

7. oktober 2022

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Oxycodonhydrochlorid "Substipharm", injektions-/infusionsvæske, opløsning**

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

31421

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Oxycodonhydrochlorid "Substipharm"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

10 mg/ml:

1 ml indeholder 10 mg oxycodonhydrochlorid svarende til 9 mg oxycodon.

50 mg/ml:

1 ml indeholder 50 mg oxycodonhydrochlorid svarende til 45 mg oxycodon.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektions-/infusionsvæske, opløsning

Klar, farveløs opløsning, pH 4,0 – 6,0.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Oxycodonhydrochlorid "Substipharm" er indiceret til voksne ved behandling af moderate til stærke smerter hos patienter med kræft og postoperative smerter. Til behandling af stærke smerter, som kræver brug af et stærkt opioid.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering

*Voksne over 18 år*

Opioider bør doseres individuelt på grund af de store forskelle mellem patienter, hvad angår farmakokinetik, smerternes intensitet og sværhedsgrad, mulig tolerance og alder.

Følgende initialdoser anbefales:

i.v. (bolus): Fortynd i 9 mg/ml (0,9 %) saltvand, 50 mg/ml (5 %) glucose eller vand til injektionsvæsker. Administrer en bolusdosis på 1 til 10 mg langsomt over 1-2 minutter til opioidnaive patienter.

Doser bør ikke administreres oftere end hver 4. time.

i.v. (infusion): Fortynd i 9 mg/ml (0,9 %) saltvand, 50 mg/ml (5 %) glucose eller vand til injektionsvæsker. En initialdosis på 2 mg/time anbefales til opioidnaive patienter.

i.v. (PCA [Patient kontrolleret analgesi]): Fortynd i 9 mg/ml (0,9 %) saltvand, 50 mg/ml (5 %) glucose eller vand til injektionsvæsker. Bolusdoser på 0,03 mg/kg bør administreres med en lockout-tid på mindst 5 minutter til opioidnaive patienter.

s.c. (bolus): Anvendes med en koncentration på 10 mg/ml. Fortynd i 9 mg/ml (0,9 %) saltvand, 50 mg/ml (5 %) glucose eller vand til injektionsvæsker, hvis nødvendigt. En initialdosis på 5 mg anbefales med gentagelse hver 4. time efter behov hos opioidnaive patienter.

s.c. (infusion): Fortynd i 9 mg/ml (0,9 %) saltvand, 50 mg/ml (5 %) glucose eller vand til injektionsvæsker, hvis nødvendigt. En initialdosis på 7,5 mg/dag anbefales til opioidnaive patienter med gradvis titrering til symptomkontrol. Kræftpatienter, der skifter fra oral oxycodon, kan have behov for meget højere doser.

Man skal være særlig opmærksom på behandling af opioidrelaterede bivirkninger.

Efter initiering af behandlingen bør lægen jævnligt kontrollere lindring af smerter og andre opioide effekter, således at dosen justeres, for at opnå den mest effektive smertekontrol, og for at behandle bivirkninger.

*Skift mellem oral og parenteral oxycodon*

Dosen bør baseres på følgende forhold: 2 mg oral oxycodon svarer til 1 mg parenteral oxycodon. Det skal fremhæves, at dette kun er en vejledning til at bestemme dosis. På grund af patienternes forskellighed skal den passende dosis titreres forsigtigt til den enkelte patient.

*Skift mellem parenteral morfin og oxycodon*

Dosen bør baseres på følgende forhold: 1 mg parenteral morphin svarer til 1 mg parenteral oxycodon. Det skal fremhæves, at dette kun er en vejledning til at bestemme dosis. På grund af patienternes forskellighed skal den passende dosis titreres forsigtigt til den enkelte patient.

*Behandlingens varighed*

Oxycodon bør ikke anvendes længere end nødvendigt.

*Seponering af behandlingen*

Når en patient ikke længere har behov for behandling med oxycodon, er det tilrådeligt at nedtrappe dosis gradvist for at forebygge abstinenssymptomer.

*Ældre patienter*

Ældre patienter bør behandles med forsigtighed. Plasmakoncentrationen af oxycodon viser sig at være højere hos ældre patienter end hos yngre patienter. Den laveste dosis bør administreres med omhyggelig titrering til smertekontrol.

*Patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion*

Plasmakoncentrationen af oxycodon er højere hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion end hos personer med normal nyre- og leverfunktion. Dosisinitiering bør følge en konservativ tilgang hos disse patienter. Den anbefalede initialdosis hos voksne bør reduceres med 50 % (f.eks. en samlet daglig dosis på 10 mg per oral hos opioidnaive patienter) og den enkelte patient bør titreres til passende smertekontrol i henhold til deres kliniske tilstand (se pkt. 4.4 og 5.2).

*Pædiatrisk population*

Der foreligger ingen data om administration af oxycodon-injektioner hos patienter under 18 år.

*Anvendelse til non-maligne smerter*

Opioider er ikke en førstevalgsbehandling af kroniske non-maligne smerter, og de er heller ikke anbefalet som eneste behandling. De typer kroniske smerter, der har vist sig at blive lindret af stærke opioider, omfatter kroniske osteoartritis-relaterede smerter og intervertebrale diskuslidelser. Behovet for fortsat behandling af non-maligne smerter bør vurderes jævnligt.

Administration

Subkutan anvendelse.

Intravenøs anvendelse.

**4.3 Kontraindikationer**

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

Oxycodon må ikke bruges i situationer, hvor opioider er kontraindiceret:

* svær respirationsdepression med hypoxi
* paralytisk ileus
* svær kronisk obstruktiv lungesygdom
* cor pulmonale
* svær astma bronchiale.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Den største risiko ved at overdosere opioider er respirationsdepression. Der skal udvises forsigtighed, når oxycodon administreres til svækkede ældre patienter, patienter med svært nedsat lungefunktion, nedsat lever- eller nyrefunktion, patienter med myksødem, hypothyroidisme, Addisons sygdom, toksisk psykose, prostata hypertrofi, binyrebark­insufficiens, alkoholisme, delirium tremens, sygdomme i galdevejene, pankreatitis, inflammatoriske tarmsygdomme, hypotension, hypovolæmi, øget intrakranielt tryk, hovedlæsioner (på grund af øget risiko for intrakranialt tryk) eller patienter, som tager benzodiazepiner, andre CNS-deprimerende midler (inklusiv alkohol) eller MAO-hæmmere.

Samtidig anvendelse af benzodiazepiner og opioider kan resultere i sedation, respirationsdepression, koma og dødsfald. På grund af disse risici bør samtidig behandling med sedative lægemidler såsom benzodiazepiner eller relaterede lægemidler kun anvendes til patienter, hvor der ikke er alternative behandlingsmuligheder.

Hvis det besluttes at ordinere benzodiazepiner samtidig med opioider, bør den laveste effektive dosis anvendes og behandlingsvarigheden være så kort som muligt (se også generelle dosisanbefalinger i pkt. 4.2). Patienterne bør monitoreres nøje for tegn og symptomer på respirationsdepression og sedation. I denne forbindelse anbefales det kraftigt at informere patienterne og deres omsorgspersoner om at være opmærksomme på disse symptomer (se pkt. 4.5).

Oxycodon-injektioner bør ikke anvendes i tilfælde, hvor der findes en mulighed for forekomst af paralytisk ileus. Hvis paralytisk ileus mistænkes eller opstår under anvendelse, skal oxycodon-injektionen seponeres omgående.

Oxycodon-injektion bør anvendes med forsigtighed før og under kirurgi samt i løbet af de første 12-24 timer efter en operation.

I lighed med alle andre opioider, bør oxycodon-produkter anvendes med forsigtighed efter abdominal kirurgi, idet det er velkendt, at opioider nedsætter den intestinale motilitet, og bør ikke anvendes før lægen er sikker på normal tarmfunktion.

Hos egnede patienter, som lider af kroniske non-maligne smerter, bør opioider anvendes som en del af et komplet behandlingsprogram, der omfatter andre lægemidler og behandlingsmetoder. Under evalueringen af en patient med kroniske non-maligne smerter er det altafgørende at evaluere patientens fortilfælde med afhængighed og stofmisbrug.

Hvis opioidbehandlingen anses for at være egnet for patienten, da er behandlingens vigtigste målsætning ikke at minimere dosen af opioid, men nærmere at opnå en dosis, der giver en passende smertelindring med et minimum af bivirkninger. Kontakten mellem læge og patient skal være hyppig, således at det er muligt at foretage en justering af dosis. Det anbefales kraftigt, at lægen definerer behandlingens udfald i overensstemmelse med retningslinjer for smertebehandling. Lægen og patienten kan aftale at seponere behandlingen, hvis disse målsætninger ikke er nået.

Ved kronisk anvendelse kan patienten udvikle tolerance over for lægemidlet og have behov for gradvist stigende doser for at opretholde smertekontrol. Længere brug af dette produkt kan medføre fysisk afhængighed og der kan opstå et seponeringssyndrom ved brat ophør af behandlingen. Når en patient ikke længere har behov for behandling med oxycodon, er det tilrådeligt at nedtrappe dosis gradvist for at forebygge abstinenssymptomer. Symptomer på opioidabstinens eller seponeringssyndrom er kendetegnet ved nogle af eller alle følgende: rastløshed, tåresekretion, rhinorré, gaben, hyperhidrose, rysten, myalgi, mydriasis og palpitationer. Andre symptomer kan også udvikle sig, herunder irritabilitet, angst, hovedpine, ledsmerter, svaghed, mavekramper, insomni, kvalme, anoreksi, opkastning, diarré, eller øget blodtryk, åndedrætsfrekvens eller hjerterytme.

Hyperalgesi, som ikke vil respondere på en yderligere øgning af oxycodon-dosis, kan opstå, især ved høje doser. Det kan være nødvendigt at reducere oxycodon-dosen eller skifte til et alternativt opioid.

**Opioidbrugsforstyrrelse (misbrug og afhængighed)**

Tolerance og fysisk og/eller psykisk afhængighed kan udvikle sig ved gentagen administration af opioider som f.eks. oxycodon. Iatrogen afhængighed efter terapeutisk brug af opioider er kendt.

Gentagen brug af Oxycodonhydrochlorid "Substipharm" kan føre til opioidbrugsforstyrrelse (OUD). Misbrug eller forsætlig misbrug af Oxycodonhydrochlorid "Substipharm" 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).

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.

I lighed med andre opioider kan spædbørn født af afhængige mødre udvise abstinenssymptomer og have respirationsdepression ved fødslen.

Samtidig anvendelse af alkohol og oxycodon kan øge bivirkningerne af oxycodon-injektionen. Samtidig anvendelse bør undgås.

Opioider såsom Oxycodonhydrochlorid "Substipharm" kan påvirke hypothalamus-hypofyse-binyre- eller gonade-akserne. Nogle ændringer, der kan observeres, omfatter en forhøjelse af serum-prolactin og nedsatte niveauer af plasmakortisol og testosteron. Kliniske symptomer kan manifestere sig på grund af disse hormonale ændringer.

**Søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser**

Opioider kan forårsage søvnrelaterede 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.

Oxycodonhydrochlorid "Substipharm" indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. ml, dvs. at det er i det væsentlige natriumfri.

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

Samtidig brug af sedative lægemidler såsom benzodiazepiner eller relaterede lægemidler såsom opioider øger risikoen for sedation, respirationsdepression, koma og død på grund af en forstærket CNS-dæmpende effekt. Doseringen og varigheden af samtidig anvendelse bør begrænses (se pkt. 4.4).

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

Samtidig administration af oxycodon med antikolinergika eller medicin med antikolinerg aktivitet (fx tricykliske antidepressiva, antihistaminer, antipsykotika, muskelafslappende midler, anti-Parkinson-midler) kan resultere i forværring af antikolinerge bivirkninger. Oxycodon bør anvendes med forsigtighed og det kan være nødvendigt at reducere doseringen hos patienter, som bruger disse lægemidler.

MAO-hæmmere er kendt for at interagere med narkotiske analgetika. MAO-hæmmere medfører CNS-excitation eller CNS-depression i forbindelse med hypertensiv eller hypotensiv krise (se pkt. 4.4).

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

Oxycodon metaboliseres hovedsageligt af CYP3A4 og i et vist omfang af CYP2D6. Aktiviteten af disse metaboliseringsveje kan hæmmes eller induceres af forskellige lægemidler eller kostfaktorer, der indtages samtidigt.

CYP3A4-hæmmere, såsom makrolid-antibiotika (f.eks. clarithromycin, erythromycin og telithromycin), azol-antimykotika (f.eks. ketoconazol, voriconazol, itraconazol og posaconazol), proteasehæmmere (f.eks. boceprevir, ritonavir, indinavir, nelfinavir og saquinavir), cimetidin og grapefrugtsaft kan forårsage en reduktion af oxycodon-clearance, hvilket kan medføre en stigning i plasmakoncentrationerne af oxycodon. Det kan derfor blive nødvendigt at tilpasse oxycodon-dosis herefter.

Nogle specifikke eksempler er angivet nedenfor:

* Itraconazol, en potent CYP3A4-hæmmer, administreret 200 mg oralt i fem dage, resulterede i øget AUC for oral oxycodon. I gennemsnit var AUC omkring 2,4 gange højere (varierende fra 1,5 - 3,4).
* Voriconazol, en CYP3A4-hæmmer, administreret som 200 mg to gange dagligt i fire dage (400 mg givet som de to første doser), resulterede i øget AUC for oral oxycodon. I gennemsnit var AUC omkring 3,6 gange højere (varierende fra 2,7 - 5,6).
* Telithromycin, en CYP3A4-hæmmer, administreret som 800 mg oralt i fire dage, resulterede i øget AUC for oral oxycodon. I gennemsnit var AUC ca. 1,8 gange højere (varierende fra 1,3 - 2,3).
* Grapefrugtsaft, en CYP3A4-hæmmer, administreret som 200 mg tre gang om dagen i fem dage, resulterede i øget 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 oxycodon-clearance, hvilket kan medføre et fald i oxycodonkoncentrationen i blodet. Dosisjustering af oxycodon kan være nødvendig.

Nogle specifikke eksempler er angivet nedenfor:

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

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

**4.6 Graviditet og amning**

Anvendelse af dette lægemiddel bør så vidt muligt undgås hos patienter, som er gravide eller ammer.

Graviditet

Der foreligger utilstrækkelige data fra anvendelse af oxycodon til gravide kvinder. Nyfødte børn, hvis mødre har fået opioider i de sidste 3 til 4 uger inden fødslen, skal overvåges for respirationsdepression. Abstinenssymptomer kan observeres hos nyfødte med mødre i oxycodonbehandling.

Amning

Oxycodon kan udskilles i modermælken og kan forårsage respirationsdepression hos den nyfødte. Oxycodon bør derfor ikke anvendes til mødre, der ammer.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Mærkning.

Oxycodonhydrochlorid "Substipharm" har en vigtig indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Oxycodon kan ændre patienternes reaktioner i forskellig udstrækning i forhold til dosering og den enkelte persons modtagelighed. Derfor bør patienter ikke køre eller betjene maskiner, hvis de er påvirkede.

**4.8 Bivirkninger**

Bivirkninger er typiske for komplette opioidagonister. Der kan opstå tolerance og afhængighed (se pkt. 4.4). Obstipation kan forebygges med et passende laksantium. Hvis kvalme og opkastning volder problemer, kan oxycodon kombineres med et antiemetikum.

Følgende hyppighedskategorier danner grundlaget for klassificering af bivirkninger:

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 (hyppighed kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Følgende bivirkninger kan observeres:

|  |  |
| --- | --- |
| Systemorganklasse  *Hyppighedskategori* | Bivirkning |
| Immunsystemet | |
| *Ikke almindelig* | Hypersensitivitet |
| *Ikke kendt* | Anafylaktisk reaktion |
| Anafylaktoid reaktion |
| Metabolisme og ernæring | |
| *Almindelig* | Manglende appetit |
| *Ikke almindelig* | Dehydrering |
| Psykiske forstyrrelser | |
| *Almindelig* | Angst |
| Konfusion |
| Depression |
| Insomni |
| Nervøsitet |
| Unormal tankevirksomhed |
| Unormale drømme |
| *Ikke almindelig* | Agitation |
| Affektlabilitet |
| Eufori |
| Hallucinationer |
| Nedsat libido |
| Lægemiddelafhængighed |
| Desorientering |
| Humørsvingninger |
| Rastløshed |
| Dysfori |
| *Ikke kendt* | Aggression |
| Nervesystemet | |
| *Meget almindelig* | Somnolens |
| Svimmelhed |
| Hovedpine |
| *Almindelig* | Tremor |
| Letargi |
| Sedation |
| *Ikke almindelig* | Amnesi |
| Konvulsion |
| Hypertoni |
| Hypoæstesi |
| Ufrivillige muskelsammentrækninger |
| Taleforstyrrelser |
| Synkope |
| Paræstesi |
| Dysgeusi |
| Hypotoni |
| *Ikke kendt* | Hyperalgesi |
| Øjne | |
| *Ikke almindelig* | Synsforstyrrelser |
| Miosis |
| Øre og labyrint | |
| *Ikke almindelig* | Vertigo |
| Hjerte | |
| *Ikke almindelig* | Palpitationer (i en kontekst med seponerings­syndrom) |
| Supraventrikulær takykardi |
| Vaskulære forstyrrelser | |
| *Ikke almindelig* | Vasodilatation |
| Ansigtsrødmen |
| *Sjælden* | Hypotension |
| Ortostatisk hypotension |
| Luftveje, thorax og mediastinum | |
| *Almindelig* | Dyspnø |
| Bronkospasme |
| Nedsat hosterefleks |
| *Ikke almindelig* | Respirationsdepression |
| Hikke |
| *Ikke kendt* | Central søvnapnøsyndrom |
| Mave-tarmkanalen | |
| *Meget almindelig* | Obstipation |
| Kvalme |
| Opkastning |
| *Almindelig* | Mavesmerter |
| Diarré |
| Mundtørhed |
| Dyspepsi |
| *Ikke almindelig* | Dysfagi |
| Flatulens |
| Opstød |
| Ileus |
| Mavekatar |
| *Ikke kendt* | Caries |
| Luftveje, thorax og mediastinum | |
| *Almindelig* | Dyspnø |
| Bronkospasme |
| Nedsat hosterefleks |
| *Ikke almindelig* | Respirationsdepression |
| Hikke |
| Mave-tarmkanalen | |
| *Meget almindelig* | Obstipation |
| Kvalme |
| Opkastning |
| *Almindelig* | Mavesmerter |
| Diarré |
| Mundtørhed |
| Dyspepsi |
| *Ikke almindelig* | Dysfagi |
| Flatulens |
| Opstød |
| Ileus |
| Mavekatar |
| *Ikke kendt* | Caries |
| Lever- og galdeveje | |
| *Ikke almindelig* | Forhøjede leverenzymer |
| Galdestenskolik |
| *Ikke kendt* | Kolestase |
| Hud og subkutane væv | |
| *Meget almindelig* | Pruritus |
| *Almindelig* | Udslæt |
| Hyperhidrose |
| *Ikke almindelig* | Tør hud |
| Exfoliativ dermatitis |
| *Sjælden* | Urticaria |
| Nyrer og urinveje | |
| *Ikke almindelig* | Urinretention |
| Urinvejsspasmer |
| Det reproduktive system og mammae | |
| *Ikke almindelig* | Erektil dysfunktion |
| Hypogonadisme |
| *Ikke kendt* | Amenorré |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | |
| *Almindelig* | Asteni |
| Træthed |
| *Ikke almindelig* | Seponeringssyndrom |
| Utilpashed |
| Ødem |
| Perifert ødem |
| Lægemiddeltolerance |
| Tørst |
| Pyreksi |
| Kulderystelser |
| *Ikke kendt* | Neonatalt seponeringssyndrom |

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 på overdosering*

Akut overdosering med oxycodon kan give sig tilkende ved miosis, respirationsdepression, somnolens, som udvikler sig til stupor eller koma, svaghed i muskler forbundet med skelettet, bradykardi og hypotoni, lungeødem og dødsfald kan indtræffe i mere alvorlige tilfælde.

*Behandling af overdosering*

Den primære behandling er at sikre frie luftveje samt at iværksætte assisteret eller kontrolleret ventilation hos patienten.

Tømning af maven, administration af kul, laksantia, hvis det er nødvendigt.

Naloxon kan administreres intravenøst som modgift i tilfælde af overdosering. Dosen justeres i forhold til alvorlighed og respons (som regel 0,4 mg i.v. hos voksne og 0,01 mg/kg kropsvægt i.v. hos børn).

Infusionen bør ske med en hastighed relateret til de tidligere indgivne bolusdoser og i overensstemmelse med patientens respons. Da naloxons virkningsvarighed er relativt kort, skal patienten overvåges nøje, indtil spontan respiration er sikkert reetableret. Overvågning i yderligere 24-48 timer anbefales i tilfælde af eventuelt tilbagefald.

I mindre alvorlige tilfælde af overdosering kan 0,2 mg naloxon indgives intravenøst med dosisforøgelse på 0,1 mg hvert andet minut, hvis nødvendigt.

Naloxon bør kun gives, når der er tale om klinisk signifikant respirations- eller cirkulationsdepression forårsaget af oxycodon-overdosering.

Naloxon skal indgives med forsigtighed til personer, der er kendte eller mistænkte for at være fysisk afhængige af oxycodon. I disse tilfælde kan pludseligt eller fuldstændigt ophør af opioideffekten fremkalde smerter og akut abstinenssyndrom.

*Toksicitet*

Letal dosis for voksne (uden udvikling af tolerance) er rapporteret til at være omkring 60-100 mg administreret per oral. Scopolamin, hypnotika og alkohol forstærker den toksiske virkning.

**4.10 Udlevering**

A§4 (kopieringspligtigt)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: N 02 AA 05. Opioider, naturlige opiumalkaloider.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Oxycodon er et opioidt analgetikum med stærk smertelindrende effekt. Oxycodon er en ren opioid agonist uden antagonistiske egenskaber og med effekter lignende morfins. Den vigtigste virkningsvej synes at være via my-opioid-receptorer, men det aktive stof har også vist affinitet for delta- eller kappa-opioidreceptorer. Oral oxycodon er ækvipotent med 1: 2 oral morfin. Den smertelindrende effekt skyldes delvist en ændret smerteoplevelse og delvist en øget smertetærskel. Oxycodon udøver sin smertelindrende effekt på forskellige niveauer i CNS.

Oxycodon hæmmer den stimulerende effekt af kuldioxid på den forlængede marvs (medulla oblongata) respirationscenter og kan fremkalde respirationsdepression.

Oxycodon stimulerer dopaminreceptorer. Stimulation af dopaminreceptorer i "kemoreceptor-trigger-zonen" i den forlængede marv kan udløse kvalme og opkastning (se pkt. 4.8).

Mave-tarmsystemet

Opioider kan inducere spasmer i Oddis sfinkter.

Det endokrine system

Se pkt. 4.4.

Andre farmakologiske effekter

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

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Der har vist sig at være en sammenhæng mellem dosering og plasmakoncentration af oxycodon, såvel som mellem koncentration og visse forventede opioide effekter.

Absorption

Farmakokinetiske undersøgelser med normale forsøgspersoner har vist en komplet biotilgængelighed af oxycodon fra Oxycodonhydrochlorid "Substipharm" injektions- og infusionsvæske med subkutan administration både som enkelt bolusdosis og som kontinuerlig infusion over 8 timer.

Fordeling

Maksimale plasmakoncentrationer nås efter 0,5 time følgende en subkutan injektion. Omkring 45 % bindes til plasmaprotein og distributionsvolumen ved steady state er 2,6 l/kg.

Biotransformation

Oxicodon metaboliseres i leveren via CYP3A4 og CYP2D6 til noroxycodon, oxymorphon og noroxymorphon, som efterfølgende glucuronideres. Den smertelindrende effekt af metabolitterne anses ikke for at være klinisk signifikant.

Clearance er 0,8 l/min og halveringstiden er ca. 3 timer.

Elimination

I urinen udskilles 45+21 % som N-demethylerede metabolitter (herunder noroxycodon og noroxymorphon) og 11+6 % af dosen som O-demethylerede metabolitter (herunder oxymorphon).

Særlige populationer

Plasmakoncentrationen af oxycodon påvirkes kun ubetydeligt af alder, idet den kun er 15 % højere hos ældre sammenlignet med unge.

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

Patienter med mild, moderat til svær nedsat leverfunktion har vist sig at have plasmakoncentrationer, der var henholdsvis 1,2-, 2,0- og 1,9 gange højere sammenlignet med individer med normal leverfunktion. AUC-værdier var i gennemsnit henholdsvis

1,4-, 3,2- og 3,2 gange højere sammenlignet med individer med normal leverfunktion. Oxycodons eliminations-halveringstid var henholdsvis 1,1-, 1,8- og 1,8 gange højere sammenlignet med individer med normal leverfunktion.

Patienter med mild, moderat og svær nedsat nyrefunktion har vist sig at have plasmakoncentrationer, der var henholdsvis 1,1-, 1,4- og 1,7 gange højere sammenlignet med individer med normal nyrefunktion. AUC-værdier var i gennemsnit henholdsvis

1,5-, 1,7- og 2,3 gange højere sammenlignet med individer med normal leverfunktion. Oxycodons eliminations-halveringstid var henholdsvis 1,5- 1,2- og 1,4 gange højere sammenlignet med individer med normal leverfunktion.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Reproduktions- og udviklingstoksicitet

I studier med rotter havde oxycodon ingen effekt på fertilitet og fosterets udvikling. Med kaniner, ved dosisniveauer som producerede modertoksicitet, blev der dog observeret en dosisrelateret stigning i udviklingsvariationer (øget antal præsakrale hvirvler, ekstra par ribben).

I en undersøgelse af den peri- og postnatale udvikling hos rotter, blev der observeret en reduceret kropsvægt (F1-generation), ved doser som producerede modertoksicitet.

Der var ingen effekter på fysiske, refleksologiske eller sensoriske udviklingsparametre eller på adfærdsmæssige og reproduktive indicier.

Genotoksicitet/carcinogenicitet

Oxycodon var ikke mutagenisk i bakterielle assays (Ames/E. coli) eller i en mikronukleus assay hos mus. Oxycodon udviser et clastogenisk potentiale i *in vitro* assays. Ingen lignende effekter blev dog observeret under *in vivo* forhold, selv ved toksiske doser. Resultaterne angiver, at oxycodons genotoksiske risiko for mennesker ved terapeutiske koncentrationer kan udelukkes med passende sikkerhed.

Der er ikke udført dyreforsøg til undersøgelse af oxycodons carcinogene potentiale.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Citronsyremonohydrat

Natriumcitrat

Natriumchlorid

Natriumhydroxid (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**

Uåbnede ampuller: 3 år.

Opbevaringstid efter første åbning: Lægemidlet skal bruges umiddelbart efter anbrud af ampullen.

Kemisk og fysisk stabilitet efter anbrud er blevet demonstreret under anvendelse over en periode på 7 dage ved stuetemperatur (25 °C).

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet bruges med det samme. Hvis det ikke bruges umiddelbart, er opbevaringstid og -betingelser inden anvendelse på brugerens eget ansvar.

Opsaml ampullens indhold under kontrollerede og godkendte aseptiske forhold med engangsudstyr.

For yderligere oplysninger om håndtering efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.6.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige opbevaringsforhold.

For opbevaringsforhold efter første åbning eller fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3 og 6.6.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

10 mg/ml:

Klare glasampuller indeholdende 1 ml opløsning, i pakninger med 1, 5 eller 25 ampuller.

Klare glasampuller indeholdende 2 ml opløsning, i pakninger med 1, 5 eller 25 ampuller.

50 mg/ml:

Klare glasampuller indeholdende 1 ml opløsning, i pakninger med 1 eller 5 ampuller.

Klare glasampuller indeholdende 4 ml opløsning, i pakninger med 1 eller 5 ampuller.

Klare glasampuller indeholdende 10 ml opløsning, i pakninger med 1 eller 5 ampuller.

Ampullerne er mærket med ringe i specifikke farver for hver doseringsstyrke.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Oxycodonhydrochlorid "Substipharm" 10 mg/ml eller 50 mg/ml fortyndet til 1 mg/ml med 9 mg/ml (0,9 %) saltvand, 50 mg/ml (5 %) glucose eller vand til injektionsvæsker, er fysisk og kemisk stabil i kontakt med polypropylen-nåle, PVC infusionsposer og PVC administrationsrør i en periode på 7 dage ved stuetemperatur (25 °C).

Præparater beregnet til parenteral anvendelse skal undersøges visuelt for at kontrollere, at der ikke findes partikler eller farveændringer.

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

SUBSTIPHARM

24 rue Erlanger

75016 Paris

Frankrig

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

10 mg/ml: 61998

50 mg/ml: 61999

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

20. november 2019

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

7. oktober 2022