

 28. november 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Oxycodone "Kalceks", injektions-/infusionsvæske, opløsning**

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

31033

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Oxycodone "Kalceks"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

10 mg/ml

1 ml ampul indeholder 10 mg oxycodonhydrochlorid (svarende til 9 mg oxycodon).

2 ml ampul indeholder 20 mg oxycodonhydrochlorid (svarende til 18 mg oxycodon).

50 mg/ml

1 ml ampul indeholder 50 mg oxycodonhydrochlorid (svarende til 45 mg oxycodon).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektions-/infusionsvæske, opløsning (inj./inf.)

Klar, farveløs opløsning, fri for synlige partikler med en pH-værdi på 4,5 til 5,5.

Osmolalitet er ca. 285 mOsmol/kg.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Til behandling af moderate til stærke smerter hos patienter med cancer og postoperative smerter.

Til behandling af stærke smerter, som kun kan lindres tilstrækkeligt ved hjælp af et stærkt opioid.

Oxycodone "Kalceks" er kun indiceret til voksne.

**4.2 Dosering og administration**

**Dosering**

Dosis bør tilpasses graden af smerte, patientens almentilstand, samt patientens tidligere eller samtidig medicinering.

Voksne over 18 år

Følgende initialdoser anbefales. En gradvis øgning af dosis kan være nødvendig, hvis smertebehandlingen er utilstrækkelig eller hvis graden af smerte øges.

*i.v. (bolus)*

Fortyndes til 1 mg/ml i 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridopløsning, 50 mg/ml (5 %) glucose eller vand til injektionsvæsker. Indgiv en bolusdosis på 1 til 10 mg langsomt over 1-2 minutter.

Doser bør ikke indgives oftere end hver 4. time.

*i.v. (infusion)*

Fortyndes til 1 mg/ml i 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridopløsning, 50 mg/ml (5 %) glucose eller vand til injektionsvæsker.

En initialdosis på 2 mg/time anbefales.

*i.v. [PCA (Patient-kontrolleret analgesi)]*

Fortyndes til 1 mg/ml i 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridopløsning, 50 mg/ml (5 %) glucose eller vand til injektionsvæsker.

Bolusdoser på 0,03 mg/kg bør indgives med en lock-out tid på mindst 5 minutter.

*s.c. (bolus)*

Anvendes som 10 mg/ml koncentration. Oxycodone "Kalceks" 50 mg/ml fortyndes i 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridopløsning, 50 mg/ml (5 %) glucose eller vand til injektionsvæsker. En initialdosis på 5 mg anbefales med gentagelse hver 4. time efter behov.

*s.c. (infusion)*

Fortyndes i 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridopløsning, 50 mg/ml (5 %) glucose eller vand til injektionsvæsker ved behov.

En initialdosis på 7,5 mg daglig anbefales til opioidnaive patienter med gradvis titrering svarende til symptomkontrol.

Cancerpatienter, der skifter fra oral oxycodon, kan have behov for større doser (se nedenfor).

*Skift mellem oral og parenteral oxycodon*

Dosis bør baseres på følgende forhold: 2 mg oral oxycodon svarer til 1 mg parenteral oxycodone. Det skal fremhæves, at dette kun er en vejledning til at bestemme dosis. På grund af patienternes inter-individuelle forskellighed skal dosis bestemmes individuelt. Patienten skal monitoreres nøje, indtil der opnås stabilitet, når der skiftes mellem opioidpræparater.

*Skift fra i.v. morfin til i.v. oxycodon*

Patienter, der har fået i.v. morfin før behandling med i.v. oxycodon, skal have en daglig dosis baseret på forholdet 1:1. Det skal understreges, at dette er en vejledning til påkrævet dosis. Interpatient-variabilitet kræver, at hver patient titreres omhyggeligt til den passende dosis. Patienten skal monitoreres nøje, indtil der opnås stabilitet, når der skiftes mellem opioidpræparater.

Ældre patienter

Ældre patienter skal behandles med forsigtighed. Der skal administreres den laveste dosis med omhyggelig titrering til smertekontrol.

Patienter med nedsat nyre- og leverfunktion

Dosisinitiering bør følge en konservativ tilgang for disse patienter. Den anbefalede initiale voksendosis bør reduceres med 50 % (for eksempel en samlet daglig dosis på 10 mg oral til opioidnaive patienter) og den enkelte patient bør titreres til dækkende smertekontrol i henhold til deres kliniske tilstand (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Der foreligger ingen data om brug af oxycodon-injektion til patienter under 18 år.

Anvendelse til non‑maligne smerter

Opioider er ikke førstevalgsbehandling til kroniske non-maligne smerter og anbefales ej heller som den eneste behandling. Typer af kroniske smerter, som har vist sig at lindres af stærke opioider omfatter kroniske smerter pga. osteoarthritis og diskusprolapssyndrom.

Behandlingsmål og seponering

Før behandling med Oxycodone "Kalceks" 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).

Behandlingsvarighed

Oxycodon bør ikke anvendes længere end nødvendigt.

For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

**Administration**

Subkutan injektion eller infusion.

Intravenøs injektion eller infusion.

**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 tilfælde, hvor opioider er kontraindicerede:

* Kendt overfølsomhed over for morfin eller opioider
* Svær respirationsdepression med hypoxi
* Svær kronisk obstruktiv lungesygdom
* Cor pulmonale
* Svær astma bronchiale
* Forhøjede kuldioxid-niveauer i blodet
* Paralytisk ileus
* Akutte abdominale smerter
* Kronisk forstoppelse.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Den største risiko ved at overdosere opioider er respirationsdepression.

Der skal udvises forsigtighed ved administration af oxycodon til svækkede ældre, patienter med svært nedsat lungefunktion, nedsat lever- eller nyrefunktion, patienter med myksødem, hypothyroidisme, Addisons sygdom, forgiftningspsykose, prostatahypertrofi, binyrebarkinsufficiens, alkoholisme, delirium tremens, galdegangslidelser, pancreatitis, inflammatoriske tarmsygdomme, hypotension, hypovolæmi, hovedlæsioner (pga. risiko for øget intrakranielt tryk) eller patienter, der tager MAO-hæmmere.

Risiko ved samtidig brug af beroligende lægemidler som benzodiazepiner og beslægtede midler

Samtidig anvendelse af benzodiazepiner og opioider kan medføre sedation, respirationsdepression, koma og dødsfald. På grund af disse risici bør samtidig ordination af beroligende lægemidler, som benzodiazepiner og opioidbeslægtede midler være forbeholdt patienter, for hvem alternative behandlingsmuligheder er ikke muligt. Hvis der træffes beslutning om at ordinere benzodiazepiner samtidigt med opioider, bør den laveste effektive dosis anvendes, og behandlingsvarigheden bør være så kort som mulig (se også generel anbefalet dosering i pkt. 4.2). Patienter bør følges nøje for tegn og symptomer på respiratorisk depression og sedation. I denne forbindelse anbefales det på det kraftigste at oplyse patienter og deres omgivelser om at være opmærksomme på disse symptomer (se pkt. 4.5).

Mave-tarm-kanalen

Oxycodone "Kalceks" bør ikke anvendes, hvor der er risiko for paralytisk ileus. Hvis der er mistanke om paralytisk ileus eller mistanken opstår under brug, skal Oxycodone "Kalceks" straks seponeres.

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.

Kirurgiske procedurer

Oxycodone "Kalceks" bør anvendes med forsigtighed præ- og intraoperativt eller i 12-24 timer efter operationen.

Som alle andre opioidpræparater skal oxycodonpræparater anvendes med forsigtighed efter abdominalkirurgi, da opioider nedsætter motiliteten i tarmen. De bør således ikke anvendes, før lægen har sikret, at tarmfunktionen er normal.

Non‑maligne smerter

Opioider bør bruges til relevante patienter, der lider af kroniske non-maligne smerter, som en del af et omfattende behandlingsprogram med andre lægemidler og behandlingsmetoder. En vigtig del af vurderingen af en patient med kroniske ikke-maligne smerter er patientens afhængighed og misbrug.

Hvis opioid-behandling anses for at være relevant for patienten, så er hovedformålet med behandling er ikke at minimere opioiddosis, men derimod at opnå en dosis, der giver tilstrækkelig smertelindring med et minimum af bivirkninger.

Det endokrine system

Opioider kan påvirke hypothalamus-hypofyse-binyre eller -gonade aksen. Nogle af de ændringer som kan forekomme inkluderer stigning i serumprolaktin, og fald i plasmakortisol og testosteron. Der kan forekomme kliniske symptomer som resultat af disse hormonændringer.

Søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser

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

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 Oxycodone "Kalceks" 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 Oxycodone "Kalceks" 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 Oxycodone "Kalceks" 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.

Ved tegn på lægemiddelsøgende misbrugsadfærd (f.eks. anmodninger om genopfyldninger på et for tidligt tidspunkt) vil patienter have behov for overvågning. 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.

Tolerance

Ved kronisk anvendelse kan patienten udvikle tolerance over for lægemidlet og behøve progressivt stigende doser for at opretholde smertekontrol. Langtidsbrug af lægemidlet kan medføre fysisk afhængighed og der kan opstå seponeringssyndrom ved brat ophør med behandlingen.

Abstinenssyndrom

Når en patient ikke længere har behov for oxycodon-behandling, er det tilrådeligt at nedtrappe dosis gradvist for at forebygge abstinenssymptomer. Opioide abstinens- og seponeringssymptomer kan omfatte: rastløshed, rindende øjne og næse, gaben, svedudbrud, kulderystelser, myalgi, mydriasis og hjertebanken. Der kan også opstå andre symptomer, herunder: irritabilitet, angst, rygsmerter, ledsmerter, svaghed, mavekramper, søvnløshed, kvalme, anoreksi, opkastning, diarré, eller forhøjet blodtryk, respirationsfrekvens eller hjertefrekvens.

Som med andre opioider, kan børn, der fødes af afhængige mødre, udvise abstinenssymptomer og have mulig respiratorisk depression ved fødslen.

Hyperalgesi

Hyperalgesi, der ikke responderer på yderligere dosisstigning af oxycodon, kan forekomme i meget sjældne tilfælde, især ved høje doser. Det kan blive nødvendigt med en reduktion i oxycodon-dosis eller at skifte til et alternativt opioid.

Alkohol

Samtidig brug af alkohol og Oxycodone "Kalceks" kan øge bivirkningerne ved Oxycodone "Kalceks"; samtidig brug bør undgås.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. 1 ml, dvs. det er i det væsentlige ”natriumfrit'.

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

Samtidig administration af andre sedativer såsom benzodiazepiner eller relaterede lægemidler, der lige som opioider øger risikoen for sedation, respiratorisk depression, koma og død pga. den CNS-dæmpende virkning. Dosering og varighed af samtidig brug bør begrænses (se pkt. 4.4).

Lægemidler, som påvirker CNS omfatter, men er ikke begrænset til: beroligende midler, anæstetika, hypnotika, antidepressiva, non-benzodiazepin sedativa, phenothiaziner, neuroleptika, alkohol, andre opioider, muskelafslappende midler og antihypertensiva.

Samtidig administration af oxycodon med antikolinergika eller lægemidler med antikolinerg virkning (fx tricykliske antidepressiva, antihistaminer, antipsykotika, muskelafslappende midler, anti-Parkinson-midler) kan resultere i forværring af antikolinerge bivirkninger. Oxycodon skal bruges med forsigtighed, og dosis skal muligvis reduceres til patienter med samtidig brug af disse lægemidler.

MAO-hæmmere er kendt for at interagere med narkotiske analgetika, så der opstår CNS-ekscitation eller -depression med hyper- eller hypotensiv krise (se pkt. 4.4). Oxycodon skal anvendes med forsigtighed, hvis patienten tager eller har taget monoaminooxidase (MAO)-hæmmere i løbet af de sidste to uger (se pkt. 4.4).

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.

Alkohol kan forstærke de farmakodynamiske virkninger af oxycodon, samtidig brug bør undgås.

Oxycodon metaboliseres hovedsageligt via CYP3A4 og delvist via CYP2D6. Disse metaboliseringsvejes aktiviteter kan hæmmes eller fremmes af forskellige samtidigt administrerede lægemidler eller fødevarer.

CYP3A4-hæmmere, såsom makrolidantibiotika (f.eks. clarithromycin, erythromycin og telithromycin), azolantimykotika (f.eks. ketoconazol, voriconazol, itraconazol og posaconazol), proteasehæmmere (f.eks. boceprevir, ritonavir, indinavir, nelfinavir og saquinavir), cimetidin og grapefrugtjuice, kan forårsage nedsat udskillelse af oxycodon, hvilket kan medføre en stigning i oxycodonkoncentrationen i blodet. Dosisjustering af oxycodon kan være nødvendig.

Nedenfor er angivet nogle specifikke eksempler:

* + - * Oral administration af 200 mg itraconazol, der er en potent CYP3A4-hæmmer, i fem dage øgede AUC for oral oxycodon. I gennemsnit var AUC ca. 2,4 gange højere (varierende fra 1,5-3,4).
			* Voriconazol, en CYP3A4-hæmmer, administreret 200 mg to gange daglig i fire dage (400 mg givet som de første to doser), øgede AUC for oral oxycodon. I gennemsnit var AUC ca. 3,6 gange højere (varierende fra 2,7-5,6).
			* Telithromycin, en CYP3A4-hæmmer, administreret 800 mg oralt i fire dage, øgede AUC for oral oxycodon. I gennemsnit var AUC ca. 1,8 gange højere (varierende fra 1,3-2,3).
			* Grapefrugtjuice, en CYP3A4-hæmmer, administreret som 200 ml tre gange daglig i fem dage, øgede AUC for oral oxycodon. I gennemsnit var AUC ca. 1,7 gange højere (varierende fra 1,1-2,1).

CYP3A4-induktorer, såsom rifampicin, carbamazepin, phenytoin og perikon kan fremkalde metabolisering af oxycodon og forårsage øget udskillelse af oxycodon, hvilket kan medføre et fald i oxycodonkoncentrationen i blodet. Dosisjustering af oxycodon kan være nødvendigt.

Nedenfor er angivet nogle specifikke eksempler:

* Perikon, en CYP3A4-induktor, administreret som 300 mg tre gange daglig i femten dage, reducerede AUC for oral oxycodon. I gennemsnit var AUC ca. 50 % lavere (varierende fra 37‑57 %).
* Rifampicin, en CYP3A4-induktor, administreret som 600 mg en gang daglig i syv dage, reducerede AUC for oral oxycodon. I gennemsnit var AUC ca. 86 % lavere.

Lægemidler, der hæmmer CYP2D6-aktiviteten, såsom paroxetin og quinidin, kan medføre nedsat clearance af oxycodon, hvilket kan medføre en stigning i plasmakoncentrationen af oxycodon.

**4.6 Fertilitet graviditet og amning**

Anvendelse af dette lægemiddel bør i videst muligt omfang undgås hos patienter, som er gravide eller ammer, eller under fødsel.

Graviditet

Der er begrænsede data fra anvendelse af oxycodon til gravide kvinder. Spædbørn, der er født af mødre, der har fået opioider i de sidste 3 til 4 uger inden fødslen, skal monitoreres for respirationsdepression.

Der kan eventuelt ses abstinenssymptomer hos nyfødte, hvis mødre er i behandling med oxycodon.

Amning

Oxycodon kan udskilles i human mælk og forårsage respirationsdepression hos det nyfødte barn. Oxycodon bør derfor ikke anvendes til kvinder, der ammer.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om fertilitet eller postnatal effekt af intrauterin eksponering.

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

Mærkning.

Oxycodon kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Oxycodon kan svække patientens reaktionsevne i varierende omfang afhængigt af dosering og individuel modtagelighed. Patienten må derfor ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner hvis påvirket af lægemidlet.

**4.8 Bivirkninger**

Bivirkninger er typisk for rene opioid-agonister. Der kan opstå tolerance og afhængighed (se pkt. 4.4). Forstoppelse kan forebygges med passende laksantia. Hvis kvalme eller opkastning er til stor gene, kan oxycodon kombineres med et antiemetikum.

Hyppighed i henhold til MedDRA-konventionen

|  |  |
| --- | --- |
| 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) |

Immunsystemet

*Ikke almindelig*: Overfølsomhed.

*Ikke kendt:* Anafylaktisk reaktion, anafylaktoide reaktioner.

Metabolisme og ernæring

*Almindelig*: Nedsat appetit.

*Ikke almindelig*: Dehydrering.

Psykiske forstyrrelser

*Almindelig*: Angst, forvirring, depression, søvnløshed, nervøsitet, abnorm tankegang, unormale drømme.

*Ikke almindelig*: Agitation, affektlabilitet, eufori, hallucinationer, nedsat libido, lægemiddelafhængighed (se pkt. 4.4), desorientering, humørændringer, rastløshed, dysfori.

*Ikke kendt:* Aggression.

Nervesystemet

*Meget almindelig*: Somnolens, svimmelhed, hovedpine.

*Almindelig*: Tremor, letargi, sedation.

*Ikke* *almindelig*: Amnesi, konvulsion, hypertoni, hypæstesi, ufrivillige muskelsammentrækninger, taleforstyrrelser, synkope, paræstesi, dysgeusi, hypotoni.

*Ikke kendt:* Hyperalgesi.

Øjne

*Ikke* *almindelig*: Synsnedsættelse, miosis.

Øre og labyrint

*Ikke almindelig*: Vertigo.

Hjerte

*Ikke almindelig*: Palpitationer (i forbindelse med abstinenssyndrom), supraventrikulær takykardi.

Vaskulære sygdomme

*Ikke* *almindelig*: Vasodilatation, ansigtsrødmen.

*Sjælden*: Hypotension, ortostatisk hypotension.

Luftveje, thorax og mediastinum

*Almindelig*: Dyspnø, bronkospasmer, nedsat hosten.

*Ikke* *almindelig*: Respiratorisk depression, hikke.

*Ikke kendt*: Central søvnapnøsyndrom.

Mave-tarm-kanalen

*Meget almindelig*: Obstipation, kvalme, opkastning.

*Almindelig*: Abdominale smerter, diarré, mundtørhed, dyspepsi.

*Ikke* *almindelig*: Dysfagi, flatulens, opstød, ileus, gastritis.

*Ikke kendt*: Caries.

Lever og galdeveje

*Ikke almindelig*: Forhøjede leverenzymer, galdevejskolik.

*Ikke kendt:* Kolestase, sphincter Oddi-dysfunktion.

Hud og subkutane væv

*Meget almindelig*: Pruritus.

*Almindelig*: Udslæt, hyperhidrose.

*Ikke almindelig*: Tør hud, exfoliativ dermatit.

*Sjælden*: Urticaria.

Nyrer og urinveje

*Ikke almindelig*: Urinretention, urinsvejsspasmer.

Det reproduktive system og mammae

*Ikke almindelig*: Erektil dysfunktion, hypogonadisme.

*Ikke kendt:* Amenoré.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

*Almindelig*: Asteni, træthed.

*Ikke almindelig*: Abstinenssymptomer, utilpashed, ødemer, perifere ødemer, lægemiddeltolerance, tørst, pyreksi, kulderystelser.

*Ikke kendt:* Neonatale abstinenssymptomer.

Lægemiddelafhængighed

Gentagen brug af Oxycodone "Kalceks" 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

**4.9 Overdosering**

Symptomer på overdosering

Akut overdosering med oxycodon kan manifesteres ved miosis, respiratorisk depression, hypotension og hallucinationer. Kvalme og opkastninger forekommer hyppigt i mindre alvorlige tilfælde. Non‑kardial lungeødem og rabdomyolyse forekommer meget hyppigt efter intravenøs injektion af opioidanalgetika. Kredsløbskollaps og somnolens, der progredierer til koma eller stupor, hypotoni, bradykardi, lungeødem og dødsfald kan forekomme i mere alvorlige tilfælde. Toksisk leukoencefalopati er observeret med oxycodonoverdosis.

Effekten af overdosering potenseres af samtidig indtagelse af alkohol eller anden psykofarmaka.

Behandling af overdosering

Den primære behandling er at sikre frie luftveje samt at iværksætte assisteret eller kontrolleret ventilation hos patienten. De rene opioidantagonister, såsom naloxon, er specifikke antidoter mod symptomer på opioidoverdosis. Andre understøttende midler skal anvendes efter behov.

I tilfælde af massiv overdosering administreres naloxon intravenøst (0,4 til 2 mg til en voksen og 0,01 mg/kg legemsvægt for børn), hvis patienten er i koma eller der er respiratorisk depression. Dosis gentages med intervaller på 2 minutter, hvis der ikke er respons. Hvis gentagne doser er påkrævet, er det et godt udgangspunkt at anvende en infusion på 60 % af den oprindelige dosis pr. time. En opløsning bestående af 10 mg i 50 ml dextrose vil producere 200 mikrogram/ml til infusion med en i.v.-pumpe (dosis justeret til klinisk respons). Infusioner er ikke en erstatning for hyppig vurdering af patientens kliniske tilstand.

Intramuskulær naloxon kan anvendes som alternativ såfremt i.v.-adgang ikke er mulig. Da naloxons virkningsvarighed er relativt kort, skal patienten overvåges nøje, indtil spontan respiration er sikkert reetableret Naloxon er en aggressiv antagonist og store doser (4 mg) kan være nødvendigt ved alvorligt forgiftede patienter.

I tilfælde af mindre overdosis administreres 0,2 mg naloxon intravenøst og derefter 0,1 mg hvert 2. minut, om nødvendigt.

Patienten skal overvåges i mindst 6 timer efter sidste dosis naloxon.

Naloxon bør kun administreres, når patienten har klinisk signifikant respirations- eller cirkulationsdepression forårsaget af en overdosis af oxycodon. Naloxon skal administreres med forsigtighed til personer med kendt eller mistænkt fysisk oxycodonafhængighed. I disse tilfælde kan pludseligt eller fuldstændigt ophør af opioideffekten fremkalde smerter og akut abstinenssyndrom.

**4.10 Udlevering**

A§4 (kopieringspligtigt)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Naturlige opiumalkaloider. ATC-kode: N02AA05.

Oxycodon er en ren opioidagonist uden antagonistisk effekt. Oxycodon udviser affinitet til kappa-, my- og delta-opioidreceptorerne i hjernen og rygmarven. Oxycodons virkning svarer til morfins. Den terapeutiske effekt er hovedsageligt analgetisk, anxiolytisk, hostestillende og sedativ.

Mave-tarm-kanalen

Opioider kan inducere spasmer i sphincter Oddi.

Det endokrine system

Se punkt 4.4.

Andre farmakologiske virkninger

*In vitro*- og dyreforsøg indikerer forskellige virkninger af naturlige opioider, herunder morfin, på dele af immunsystemet. Den kliniske betydning af disse fund kendes ikke. Det vides ikke om oxycodon, et semisyntetisk opioid, har den samme immunologiske virkning som morfin.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Farmakokinetiske forsøg med raske forsøgspersoner har påvist en tilsvarende tilgængelighed for oxycodon indgivet som 5 mg dosis intravenøst eller subkutant som enkelt bolusdosis eller en kontinuerlig infusion over 8 timer.

Kvinder har i gennemsnit op til 25 % højere plasmakoncentrationer af oxycodon end mænd baseret på korrigeret kropsvægt.

Fordeling

Efter absorption fordeles oxycodon i hele kroppen. Omkring 45 % bindes til plasmaprotein. Oxycodon passerer placenta og kan påvises i modermælk.

Biotransformation og elimination

Oxycodon metaboliseres i leveren til noroxycodon og oxymorphon samt til forskellige glucuronidkonjugater. Den analgetiske effekt af metabolitterne anses for at være klinisk insignifikant. Oxycodon og dets metabolitter udskilles i urin og fæces.

Særlige patientpopulationer

*Ældre*

Oxycodons plasmakoncentration påvirkes kun ubetydeligt af alder. Den er kun 15 % højere hos ældre sammenlignet med unge.

*Nedsat lever- og nyrefunktion*

Sammenlignet med normale individer, kan patienter med nedsat leverfunktion have højere plasmakoncentration af oxycodon og noroxycodon og en lavere plasmakoncentration af oxymorphon. Der kan være en stigning i eliminations-halveringstiden for oxycodon, hvilket kan være ledsaget af en stigning i lægemiddeleffekten.

Sammenlignet med normale individer, kan patienter med nedsat nyrefunktion have højere plasmakoncentration af oxycodon og dets metabolitter. Der kan være en stigning i eliminations-halveringstiden for oxycodon, hvilket kan være ledsaget af en stigning i lægemiddeleffekten.

I modsætning til morfinpræparater, resulterer administration af oxycodon ikke signifikante niveauer af aktive metabolitter. Oxycodons plasmakoncentration i denne patientgruppe kan være forøget sammenlignet med patienter med normal nyre- eller leverfunktion. Forsøg med andre intravenøse oxycodonpræparater, der blev administreret som bolusinjektion til seks patienter med levercirrose i terminalfasen og ti patienter med nyresvigt i terminalfasen er tilgængelige i litteraturen. I hvert tilfælde blev elimination af oxycodon kompromitteret.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

I dyreforsøg havde oxycodon ingen effekt på fertiliteten og embryoudvikling hos rotter. Der blev dog set en dosisrelateret stigning i udviklingsmæssige variationer (øget forekomst af præsakrale hvirvler og ekstra sæt ribben) hos kaniner ved doser, der medførte maternel toksicitet. I et forsøg med præ- og postnatal udvikling hos rotter var der ingen effekter på de fysiske, refleksologiske og sensoriske udviklingsparametre eller på de adfærdsmæssige og reproduktive indekser.

Data fra genotoksicitetsforsøg med oxycodon afslører ingen særlig risiko for mennesker. Der er ikke udført langtidsforsøg vedrørende karcinogenicitet.

Oxycodon har udvist klastogent potentiale i *in vitro*-forsøg. Der blev dog ikke set lignende effekter under *in vivo*-forhold, selv ved toksiske doser. Disse resultater tyder på, at det med tilstrækkelig sandsynlighed kan udelukkes, at oxycodon i terapeutiske koncentrationer har mutagent potentiale hos mennesker.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Citronsyremonohydrat

Natriumcitrat

Natriumchlorid

Natriumhydroxid (til pH-justering)

Saltsyre, koncentreret (til pH-justering)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Dette lægemiddel må ikke anvendes samtidig med andre lægemidler, med undtagelse af dem, der er nævnt i pkt. 6.6.

Oxycodone "Kalceks", ufortyndet eller fortyndet med vand til injektionsvæsker, viser ingen tegn på udfældning ved blanding med cyclizin i koncentrationer på 3 mg/ml eller mindre og opbevaret i 24 timer ved stuetemperatur. Der er set udfældning ved blanding med Oxycodone "Kalceks" i cyclizinkoncentrationer større end 3 mg/ml eller ved fortynding med 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridopløsning. Hvis dosis af Oxycodone "Kalceks" injektion er reduceret og opløsningen er fortyndet tilstrækkeligt med vand til injektionsvæsker, er det muligt med koncentrationer over 3 mg/ml. Det anbefales at anvende vand til injektionsvæsker som diluent, når cyclizin og oxycodon skal indgives samtidigt, enten intravenøst eller subkutant som infusion.

Prochlorperazin er kemisk uforligeligt med Oxycodone "Kalceks".

**6.3 Opbevaringstid**

Uåbnede ampuller

2 år.

Efter første åbning

Lægemidlet skal anvendes umiddelbart efter åbning af ampullen.

Efter fortynding

Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet under brug i 24 timer ved 25 °C og 2-8 °C.

Af mikrobiologiske hensyn skal produktet anvendes straks. Hvis præparatet ikke anvendes straks, er brugsopbevaringstider og forhold før anvendelse brugerens ansvar. Det bør sædvanligvis ikke opbevares længere end 24 timer ved 2-8 °C, med mindre fortynding har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Må ikke nedfryses.

Se pkt. 6.3 for oplysninger om opbevaringsforhold efter fortynding eller første åbning af lægemidlet.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Type 1 ampul i klart glas, med 1 ml eller 2 ml.

Ampullerne er markeret med en farvet ringkode for hver styrke og volumen.

Pakningsstørrelser

10 mg/ml

5×1 ml, 10×1 ml og 25×1 ml

5×2 ml og 10×2 ml

50 mg/ml

5×1 ml og 10×1 ml

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Injektionen skal gives umiddelbart efter åbning af ampullen. Efter åbning skal den ubenyttede portion bortskaffes.

Oxycodone "Kalceks" 10 mg/ml ufortyndet eller fortyndet til 1 mg/ml med 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridopløsning, 50 mg/ml (5 %) glucose eller vand til injektionsvæsker og Oxycodone "Kalceks" 50 mg/ml ufortyndet eller fortyndet til 3 mg/ml med 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridopløsning, 50 mg/ml (5 %) glucose eller vand til injektioner, er fysisk og kemisk stabilt i 24 timer ved stuetemperatur (25 °C) og 2-8 °C ved kontakt med polypropylen- eller polycarbonatsprøjter, polyethylen- eller PVC-slanger og PVC- eller EVA-infusionsposer.

Det er ikke nødvendigt at beskytte den ufortyndede eller fortyndede Oxycodone "Kalceks" injektions-/infusionsvæske, hvis der anvendes de kombinationer af infusionsvæsker og udstyr, som blev anvendt i disse forsøg.

Produktet er ligeledes forligeligt med følgende lægemidler: Hyoscinbutylbromid, hyoscinhydrobromid, dexametasonnatriumfosfat, haloperidol, midazolamhydrochlorid, metoclopramidhydrochlorid, levomepromazinhydrochlorid, glycopyrroniumbromid, ketaminhydrochlorid.

Ukorrekt håndtering af den ufortyndede opløsning efter åbning af den originale ampul, eller af de fortyndede opløsninger, kan påvirke produktets sterilitet.

Dette lægemiddel må ikke anvendes, hvis der er synlige tegn på nedbrydning (fx. partikler).

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

AS Kalceks

Krustpils iela 53

LV-1057 Rīga

Letland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

10 mg/ml: 60589

50 mg/ml: 60590

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

6. december 2018

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

28. november 2024