FASS

OxyNorm®

Mundipharma

Injektionsvätska, lösning 10 mg/ml
(en klar, färglös lösning)

Narkotikaklass: II - Narkotika med medicinsk användning

Särskilt läkemedel

Narkotiskt analgetikum

Aktiv substans:
Oxikodon

ATC-kod:
N02AA05

Läkemedel från Mundipharma omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2023-11-21.

Indikationer

OxyNorm injektionsvätska, lösning är indicerat för vuxna och ungdomar (från 12 års ålder) för behandling av svår smärta, där endast opioidanalgetika ger tillräcklig effekt.

Kontraindikationer

OxyNorm är kontraindicerat:

- hos patienter med överkänslighet mot oxikodon eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.
- i varje situation där opioider kontraindiceras.
- vid allvarlig kronisk obstruktiv lungsjukdom.
- vid cor pulmonale.
- vid allvarlig bronkialastma.
- vid paralytisk ileus.
- vid allvarlig andningsdepression med hypoxi och/eller hyperkapni.

Dosering

Dosering

Vuxna och ungdomar (från 12 års ålder)
Opioider ska dostitreras individuellt på grund av stora skillnader mellan olika patienter i fråga om farmakokinetik, smärtintensitet, smärtgenes, eventuell tolerans, kroppsvikt, kön (plasmakoncentrationerna är högre hos kvinnor) och ålder. Korrekt dos för den enskilda patienten är den lägsta dosen som tillräckligt kontrollerar smärtan utan eller med tolererbara biverkningar.

Om tillägg av kortverkande opioid för genombrottssmärta behövs mer än två gånger dagligen kan det indikera att dosen av depotberedningen behöver ökas.

Intravenös användning
Följande initialdoser rekommenderas:

Intravenös bolus:
Administrera en bolusdos på 1 till 10 mg långsamt under 1-2 minuter.
Bolusdoser kan upprepas, vanligen var fjärde timme.
En maximal bolusdos på 5 mg oxikodonhydroklorid rekommenderas hos ungdomar (från 12 års ålder).

Intravenös infusion:
En startdos på 2 mg/timme rekommenderas.

Intravenös patientkontrollerad analgesi:
Bolusdoser på 0,03 mg/kg bör administreras med en minimum lock-out tid på 5 minuter.

Subkutan användning
Följande initialdoser rekommenderas:

Subkutan bolus:
Används med en koncentration av 10 mg/ml. En startdos på 5 mg rekommenderas. Bolusdoser kan upprepas, vanligen var fjärde timme.

Subkutan infusion:
Spädes till en koncentration av 1 mg/ml. En startdos på 7,5 mg/dag rekommenderas för tidigare icke opioidbehandlade vuxna patienter med gradvis titrering till symtomkontroll.
En startdos på 5 mg/dag rekommenderas för tidigare icke opioidbehandlade ungdomar (från 12 års ålder) med gradvis titrering till symtomkontroll.
Cancerpatienter som skiftas från oralt oxikodon kan vara i behov av högre doser (se nedan).

Behandling av opioidrelaterade biverkningar bör särskilt uppmärksammas.

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

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

Behandlingsmål och utsättning av behandlingen
Innan behandling med OxyNorm injektionsvätska, lösning påbörjas ska en behandlingsstrategi som inkluderar behandlingstid och behandlingsmål, samt en plan för behandlingens avslut, överenskommas med patienten i enlighet med riktlinjer för smärthantering. Under behandlingen ska läkare och patient ha tät kontakt för att utvärdera behovet av fortsatt behandling samt ta ställning till utsättning och justering av doseringen vid behov. När en patient inte längre behöver behandling med oxikodon kan det vara tillrådligt att trappa ned dos en gradvis för att förhindra utsättningssymtom. Om adekvat

smärtkontroll inte uppnås ska möjlig hyperalgesi, tolerans och progression av underliggande sjukdom övervägas (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Behandlingstid
Oxikodon bör inte användas längre än nödvändigt. Se avsnitt Varningar och försiktighet Varningar och försiktighet angående behovet av noggrann övervakning för utveckling av beroende och missbruk.

Särskilda populationer
Pediatrisk population
Opioider får endast användas för hantering av svår smärta hos barn efter noggrann bedömning av nytta och risk.

Barn under 12 år
Säkerhet och effekt för oxikodon för barn under 12 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Äldre
Försiktighet ska iakttagas vid oxikodonbehandling av äldre patienter. Oxikodonets plasmakoncentration förefaller högre hos äldre personer jämfört med yngre.
Den lägsta dosen bör ges med noggrann titrering till smärtkontroll.

Nedsatt njurfunktion
Plasmakoncentrationen av oxikodon är högre hos patienter med nedsatt njurfunktion jämfört med patienter med normal njurfunktion. Dosinitiering bör följa en konservativ hållning hos dessa patienter. Den rekommenderade vuxna startdosen bör minskas med 50% (till exempel en total daglig dos på 10 mg oralt

till opioidnaiva patienter), och varje patient ska titreras till adekvat smärtkontroll enligt deras kliniska situation (se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakokinetik).

Nedsatt leverfunktion
Plasmakoncentrationen av oxikodon är högre hos patienter med nedsatt leverfunktion jämfört med patienter med normal leverfunktion. Dosinitiering bör följa en konservativ hållning hos dessa patienter. Den rekommenderade vuxna startdosen bör minskas med 50% (till exempel en total daglig dos på 10 mg oralt till opioidnaiva patienter), och varje patient ska titreras till adekvat smärtkontroll enligt deras kliniska situation (se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakokinetik).

Administreringssätt
Subkutan injektion eller infusion.
Intravenös injektion eller infusion.

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Varningar och försiktighet

Beroendeframkallande medel. Den huvudsakliga risken med överdrivet opioidintag är andningsdepression. Oxikodon bör användas med särskild försiktighet när det gäller försvagade patienter, patienter med kraftigt nedsatt lung-, njur- eller leverfunktion, sömnapné, toxisk psykos, myxödem, hypotyreos, prostataförstoring, binjurebarksinsufficiens (Addisons sjukdom), alkoholism, delirium tremens, sjukdomar i gallgången, pankreatit, inflammatoriska tarmsjukdomar, förstoppning, hypotoni, hypovolemi, skallskador (på grund av ökad risk för intrakraniellt

tryck) och patienter som behandlas med MAO-hämmare, bensodiazepiner eller andra CNS-depressiva medel (inklusive alkohol) eller har behandlats med MAO-hämmare under de senaste två veckorna (se avsnitt Interaktioner). Dosen kan behöva reduceras.

Sömnrelaterade andningsstörningar
Opioider kan orsaka sömnrelaterade andningsstörningar såsom central sömnapné och sömnrelaterad hypoxemi. Risken för central sömnapné ökar med dosen. Överväg att minska den totala opioiddosen till patienter med central sömnapné.
Opioider kan också orsaka försämring av redan existerande sömnapné (se avsnitt Biverkningar).

Risker med samtidig användning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel
Samtidig användning av oxikodon och sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel kan leda till sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker ska samtidig förskrivning av dessa sedativa läkemedel begränsas till patienter för vilka alternativa behandlingsalternativ inte är möjliga. Om det beslutas att förskriva oxikodon samtidigt med sedativa läkemedel ska den lägsta effektiva dosen användas och behandlingstiden ska vara så kort som möjligt. Patienterna ska övervakas noggrant för tecken och symtom på andningsdepression och sedering. I detta avseende är det starkt rekommenderat att informera patienterna och deras vårdgivare om att vara uppmärksamma på dessa symtom (se avsnitt Interaktioner).

Kirurgiska behandlingar

OxyNorm injektionsvätska, lösning bör användas med försiktighet preoperativt, intraoperativt och inom de första 12-24 timmarna postoperativt.

Som med alla opioidpreparat, bör oxikodon produkter användas med försiktighet efter bukkirurgi eftersom opiater är kända för att försämra intestinal motilitet och bör inte användas förrän läkaren är säker på att tarmfunktionen är normal. Skulle tarmvred misstänkas under användning av OxyNorm injektionsvätska ska behandlingen omedelbart upphöra.

Hostreflex
Medicinen kan hämma hostreflexen.

Abstinens
Liksom alla opioider kan långvarig användning av oxikodon skapa beroende. Abstinenssymtom kan uppträda vid ett abrupt avbrott av behandlingen. När en patient inte längre behöver behandling med oxikodon är rekommendationen att nedtrappning av dosen sker gradvis för att undvika utsättningssymtom. Utsättningssymtom kan vara gäspning, mydriasis, lakrimation, rinorré, tremor, hyperhidros, ångest, oro, kramper och sömnlöshet.

Plötsligt avbrott i behandlingen kan inom 24 timmar ge upphov till följande abstinenssymtom: rastlöshet, tårflöde, rinnande näsa, svettning och orolig sömn. Dessa symtom kan förstärkas under de tre påföljande dagarna.

Tolerans

Som för alla opioider kan patienten utveckla tolerans mot läkemedlet under långvarig administrering och kräva högre doser för att upprätthålla den önskade analgetiska effekten.

Hyperalgesi
Hyperalgesi som inte svarar på ytterligare dosökning av oxikodon kan förekomma, särskilt vid höga doser. En dosreduktion av oxikodon eller byte till en alternativ opioid kan behövas.

Endokrina effekter
Opioider som oxikodon kan påverka hypotalamus-hypofys-binjurebark- eller gonadaxeln. Vissa förändringar som kan observeras omfattar en ökning av serumprolaktin samt en minskning av plasmakortisol och testosteron. Kliniska symtom kan uppkomma till följd av dessa hormonförändringar.

Icke-malign smärta
Opioider är inte förstahandsbehandling för kronisk icke-malign smärta, och rekommenderas inte heller som enda behandling. Opioider bör användas som en del av ett omfattande behandlingsprogram som involverar andra läkemedel och behandlingsmetoder. Patienter med kronisk icke-malign smärta bör utvärderas och övervakas med avseende på beroende och missbruk.

Oxikodon ska inte användas vid idiopatiska eller psykopatologiska smärttillstånd.

Opioidbrukssyndrom (missbruk och beroende)
Tolerans och fysiskt och/eller psykologiskt beroende kan utvecklas vid upprepad administrering av opioider som oxikodon.

Upprepad användning av OxyNorm kan leda till opioidbrukssyndrom. En högre dos och mer långvarig behandling kan öka risken för att utveckla opioidbrukssyndrom. Missbruk eller avsiktlig felanvändning av OxyNorm kan resultera i överdos och/eller dödsfall. Risken för att utveckla opioidbrukssyndrom är förhöjd hos patienter med en personlig anamnes eller familjeanamnes (föräldrar eller syskon) på drogberoende (inklusive alkoholberoende), hos patienter som använder tobak eller hos patienter med andra psykiska sjukdomar i anamnesen (t.ex. egentlig depression, ångest och personlighetsstörningar).

Innan behandling med OxyNorm påbörjas och under behandlingen ska behandlingsmål och en utsättningsplan överenskommas med patienten (se avsnitt Dosering). Före och under behandling ska patienten också informeras om riskerna för och tecknen på opioidbrukssyndrom. Om sådana tecken uppstår ska patienten rådas att kontakta läkare.

Patienterna ska övervakas för tecken på drogsökande beteende (t.ex. för tidiga önskemål om påfyllning). Detta inkluderar en genomgång av opioider och psykoaktiva läkemedel (såsom bensodiazepiner) som används samtidigt. Hos patienter med tecken och symtom på opioidbrukssyndrom ska konsultation med en beroendespecialist övervägas.

Alkohol
Samtidig användning av alkohol och oxikodon kan ge ökad risk för biverkningar av OxyNorm injektionsvätska, lösning; samtidig användning ska undvikas.

Hjälpämnen
OxyNorm injektionsvätska, lösning innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per ml, dvs är näst intill ”natriumfritt”. Om läkemedlet späds med natriumklorid bör det tillsatta natriumet också beaktas, se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Interaktioner

Samtidig användning av opioider och sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och död på grund av additiv CNS -dämpande effekt. Dos och behandlingstid för samtidig användning ska begränsas (se avsnitt Varningar och försiktighet). Centraldämpande medel inkluderar men är inte begränsade till: andra opioider, gabapentinoider såsom pregabalin, anxiolytika, hypnotika och sedativa (inklusive bensodiazepiner), antipsykotika, antidepressiva, fentiaziner, neuroleptika, anestetika, muskelrelaxantia, antihistaminer, antiemetika och alkohol.

Alkohol kan förstärka de farmakodynamiska effekterna hos oxikodon; samtidig användning ska undvikas.

Samtidig användning av oxikodon och antikolinergika (t.ex. tricycliska antidepressiva, neuroleptika, antihistaminer, antiemetika, antipsykotika, muskelavslappande medel, antiparkinsonläkemedel) kan förstärka de antikolinerga biverkning arna av oxikodon (som förstoppning, muntorrhet eller miktionsstörningar).

Samtidig administrering av oxikodon och serotonerga medel, såsom selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) eller serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI), kan

orsaka serotonintoxicitet. Symtom på serotonintoxicitet kan innefatta förändrat mentalt tillstånd (t.ex. agitation, hallucinationer, koma), autonom instabilitet (t.ex. takykardi, labilt blodtryck, hypertermi), neuromuskulära rubbningar (t.ex. hyperreflexi, inkoordination, stelhet) och/eller gastrointestinala symtom (t.ex. illamående, kräkningar, diarré). Oxikodon ska användas med försiktighet och dossänkning kan behövas hos patienter som använder dessa läkemedel.

MAO-hämmare är kända för att interagera med narkotiska analgetika. De producerar CNS-excitation eller -depression med hyper- eller hypotensiv kris (se avsnitt Varningar och försiktighet). Oxikodon bör användas med särskild försiktighet av patienter som samtidigt får MAO-hämmare eller som fått MAO-hämmare under de senaste två veckorna (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Oxikodon metaboliseras huvudsakligen av CYP3A4 med bidrag av CYP2D6. Aktiviteterna av dessa enzym kan hämmas eller induceras av olika läkemedel eller kosttillskott som administreras samtidigt, vilket kan leda till ändrade plasmakoncentrationer av oxikodon. Oxikodondoserna kan därför behöva justeras.

CYP3A4 hämmare, såsom makrolidantibiotika (t.ex. klaritromycin, erytromycin, och telitromycin), azol-antisvampmedel (t.ex. ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, och posakonazol) proteashämmare (t.ex. boceprevir, ritonavir, indinavir, nelfinavir och saquinavir), cimetidin och grapefruktjuice kan orsaka ett minskat clearance av oxikodon vilket skulle kunna leda till en ökning av plasmakoncentrationen av oxikodon. Därför kan en minskning av oxikodondosen vara lämplig och retitrering nödvändig.

Några specifika exempel ges nedan:

- Efter fem dagars oral administrering av 200 mg itrakonazol, en potent CYP3A4 hämmare, en gång dagligen, ökade AUC för oxikodon. I medeltal var AUC ungefär 2,4 gånger högre, i intervallet 1,5 – 3,4.

- Efter fyra dagars oral administrering av 200 mg vorikonazol, en CYP3A4 hämmare, två gånger dagligen (första dagen 2 x 400 mg), ökade AUC för oxikodon. I medeltal var AUC ungefär 3,6 gånger högre, i intervallet 2,7 – 5,6.

- Efter fyra dagars oral administrering av 800 mg telitromycin, en CYP3A4 hämmare, en gång dagligen, ökade AUC för oxikodon. I medeltal var AUC ungefär 1,8 gånger högre, i intervallet 1,3 – 2,3.

- Efter fem dagars administrering av 200 ml grapefruktjuice, en CYP3A4 hämmare, tre gånger dagligen, ökade AUC för oxikodon. I medeltal var AUC ungefär 1,7 gånger högre, i intervallet 1,1 – 2,1.

CYP3A4 inducerare, såsom rifampicin, karbamazepin, fenytoin och johannesört kan inducera metabolismen av oxikodon och orsaka ett ökat clearance av läkemedlet vilket leder till en minskning av oxikodons plasmakoncentration. Därför bör försiktighet iakttas och ytterligare titrering kan behövas för att uppnå smärtkontroll.

Några specifika exempel ges nedan:

- Efter femton dagars administrering med johannesört 300 mg, en CYP3A4 inducerare, tre gånger dagligen, minskade AUC för

oralt oxikodon. I medeltal var AUC ungefär 50% lägre, i intervallet 37-57%.

- Efter sju dagars administrering med rifampicin 600 mg, en CYP3A4 inducerare, en gång dagligen minskade AUC för oralt oxikodon. I medeltal var AUC ungefär 86% lägre.

Läkemedel som hämmar CYP2D6 aktivitet, såsom paroxetin, fluoxetin och kinidin, kan orsaka minskat clearance av oxikodon vilket kan leda till en ökad plasmakoncentration av oxikodon. Samtidig administrering med hämmare av CYP2D6 har emellertid resulterat i endast obetydlig inverkan på oxikodons elimination och inget inflytande på de farmakodynamiska effekterna av oxikodon.

Graviditet

Användning av denna produkt ska i möjligaste mån undvikas till gravida eller ammande kvinnor.

Graviditet
Erfarenhet av behandling under graviditet är begränsad. Under graviditet bör oxikodon endast ges på strikt indikation och sedan moderns behov vägts mot riskerna för barnet.

Nyfödda barn till mödrar som har fått opioider under de senaste 3 till 4 veckorna före förlossning bör kontrolleras med avseende på andningsdepression. Långvarig användning av oxikodon under graviditet kan resultera i neonatalt opioidabstinenssyndrom.

Oxikodon passerar placenta. Djurstudier med oxikodon har inte visat några teratogena eller embryotoxiska effekter. OxyNorm ska endast användas under graviditet om nyttan uppväger de möjliga riskerna för fostret/det nyfödda barnet.

Amning

Oxikodon passerar över i bröstmjölk och kan framkalla andningsdepression hos det nyfödda barnet. Koncentrationsförhållandet mellan mjölk och plasma var 3,4:1. OxyNorm bör därför inte användas under amning.

Fertilitet

Det finns inga humandata på oxikodons effekt på fertilitet tillgängliga. Hos råttor sågs ingen effekt på parning eller fertilitet vid oxikodonbehandling (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Trafik

Behandling med OxyNorm injektionsvätska kan försämra reaktionsförmågan. Sedering är en vanlig biverkning. För opioider gäller allmänt att reaktionsförmågan försämras, i synnerhet i början av behandlingen och vid ökning av dosen och följaktligen också förmågan att köra och använda maskiner. Detta bör beaktas då skärpt uppmärksamhet krävs, t.ex. vid bilkörning och handhavande av maskiner.

Biverkningar

De vanligaste biverkningarna är obstipation och illamående, som båda uppträder hos 25-30 % av patienterna i samband med oral administration. Om illamående eller kräkningar blir besvärande kan OxyNorm kombineras med antiemetika. Som med andra starka opioider kan förstoppning förekomma och bör behandlas på lämpligt sätt med laxermedel. Om de opioidrelaterade biverkning arna fortsätter bör de utredas med avseende på alternativa orsaker.

Med undantag för förstoppning tenderar biverkningarna från rena opioidagonister att minska vid fortsatt behandling. Den allvarligaste negativa reaktionen är liksom med andra opioider andningsdepression (se även avsnitt Överdosering) och uppkommer vanligtvis hos äldre, svaga och opioidintoleranta patienter.

Toleransutveckling kan uppstå hos patienter behandlade med oxikodon men det har inte varit ett betydande problem i det kliniska prövningsprogrammet.

Följande frekvenser utgör grunden för bedömningen av biverkningar:
Mycket vanliga≥ 1/10
Vanliga ≥ 1/100 till <1/10
Mindre vanliga≥ 1/1 000 till <1/100
Sällsynta ≥1/10 000 till <1/1 000
Mycket sällsynta <1/10 000
Ingen känd frekvensKan inte beräknas från tillgängliga data

Följande biverkningar kan förekomma:

Immunsystemet
Mindre vanliga:Överkänslighet.
Ingen känd frekvens: Anafylaktisk reaktion, anafylaktoid reaktion

Metabolism och nutrition
Vanliga: Minskad aptit.
Mindre vanliga: Uttorkning.

Psykiska störningar

Vanliga: Ångest, förvirring, depression, sömnlöshet, nervositet, onormalt tänkande
Mindre vanliga: Agitation, påverkad labilitet, eufori, dysfori ,hallucinationer, minskad libido, läkemedelsberoende (se avsnitt Varningar och försiktighet).
Ingen känd frekvens: Aggression.

Centrala och perifera nervsystemet
Mycket vanliga: Somnolens, yrsel, huvudvärk.
Vanliga: Tremor, letargi.
Mindre vanliga: Amnesi, konvulsion, hypertoni, hypestesi, ofrivilliga muskelkontraktioner, talstörningar, synkope, parestesier, dysgeusi.
Ingen känd frekvens: Hyperalgesi.

Ögon
Mindre vanliga: Synrubbningar, mios.

Öron och balansorgan
Mindre vanliga: Vertigo.

Hjärtat
Mindre vanliga: Palpitationer (i samband med abstinens).

Blodkärl
Mindre vanliga: Vasodilatation.
Sällsynta: Hypotension, ortostatisk hypotension.

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum
Vanliga: Dyspné, bronkialspasm.
Mindre vanliga: Andningsdepression.
Ingen känd frekvens: Centralt sömnapnésyndrom.

Magtarmkanalen
Mycket vanliga: Förstoppning, illamående, kräkning.
Vanliga: Buksmärtor, diarré, muntorrhet, dyspepsi.
Mindre vanliga: Dysfagi, flatulens, eruktation, ileus.
Ingen känd frekvens:Tandproblem.

Lever och gallvägar
Mindre vanliga: Förhöjda leverenzymer, ureteral spasm
Ingen känd frekvens: Cholestasis, gallkolik.

Hud och subkutan vävnad
Mycket vanliga: Pruritus.
Vanliga: Utslag, hyperhidros.
Mindre vanliga: Torr hud.
Sällsynta: Urtikaria.

Njurar och urinvägar
Mindre vanliga: Urinretention.

Reproduktionsorgan och bröstkörtel
Mindre vanliga: Erektil dysfunktion, hypogonadism.
Ingen känd frekvens: Amenorré.

Endokrina systemet
Mindre vanliga: Ökad ADH-frisättning

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället
Vanliga: Asteni, fatigue.
Mindre vanliga: Frossa, abstinenssyndrom, olustkänsla, ödem, perifert ödem, läkemedelstolerans, törst.

Ingen känd frekvens: Neonatalt abstinenssyndrom.

Läkemedelsberoende
Upprepad användning av OxyNorm kan leda till läkemedelsberoende, även vid terapeutiska doser. Risken för läkemedelsberoende kan variera beroende på patientens individuella riskfaktorer, dosering och opioidbehandlingens längd (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Pediatrisk population
Frekvens, typ och svårighetsgrad av biverkningar hos ungdomar (i åldern 12 till 18 år) verkar likna de samma som hos vuxna (se avsnitt Farmakodynamik).

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdosering

Symtom vid överdosering
Akut överdosering med oxikodon kan yttra sig i knappnålsstora pupiller, andningsdepression, dåsighet som utvecklas till dvala eller koma, slapphet i skelettmuskulaturen, bradykardi och hypotoni,

lungödem och död kan inträffa i allvarliga fall. Toxisk leukoencefalopati har observerats vid överdosering av oxikodon.

Behandling av överdosering
Om befogat ventrikeltömning, kol, laxantia.

Det viktigaste är att se till att luftvägarna är öppna och att sätta in assisterad eller kontrollerad ventilation. Bibehåll och underlätta andning och cirkulation.

I allvarliga fall bör man överväga att ge 0,8 mg naloxon intravenöst . Upprepa med 2-3 minuters intervall vid behov eller genom infusion med 2 mg i 500 ml isotonisk saltlösning eller 5% glukos (0,004 mg/ml).

Infusionen bör fortgå i en takt som motsvarar tidigare bolusdos samt i enlighet med patientens svar. Eftersom naloxon har relativt kortvarig verkan måste patienten noga övervakas till dess spontanandningen har kommit igång på ett tillförlitligt sätt. Monitorering i ytterligare 24-48 timmar rekommenderas vid risk för återkommande symtom.

För mindre allvarliga fall av överdosering ska 0,2 mg naloxon ges intravenöst och vid behov följas upp med kompletterande injektion er med 0,1 mg varannan minut.

Naloxon bör inte ges om det inte föreligger kliniskt signifikant andnings- eller cirkulationsdepression till följd av oxikodonöverdosering.

Naloxon bör ges med försiktighet till personer som man vet eller misstänker är beroende av oxikodon. Plötslig eller fullständig reversering av opioideffekterna kan i sådana fall påskynda smärtan samt akut abstinenssyndrom.

Toxicitet
Letal dos för vuxna (utan toleransutveckling) anges till cirka 60-100 mg peroralt. Skopolamin, hypnotika och alkohol potentierar toxiska effekter.

Farmakodynamik

Oxikodon är ett opioidanalgetikum med kraftig analgetisk effekt. Oxikodon är en ren opioidagonist utan någon antagonistverkan. Dess viktigaste verkan förefaller försiggå genom myopioidreceptorerna men affinitet för delta- eller kappaopioidreceptorer har också påvisats. Dess verkan påminner om morfin. Oralt oxikodon är ekvipotent med oralt morfin i förhållandet 1:2. Den analgetiska effekten beror dels på en förändrad smärtupplevelse och dels på en höjning av smärttröskeln. Verkningsmekanismen innefattar CNS -opioidreceptorer för kroppsegna föreningar med opioidliknande aktivitet. Oxikodon utövar sin analgetiska effekt på olika nivåer inom CNS.

Till oxikodons centralnervösa effekter hör även andningsdepression , psykiska symtom, illamående och kräkning, mios, frisättning av antidiuretiskt hormon samt anxiolytisk, hostdämpande och sedativ verkan.

Den andningsdepressiva effekten av oxikodon beror på en hämning av koldioxidens stimulerande verkan på respirationscentrum i

förlängda märgen. Denna effekt kan leda till andningsinsufficiens hos patienter med nedsatt ventilationsförmåga till följd av lungsjukdom eller påverkan av andra farmaka.

Efter encefalit kan oxikodons effekter vara förstärkta. Intoxikation med oxikodon kräver andningsunderstödjande behandling och tillförsel av antidot.

Bland psykiska symtom förekommer eufori, men också nedstämdhet liksom sömn-, koncen-trations- och minnesstörningar.

Genom stimulering av dopaminreceptorer i ”triggerzonen” i förlängda märgen kan illamående och kräkningar förekomma. Den ökade frisättningen av antidiuretiskt hormon bidrar till minskade urinvolymer vid oxikodonbehandling. Oxikodon ökar tonus i den glatta muskulaturen i mag-tarmkanalen. Detta leder till obstipation genom förlångsammad passage av födan genom mag-tarmkanalen. Vidare ökar trycket i gall- och urinvägar, varför oxikodon är mindre lämpligt vid gallvägs- eller uretärspasm.

Oxikodon har beroendeframkallande egenskaper och tolerans kan utvecklas mot oxikodon-effekterna.

Endokrina systemet
Se avsnitt Varningar och försiktighet.

Magtarmkanalen
Opioider kan inducera spasm i Oddis sfinkter.

Övriga farmakologiska effekter

In vitro- och djurförsök visar att naturliga opioider som t.ex. morfin har olika inverkan på delar av immunsystemet. Den kliniska betydelsen av dessa resultat har inte kunnat påvisas. Det är inte känt huruvida oxikodon som är en halvsyntetisk opioid har en immunologisk effekt som påminner om morfin.

Pediatrisk population
Sammantaget visar säkerhetsdata som erhållits med oxikodon i kliniska, farmakodynamiska och farmakokinetiska studier att oxikodon i allmänhet tolereras väl hos pediatriska patienter med biverkningar som huvudsakligen påverkar mag-tarmsystemet och nervsystemet. Biverkningarna överensstämde med den kända säkerhetsprofilen för oxikodon och andra jämförbara starka opioid er (se avsnitt Biverkningar Biverkningar).
Det finns inga data från kliniska prövningar om långtidsanvändning hos barn i åldern 12 till 18 år.

Farmakokinetik

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

Absorption
Farmakokinetiska studier med friska försökspersoner visade en fullständig biotillgänglighet av oxikodon från OxyNorm injektionsvätska när det gavs intravenöst och subkutant både som en enkel bolusdos och som kontinuerlig infusion över 8 timmar.

Distribution

Maximal plasmakoncentration uppnås efter 0,5 timme efter en subkutan injektion. Ca 45% binds till plasmaprotein och distributionsvolymen vid steady state är 2,6 l/kg.

Metabolism
Oxikodon metaboliseras i levern via CYP3A4 och CYP2D6 till noroxikodon, oxymorfon och noroxymorfon som därefter glukuronideras. Metaboliternas analgetiska verkan anses inte vara kliniskt betydelsefull.

Eliminering
Clearance är 0,8 l/min och halveringstiden är ca 3 timmar.

I urinen utsöndras 45 ± 21% som N-demetylerade metaboliter (bl.a. noroxikodon och noroxymorfon) och 11 ± 6 % av dosen som O-demetylerade metaboliter (bl.a. oxymorfon).

Särskilda patientpopulationer
Oxikodonets plasmakoncentrationer påverkas endast nominellt av ålder och är 15 % högre hos äldre jämfört med yngre patienter.

Kvinnliga patienter har i genomsnitt upp till 25 % högre oxikodonplasmakoncentrationer än män med kroppsvikten som utgångspunkt.

Patienter med lindrigt, måttligt till allvarligt nedsatt leverfunktion uppvisade en ökning av plasmakoncentrationer på 1,2-, 2,0- respektive 1,9-faldigt jämfört med patienter med normal leverfunktion. AUC-värden ökade i genomsnitt med 1,4-, 3,2- respektive 3,2-faldigt jämfört med patienter med normal leverfunktion. Eliminationshalveringstiden för oxikodon ökade med

1,1-, 1,8- respektive 1,8-faldigt jämfört med patienter med normal leverfunktion.

Patienter med lindrigt, måttligt och allvarligt nedsatt njurfunktion uppvisar en ökning av plasmakoncentrationer på 1,1-, 1,4- respektive 1,7-faldigt jämfört med patienter med normal njurfunktion. AUC-värden ökade i genomsnitt med 1,5-, 1,7- respektive 2,3-faldigt jämfört med patienter med normal njurfunktion. Eliminationshalveringstiden för oxikodon ökade med endast 1,5-, 1,2- respektive 1,4-faldigt jämfört med patienter med normal njurfunktion.

Prekliniska uppgifter

Teratogenicitet
Oxikodon var inte teratogent ens vid maternella toxiska doser hos råtta och kanin. Oxikodon påverkade inte fertilitet eller reproduktion, eller hade någon negativ påverkan på långsiktig utveckling hos ungar (F1-generation) till råttor som behandlats med oxikodon under sen dräktighet och laktation. Vidare hade inte oxikodon några utvecklingseffekter på ungar till F1-generationens honor.

Karcinogenicitet
Långtidsstudier angående karcinogenicitet har inte genomförts.

Mutagenicitet
Liksom andra opioider var oxikodon genotoxisk i vissa *in vitro* analyser (t.ex. muslymfomtest). Ingen genotoxicitet observerades i bakteriellt mutagenicitetstest eller i mikrokärnanalys på mus *in vivo* vid doser upp till toxisk nivå.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

1 ml innehåller 10 mg oxikodonhydroklorid motsvarande 9 mg oxikodon.

Förteckning över hjälpämnen

Citronsyramonohydrat
Natriumcitrat
Natriumklorid
Saltsyra (pH-justerare)
Natriumhydroxid (pH-justerare)
Vatten för injektionsvätskor

Blandbarhet

Den parenterala oxikodonberedningen OxyNorm är berett vid ett surt pH och är sannolikt inkompatibel med alkaliska pH-beredning ar såsom fluorouracil (5-FU) som kan leda till fällning.

OxyNorm injektionsvätska kan ej blandas med cyklizin i högre koncentrationer än 3 mg/ml eller i kombination med spädning med 9 mg/ml natriumklorid pga. kemisk inkompatibilitet. Vatten för injektionsvätskor rekommenderas som diluent när cyklizin och oxikodon ska ges samtidigt, antingen intravenöst eller subkutant som infusion.

Proklorperazin får ej blandas med OxyNorm injektionsvätska pga kemisk inkompatibilitet.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

5 år.

Injektionen ska ges direkt efter det att ampullen öppnats. Efter öppnandet ska eventuellt överbliven del kasseras. Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats vid användning under 24 timmar vid rumstemperatur (vid högst 25 ºC).

Ur en mikrobiologisk synvinkel, ska produkten används omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstiden och förvaringsvillkoren före administrering användarens ansvar och bör normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 till 8°C, om inte beredning/spädning (etc.) genomförts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar före öppnande av förpackning.

Särskilda anvisningar för destruktion

För intravenös användning ska OxyNorm injektionsvätska, lösning spädas till en koncentration på 1 mg/ml oxikodonhydroklorid. Följande lösningar för infusion/injektion kan användas för spädning: 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid, 50 mg/ml (5 %) glukos eller vatten för injektionsvätskor.

För subkutan användning kan OxyNorm injektionsvätska, lösning spädas med följande lösningar för infusion/injektion: 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid, 50 mg/ml (5 %) glukos eller vatten för injektionsvätskor.

OxyNorm injektionsvätska, outspädd eller utspädd till 1 mg/ml med 9 mg/ml natriumklorid, 5% glukos eller vatten för injektionsvätskor,

är fysikaliskt och kemiskt stabil i upp till 24 timmar i rumstemperatur (vid högst 25oC) vid kontakt med polypropen- eller polykarbonatsprutor, polyeten- eller PVC-slangar och PVC- eller EVA-infusionspåsar.

Rekommenderat lösningsmedel för spädning när cyklizin och oxikodon ska samadministreras, intravenöst eller subkutant som injektion, är vatten för injektionsvätskor.

Den parenterala oxikodonberedningen OxyNorm är kompatibel med vissa parenterala beredningar som innehåller hyoscin-butylbromid, hyoscin-hydrobromid, dexametason-natriumfosfat, haloperidol, midazolam-hydroklorid, metoklopramid-hydroklorid och levomepromazin-hydroklorid.

Det rekommenderas att den parenterala oxikodonberedningen OxyNorm inte administreras i kombination med andra parenterala beredningar om det inte finns kompatibilitetsuppgifter som stödjer kombinationen.

Produkten ska hanteras och spädas på ett sådant sätt att dess sterilitet ej äventyras.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Injektionsvätska, lösning.

OxyNorm 10 mg/ml injektionsvätska är en klar, färglös lösning med pH-värde 5.

Förpackningsinformation

Injektionsvätska, lösning 10 mg/ml en klar, färglös lösning

5 x 1 milliliter ampull, 135:61, F

5 x 2 milliliter ampull, 163:05, F

4 x 20 milliliter ampull, 845:32, F