indinavir, nelfinavir og saquinavir), cimetidin og grapefrugtjuice kan reducere clearance af oxycodon, hvilket kan resultere i øget plasmakoncentration af oxycodon. Det kan derfor være nødvendigt at justere oxycodondosen derefter.

Der er angivet nogle specifikke eksempler nedenfor:

* Oral administration af 200 mg itraconazol, en potent CYP3A4-hæmmer, i fem dage øgede AUC af oral oxycodon. AUC var i gennemsnit cirka 2,4 gange højere (interval 1,5-3,4).
* Administration af 200 mg voriconazol, en CYP3A4-hæmmer, to gange dagligt i fire dage (400 mg givet som de første to doser) øgede AUC af oral oxycodon. AUC var i gennemsnit cirka 3,6 gange højere (interval 2,7-5,6).
* Oral administration af 800 mg telithromycin, en CYP3A4-hæmmer, i fire dage øgede AUC af oral oxycodon. AUC var i gennemsnit cirka 1,8 gange højere (interval 1,3-2,3).
* Administration af 200 ml grapefrugtjuice, en CYP3A4-hæmmer, tre gange om dagen i fem dage øgede AUC af oral oxycodon. AUC var i gennemsnit cirka 1,7 gange højere (interval 1,1-2,1).

*CYP3A4-induktorer*, såsom rifampicin, carbamazepin, phenytoin og perikon kan inducere metabolismen af oxycodon og forårsage øget clearance af oxycodon, hvilket kan resultere i reduceret plasmakoncentration af oxycodon. Det kan være nødvendigt at justere oxycodon­dosen derefter.

Der er angivet nogle specifikke eksempler nedenfor:

* Administration af 300 mg perikon, en CYP3A4-induktor, tre gange om dagen i femten dage reducerede AUC af oral oxycodon. AUC var i gennemsnit cirka 50 % lavere (interval 37-57 %).
* Administration af 600 mg rifampicin, en CYP3A4-induktor, én gang dagligt i syv dage reducerede AUC af oral oxycodon. AUC var i gennemsnit cirka 86 % lavere.

Lægemidler, der hæmmer CYP2D6-aktiviteten, såsom paroxetin og quinidin, kan forårsage nedsat clearance af oxycodon, hvilket kan føre til øget plasmakoncentration af oxycodon.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Det bør i videst muligt omfang undgås at anvende dette lægemiddel hos patienter, der er gravide eller ammer.

Graviditet

Der er begrænsede data fra anvendelse af oxycodon til gravide kvinder. Spædbørn, hvis mødre har fået opioider i de sidste 3 til 4 uger inden fødslen, bør monitoreres for respirationsdepression. Der kan ses abstinenssymptomer hos nyfødte, hvis mødre er i behandling med oxycodon.

Amning

Oxycodon kan udskilles i modermælken og forårsage respirationsdepression hos spædbarnet. Derfor bør oxycodon ikke anvendes til kvinder, der ammer.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om oxycodons virkning på fertiliteten hos mennesker. Hos rotter havde oxycodonbehandling ingen virkning på parring eller fertilitet (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Mærkning.

Oxycodonhydrochlorid påvirker evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Oxycodon kan nedsætte patientens årvågenhed og reaktionsevne i en sådan grad, at det påvirker eller helt ophæver evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Ved stabil behandling er et generelt køreforbud ikke nødvendigt. Den behandlende læge skal vurdere den enkelte situation.

**4.8 Bivirkninger**

Oxycodon kan forårsage respirationsdepression, miosis, bronkospasmer og spasmer i glatmuskulaturen og undertrykke hosterefleksen.

De mest almindelige bivirkninger efter indtagelse af oxycodon er kvalme og obstipation, som hver især forekommer hos 25-30 % af patienterne efter oral administration. I tilfælde af svær kvalme eller opkastning kan oxycodon kombineres med et antiemetikum. Ligesom med andre stærke opioider må der forventes obstipation, som bør behandles på behørig vis med laksantia. Hvis de opioidrelaterede bivirkninger varer ved, bør det undersøges, om de skyldes andre ting.

Bortset fra obstipation aftager bivirkningerne ved opioidagonister som regel ved fortsat behandling. Imødeseelse af bivirkninger og hensigtsmæssig patientbehandling kan gøre dem mere acceptable.

Den alvorligste bivirkning er respirationsdepression, ligesom med andre opioider (se også pkt. 4.9). Der er størst risiko for respirationsdepression hos ældre, svækkede eller opioid-intolerante patienter.

Sedation aftager som regel efter et par dage. Galde- og urinvejsspasmer kan forekomme hos prædisponerede pratienter.

De bivirkninger, der vurderes i det mindste at have en mulig sammenhæng med behandlingen, er angivet nedenfor efter systemorganklasse og absolut hyppighed. Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

**Meget almindelig** ≥ 1/10

**Almindelig** ≥ 1/100 til < 1/10

**Ikke almindelig** ≥ 1/1.000 til < 1/100

**Sjælden** ≥ 1/10.000 til < 1/1.000

**Meget sjælden** < 1/10.000

**Ikke kendt** kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data

| **Systemorganklasse** | **Hyppighed** | **Bivirkning**  |
| --- | --- | --- |
| *Immunsystemet* | Ikke almindelig | Overfølsomhed |
| Ikke kendt | Anafylatktoid reaktionAnafylaktisk reaktion |
| *Metabolisme og ernæring* | Almindelig | Nedsat appetit |
| Ikke almindelig | Dehydrering |
| *Psykiske forstyrrelser* | Almindelig | AngstÆndringer i aktivitet (normalt suppression, undertiden ekscitation)EuforiKonfusionDepressionInsomniNervøsitetTankeforstyrrelser |
| Ikke almindelig | AgitationAffektlabilitetDysforiHallucinationerNedsat libidoLægemiddelafhængighed (se pkt. 4.4)\* |
| Ikke kendt | Aggression |
| *Nervesystemet* | Meget almindelig | DøsighedSedationSvimmelhedHovedpine |
| Almindelig | SvaghedTremorLetargi |
| Ikke almindelig | AmnesiKrampeanfaldHypertoniHypoæstesiUfrivillige muskelsammentrækningerTaleforstyrrelserSynkopeParæstesiDysgeusi |
| Sjælden | Krampeanfald, særligt hos epilepsipatienter eller patienter med tendens til krampeanfaldMuskelspasmer |
| Ikke kendt | Hyperalgesi, søvnapnø |
| *Øjne* | Almindelig | Miosis |
| Ikke almindelig | Nedsat synSynsforstyrrelser |
| *Øre og labyrint* | Ikke almindelig | Vertigo  |
| *Hjerte* | Ikke almindelig | Palpitationer (i forbindelse med abstinenssyndrom)Supraventrikulær takykardi |
| *Vaskulære sygdomme* | Almindelig | VasodilatationOrtostatisk hypotension |
| Ikke almindelig | Hypotension |
| *Luftveje, thorax og mediastinum*  | Almindelig | Dyspnø |
| Ikke almindelig | RespirationsdepressionBronkokonstriktion |
|  | Ikke kendt | Central søvnapnøsyndrom |
| *Mave-tarm-kanalen* | Meget almindelig | ObstipationKvalmeOpkastning |
| Almindelig | Mundtørhed, i sjældne tilfælde ledsaget af tørst og synkebesværMavesmerterDiarréDyspepsi |
| Ikke almindelig | DysfagiFlatulensEructatioIleus |
| Ikke kendt | Caries dentalis |
| *Lever og galdeveje* | Ikke almindelig | Øgede leverenzymerGaldevejsspasmer |
| Ikke kendt | KolestaseGaldekolikSphincter Oddi-dysfunktion |
| *Hud og subkutane væv* | Meget almindelig | Pruritus |
| Almindelig | UdslætHyperhidrose |
| Ikke almindelig | Tør hudUrticaria |
| *Nyrer og urinveje* | Ikke almindelig | Miktionsforstyrrelser (urinretention, men også øget vandladningstrang)Urinvejsspasmer |
| Sjælden | Hæmaturi |
| *Det reproduktive system og mammae* | Ikke almindelig | Erektil dysfunktionHypogonadisme |
| Ikke kendt | Amenorré |
| *Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet* | Almindelig | Øget svedtendensTræthedAsteniske tilstandeKulderystelser |
| Ikke almindelig | UtilpashedØdem, perifert ødemFysisk afhængighed med abstinenssymptomerToleransudviklingTørst |
| Sjælden | Vægtændringer (stigning eller tab) |
| Ikke kendt | Neonatalt abstinenssyndrom |
| *Undersøgelser* | Almindelig | Øget ADH-sekretion |

\* Lægemiddelafhængighed

Gentagen brug af Lindoxa kan føre til lægemiddelafhængighed selv ved terapeutiske doser.

Risikoen for lægemiddelafhængighed kan variere afhængig af en patients individuelle

risikofaktorer, dosis og varighed af opioidbehandlingen (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk/)

**4.9 Overdosering**

Symptomer

Akut overdosering af oxycodon kan vise sig som miosis, respirationsdepression, døsighed progredierende til stupor eller koma, reduceret skelemuskeltonus og fald i blodtrykket. I svære tilfælde kan der opstå kredskøbskollaps, bradykardi og ikke-kardiogent lungeødem; misbrug af høje doser af stærke opioider, såsom oxycodon, kan medføre dødsfald. Toksisk leukoencefalopati er observeret med oxycodonoverdosis.

Behandling

Den primære opmærksomhed bør rettes mod sikring af frie luftveje og iværksættelse af assisteret eller kontrolleret ventilation.

I tilfælde af svær overdosering kan intravenøs administration af en opioid-antagonist (f.eks. 0,4-2 mg intravenøs naloxon) være indiceret. Administration af enkeltdoser bør gentages med 2 til 3 minutters mellemrum, afhængigt af den kliniske situation. Intravenøs infusion af 2 mg naloxon i 500 ml isotonisk saltvand eller 5 % glucoseopløsning (svarende til 0,004 mg naloxon/ml) er en mulighed. Infusionshastigheden bør justeres til de foregående bolusinjektioner og patientens respons.

Ved mindre svær overdosering kan der administreres 0,2 mg naloxon intravenøst efterfulgt af stigninger på 0,1 mg hvert 2. minut, om nødvendigt.

Der bør kun gives naloxon i tilfælde af klinisk signifikant respirations- eller kredsløbsdepression som følge af overdosering af oxycodon.

Naloxon bør administreres med forsigtighed hos patienter med påvist eller formodet fysisk afhængighed af oxycodon. I sådanne tilfælde kan brat eller komplet ophør af opioidvirkningen forårsage smerter og akut abstinenssyndrom.

Om nødvendigt bør der gives understøttende behandling (kunstig respiration, ilttilførsel, administration af vasopressorer og infusionsterapi) for ledsagende kredsløbsshock. I tilfælde af hjertestop eller hjertearytmi kan hjertemassage eller defibrillering være indiceret. Om nødvendigt assisteret ventilation og opretholdelse af væske- og elektrolytbalancen.

**4.10 Udlevering**

 A§4 (kopieringspligtigt)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Analgetika; opioider; naturlige opiumalkaloider, ATC-kode: N02AA05.

Oxycodon udviser affinitet til kappa-, my- og delta-opioidreceptorerne i hjernen og rygmarven. Det virker på disse receptorer som en opioidagonist uden antagonistisk virkning. Den terapeutiske virkning er primært analgetisk, anxiolytisk og sedativ.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

I farmakokinetiske studier med raske forsøgsdeltagere er der påvist en ækvivalent tilgængelighed af oxycodon fra injektion/infusion af oxycodon, når det administreres via intravenøs eller subkutan vej, som en enkelt bolusdosis eller en kontinuerlig infusion over 8 timer.

Den maksimale plasmakoncentration af oxycodon nås 0,5 time efter subkutan injektion.

Fordeling

Plasmaproteinbindingsgraden er cirka 45 %.

Distributionsvoluminet ved steady-state er 2,6 l/kg.

Biotransformation

Oxycodon metaboliseres til noroxycodon, oxymorphon og noroxymorphon og til adskillige glukuronidkonjugater i leveren via CYP3A4 og CYP2D6. Metabolitternes analgetiske virkning vurderes at være uden klinisk betydning.

Elimination

Oxycodon og dets metabolitter udskilles via urin og fæces. Oxycodon har en eliminationshalveringstid på cirka 3 timer.

Særlige populationer

Alder påvirker kun plasmakoncentrationen af oxycodon i minimal grad, idet den er 15 % højere hos ældre end hos yngre.

På vægtjusteret basis er plasmakoncentrationen af oxycodon i gennemsnit op til 25 % højere hos kvinder end hos mænd.

Patienter med mild til svær hepatisk dysfunktion kan have højere plasmakoncentrationer af oxycodon og noroxycodon og lavere plasmakoncentrationer af oxymorphon end patienter med normal leverfunktion. Oxycodons eliminationshalveringstid kan være forøget, og dette kan være ledsaget af øgede virkninger af lægemidlet.

Patienter med mild til svær renal dysfunktion kan have højere plasmakoncentrationer af oxycodon og dets metabolitter end patienter med normal nyrefunktion. Oxycodons eliminationshalveringstid kan være forøget, og dette kan være ledsaget af øgede virkninger af lægemidlet.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Oxycodon havde ingen indvirkning på fertiliteten og den tidlige embryonale udvikling hos han- og hunrotter i studier med doser på op til 8 mg/kg legemsvægt, og det forårsagede ingen misdannelser hos rotter ved brug af doser på op til 8 mg/kg og hos kaniner ved brug af doser på 125 mg/kg legemsvægt. Der blev imidlertid set en dosisrelateret stigning i udviklingsmæssige variationer hos kaniner, når der blev anvendt individuelle fostre i den statistiske evaluering (øget forekomst af 27 præsakrale hvirvler og ekstra sæt ribben). Når disse parametre blev statistisk evalueret ved brug af kuld, var det kun forekomsten af 27 præsakrale hvirvler, der var forøget, og kun i den gruppe, der fik 125 mg/kg, et dosisniveau, der forårsagede svære farmakotoksiske virkninger hos de drægtige dyr. I et studie af den præ- og postnatale udvikling hos rotter, var F1-legemsvægten lavere ved 6 mg/kg/dag end legemsvægten i kontrolgruppen ved doser, der reducerede moderdyrets vægt og fødeindtag (NOAEL 2 mg/kg legemsvægt). Der var ingen indvirkning på de fysiske, refleksologiske og sensoriske udviklingsparametre eller på adfærds- eller reproduktionsindekserne.

På grund af de mange års kliniske erfaring med lægemidlet er der ikke udført langvarige karcinogenicitetsstudier med oxycodon.

I in vitro-analyser udviser oxycodon klastogent potentiale. Der er imidlertid ikke set lignende virkninger in vivo, selv ved toksiske doser. Disse resultater tyder på, at det med rimelig sikkerhed kan udelukkes, at der er en mutagen risiko ved oxycodonhydrochlorid i terapeutiske koncentrationer hos mennesker.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumchlorid

Citronsyremonohydrat

Natriumhydroxid (til pH-justering)

Saltsyre (til pH-justering)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

**6.3 Opbevaringstid**

 5 år.

Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet i 48 timer efter ibrugtagning ved rumtemperatur.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes med det samme. Hvis det ikke bliver anvendt med det samme, er opbevaringstiden og -forholdene efter ibrugtagning brugerens ansvar og bør normalt ikke overstige 24 timer ved 2 til 8 °C, medmindre rekonstitution/fortynding er foregået under kontrollerede og validere aseptiske forhold.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke nedfryses.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Klare, farveløse glasampuller med en prik, der viser, hvor ampullen skal knækkes over. Ampullerne indeholder 1 ml eller 2 ml opløsning og er pakket i papæsker, der indeholder 1, 3, 5 eller 10 ampuller.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Dette lægemiddel er kun til engangsbrug. Overskydende opløsning skal kasseres.

Lindoxa 10 mg/ml injektions-/infusionsvæske, opløsning og Lindoxa 20 mg/2 ml injektions-/infusionsvæske, opløsning kan fortyndes med

* Vand til injektionsvæsker
* Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning
* Glucose 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske, opløsning
* Ringers injektionsvæske, opløsning
* Natriumchlorid og glucose injektionsvæske, opløsning
(natriumchlorid 0,18 % w/v og glucose 4 % w/v)
* Lakteret Ringers injektionsvæske, opløsning
(Ringerlaktat-opløsning og 5 % glucose-opløsning)

Det er blevet påvist i diverse studier, at det ikke er nødvendigt at beskytte oxycodonhydrochlorid mod lys, når det anvendes ufortyndet eller fortyndet til 1 mg/ml i forskellige infusionsopløsninger og i velegnede polypropylen- eller polycarbonat-sprøjter, polyethylen- eller PVC-slanger og PVC- eller EVA-infusionsposer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

2care4 Generics ApS

Stenhuggervej 12-14

6710 Esbjerg V

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 59380

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 30. maj 2018

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 4. december 2024