

1. LEGEMIDLETS NAVN

Oxycodone Orifarm 1 mg/ml mikstur, oppløsning
Oxycodone Orifarm 10 mg/ml mikstur, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Oxycodone Orifarm 1 mg/ml mikstur, oppløsning

1 ml mikstur, oppløsning inneholder 1 mg oksykodonhydroklorid tilsvarende 0,9 mg oksykodon.

Hjelpestoff med kjent effekt:

1 ml mikstur, oppløsning inneholder 1 mg natriumbenzoat (E 211).

Oxycodone Orifarm 10 mg/ml mikstur, oppløsning

1 ml mikstur, oppløsning inneholder 10 mg oksykodonhydroklorid tilsvarende 9 mg oksykodon.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

1 ml mikstur, oppløsning inneholder 1 mg natriumbenzoat (E 211).

1 ml mikstur, oppløsning inneholder 0,3 mg paraoransje (E 110).

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Mikstur, oppløsning.

Oxycodone Orifarm 1 mg/ml mikstur, oppløsning er en klar, fargeløs til gulaktig oppløsning.
Oxycodone Orifarm 10 mg/ml mikstur, oppløsning er en klar, oransjefarget oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Sterke smerter, som kun kan behandles tilstrekkelig med opioidanalgetika. Oxycodone Orifarm er indisert til voksne og ungdom (12 år og eldre).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Dosen avhenger av intensiteten av smertene og av pasientens individuelle respons på behandlingen. Følgende generelle doseringsanbefalinger gjelder:

Voksne og ungdom (≥ 12 år)

Dosetitrering og justering

Vanlig startdose for pasienter som ikke tidligere har fått opioider er 5 mg hver 6. time, men høyere startdose kan være nødvendig avhengig av pasientens behov for smertelindring. Målet er en pasientspesifikk dosering som gir tilstrekkelig smertelindring med akseptable bivirkninger. Doseringsintervallet kan derfor forkortes til 4 timer hvis nødvendig. Oxycodone Orifarm bør imidlertid ikke tas oftere enn 6 ganger daglig.

Enkelte pasienter som får oksykodon med modifisert frisetting etter en fast tidsplan kan trenge analgetika med umiddelbar frisetting som akuttmedisin («rescue medication») for håndtering av gjennombruddsmerter. Oxycodone Orifarm er egnet til behandling av gjennombruddsmerter.

Enkeltdoser av akuttmedisin bør tilpasses med utgangspunkt i pasientens individuelle behov. Generelt er 1/8 til 1/6 av den daglige dosen oksykodon med modifisert frisetting formålstjenlig.

Pasienter som allerede får opioider kan starte behandlingen med høyere dose, tatt i betraktning deres erfaring med tidligere opioidbehandling.

10-13 mg oral oksykodonhydroklorid tilsvarer ca. 20 mg oral morfinsulfat.

På grunn av individuelle forskjeller i sensitivitet overfor forskjellige opioider er det anbefalt at pasientene starter forsiktig med oksykodonhydroklorid etter overgang fra andre opioider, med 50-75 % av kalkulert oksykodonhydrokloriddose.

Generelt bør pasienter titreres individuelt inntil smertelindring oppnås, forutsatt at bivirkninger kan håndteres tilfredsstillende.

Behandlingsmål og seponering

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

Ved overgang mellom oral og parenteral oksykodon

Dosen bør baseres på følgende forhold: 2 mg oral oksykodon tilsvarer 1 mg parenteral oksykodon. Det må påpekes at dette er en veiledning for nødvendig dosering. Individuell variasjon mellom pasientene krever at dosen titreres nøye til passende dose hos den enkelte pasient.

Behandlingsvarighet

Oksykodon skal ikke brukes lengre enn nødvendig.

Spesielle populasjoner

Risikopasienter, for eksempel pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon, lav kroppsvekt eller langsom metabolisme av legemidler bør initielt få halvparten av anbefalt dose for voksne, dersom de ikke tidligere har fått opioider.

Dosetitrering bør utføres i henhold til den individuelle, kliniske situasjonen.

Eldre pasienter

Laveste dose for å oppnå smertekontroll skal administreres ved hjelp av nøye titrering.

Pediatrisk populasjon

Oksykodonhydroklorid mikstur, oppløsning anbefales ikke til barn under 12 år.

Pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Initiering av dosering skal følge en konservativ tilnærming hos disse pasientene. Anbefalt startdose hos voksne skal reduseres med 50 % (f.eks. en total daglig oral dose på 10 mg hos pasienter som ikke tidligere har fått opioider) og for hver pasient skal det, i forhold til pasientens kliniske situasjon, titreres til oppnådd smertekontroll.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

Oxycodone Orifarm bør tas hver 4-6 time etter en fast doseringsplan.

Den orale oppløsningen kan tas med eller utenom måltider.
Oxycodone Orifarm bør ikke tas sammen med alkoholholdige drikkevarer.

Oxycodone Orifarm 1 mg/ml mikstur, oppløsning leveres med sprøyteadapter og en 5 ml oralsprøyte med 0,25 ml gradering. Hvert 0,25 ml graderingsmerke på sprøyten tilsvarer 0,25 mg oksykodonhydroklorid.

Oxycodone Orifarm 10 mg/ml mikstur, oppløsning leveres med sprøyteadapter og en 2 ml oralsprøyte med 0,1 ml gradering. Hvert 0,1 ml graderingsmerke på sprøyten tilsvarer 1,0 mg oksykodonhydroklorid.

4.3 Kontraindikasjoner

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

Enhver situasjon der opioider er kontraindisert:

- alvorlig respirasjonsdepresjon med hypoksi og/eller hyperkapni,
- alvorlig kronisk obstruktiv lungesykdom,
- alvorlig bronkial astma,
- cor pulmonale,
- forhøyede nivåer av karbondioksid i blodet,
- paralytisk ileus,
- akutte buksmerter, forsinket tømming av magen.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Den største risikoen med for høy dose opioid er respirasjonsdepresjon. Den respirasjonsdepressive effekten av oksykodon kan føre til økt karbondioksidkonsentrasjon i blodet, og derav også i cerebrospinalvæsken. Det skal utvises forsiktighet når oksykodon gis til eldre svekkede pasienter, pasienter med alvorlig nedsatt lungefunksjon, nedsatt lever- eller nyrefunksjon, pasienter med myksødem, hypotyreoidisme, Addisons sykdom (binyreinsuffisiens), forgiftningspsykose, prostatahypertrofi, binyrebarkinsuffisiens, alkoholisme, kjent opioidavhengighet, delirium tremens, pankreatitt, inflammatorisk tarmsykdom, sykdom på gallegangen, galle- eller ureterkolikk, hypotensjon, hypovolemi, hodeskade (pga. risiko for økt intrakranielt trykk), forstyrrelser av sirkulatorisk regulering, epilepsi eller krampetendenser og pasienter som tar MAO-hemmere.

Opioider kan forårsake søvnrelaterte respirasjonsforstyrrelser, inkludert sentral søvnapné (CSA) og søvnrelatert hypoksemi. Bruk av opioider kan øke risikoen for CSA på en doseavhengig måte hos enkelte pasienter. Opioider kan også føre til forverring av eksisterende søvnapné (se pkt. 4.8). Hos pasienter med CSA skal det vurderes å redusere den totale dosen av opioider.

Som for alle opioidpreparater, skal legemidler med oksykodon brukes med forsiktighet etter abdominalkirurgi, da opioider er kjent for å hemme tarmmotilitet. De skal ikke brukes før legen er sikker på at tarmfunksjonen er normal.

Opioider, som oksykodonhydroklorid, kan påvirke hypotalamus-hypofyse-binyre-eller -gonadeaksene. Enkelte endringer som kan observeres er økning i serumprolaktin og reduksjon i plasmakortisol og testosteron. Kliniske symptomer kan oppstå som følge av disse hormonendringene.

Toleranse og avhengighet

Pasienten kan utvikle toleranse overfor legemidlet ved langvarig bruk, og jevnlig trenge en økning i dosen for å vedlikeholde smertekontroll. Krysstoleranse til andre opioider eksisterer. Langvarig bruk av Oxycodone Orifarm kan føre til fysisk avhengighet, og et abstinenssyndrom kan oppstå ved plutselig opphør av behandling. Når pasienten ikke trenger behandling med oksykodon lenger, anbefales det å gradvis redusere dosen for å forebygge abstinenssymptomer. Abstinenssymptomer kan være gjesping, mydriasis, tåreflom, rhinoré, tremor, hyperhidrose, angst, agitasjon, kramper og insomni.

Hyperalgesi som ikke responderer på en ytterligere doseøkning av oksykodon kan oppstå i svært sjeldne tilfeller, spesielt ved høye doser. Det kan være behov for en dosereduksjon av oksykodon eller et bytte til et annet opioid.

Problematisk opioidbruk (misbruk og avhengighet)

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

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

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

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

Misbruk av orale legemiddelformer ved parenteral administrering kan føre til en potensiell livstruende dose av oksykodonhydroklorid (se pkt. 4.9).

Søvnrelaterte respirasjonsforstyrrelser

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

Kirurgiske prosedyrer

Spesiell forsiktighet skal utvises når oksykodon brukes hos pasienter som gjennomgår tarmkirurgi. Opioider skal bare gis postoperativt når tarmfunksjonen er gjenopprettet.

Oxycodone Orifarm skal brukes med forsiktighet preoperativt og i løpet av de første 12-24 timene postoperativt.

Pediatrisk populasjon

Oxycodonehydroklorid har ikke blitt undersøkt hos barn og ungdom under 12 år. Sikkerhet og effekt av oppløsningen har ikke blitt vist og bruk hos barn og ungdom under 12 år anbefales derfor ikke.

Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon

Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon bør overvåkes nøye.

Sykdommer i lever og galleveier

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

Risiko ved samtidig bruk av sedativa som benzodiazepiner eller lignende legemidler Samtidig bruk av Oxycodone Orifarm og sedativa, som benzodiazepiner eller lignende legemidler, kan medføre

sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og dødsfall. Derfor bør samtidig forskrivning av sedativa være forbeholdt pasienter der andre behandlingsalternativer ikke er mulig. Dersom Oxycodone Orifarm blir forskrevet samtidig med sedativa, bør laveste effektive dose og kortest mulig behandlingstid benyttes.

Pasienter skal overvåkes nøye for tegn og symptomer på respirasjonsdepresjon og sedasjon. I den forbindelse anbefales det sterkt å gjøre pasienter og omsorgspersoner oppmerksom på disse symptomene (se pkt. 4.5).

Alkohol

Samtidig bruk av alkohol og Oxycodone Orifarm kan øke bivirkningene av oksykodon. Samtidig bruk bør unngås.

Oxycodone Orifarm mikstur, oppløsning inneholder 1 mg natriumbenzoat i hver ml. Benzoatsalt kan føre til økt hyppighet av gulsott (gulfarging av hud og øyne) hos nyfødte babyer (opptil 4 ukers alder).

Oxycodone Orifarm mikstur, oppløsning inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver ml, og er så godt som "natriumfritt".

Oxycodone Orifarm 10 mg/ml mikstur, oppløsning inneholder paraoransje (E 110) som kan forårsake allergiske reaksjoner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det kan oppstå en forsterket hemmende effekt på sentralnervesystemet ved samtidig behandling med legemidler som påvirker CNS, slik som andre opioider, sedativa, hypnotika, antidepressiver, antipsykotika, anestetika, muskelavslappende midler, antihistaminer og antiemetika.

MAO-hemmere er kjent for å interagere med opioidanalgetika. MAO-hemmere forårsaker CNS-eksitasjon eller hemming forbundet med hypertensive eller hypotensive kriser (se pkt. 4.4).

Oksykodon bør brukes med forsiktighet hos pasienter som får MAO-hemmere eller som har fått MAO-hemmere i løpet av de siste to ukene (se pkt. 4.4).

Effekten av andre relevante isoenzym-hemmere på metabolisme av oksykodon er ikke kjent. Potensielle interaksjoner bør tas i betraktning. Den potensielle effekten av oksykodon på cytokrom P450-enzym er ikke undersøkt *in vitro* eller *in vivo*.

Antikolinergika (f.eks. antipsykotika, antihistaminer, antiemetika, antiparkinsonmidler) kan forsterke de antikolinerge bivirkningene av oksykodon (slik som forstoppelse, munntørrethet eller sykelig trang til vannlating).

Samtidig bruk av opioider med sedativa, som benzodiazepiner eller lignende legemidler, øker risikoen for sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og dødsfall på grunn av additiv CNS-hemmende effekt. Dose og varighet ved samtidig bruk bør begrenses (se pkt. 4.4).

Samtidig bruk av oksykodon og serotonerge legemidler, slik som en selektiv serotoninreopptakshemmer (SSRI) eller en serotonin- og noradrenalinreopptakshemmer (SNRI), kan forårsake serotoninintoksitasitet. Symptomene på serotoninintoksitasitet kan inkludere endringer i mental status (f.eks. agitasjon, hallusinasjoner, koma), autonome forstyrrelser (f.eks. takykardi, ustabil blodtrykk, hypertermi), nevromuskulære avvik (f.eks. hyperrefleksi, koordinasjonsproblemer, stivhet) og/eller gastrointestinale symptomer (f.eks. kvalme, oppkast, diaré). Oksykodon skal brukes med forsiktighet, og det kan være nødvendig med dosereduksjon hos pasienter som bruker disse legemidlene.

Alkohol kan forsterke de farmakodynamiske effektene av oksykodon. Samtidig bruk bør unngås. Alkohol kan forsterke bivirkningene av oksykodon, spesielt respirasjonsdepresjon.

Oksykodon metaboliseres hovedsakelig via CYP3A4, med bidrag fra CYP2D6. Aktiviteten av disse metaboliseringsveiene kan hemmes eller induseres av forskjellige legemidler gitt samtidig eller av matinntak. CYP3A4-hemmere, slik som makrolidantibiotika (f.eks. klaritromycin, erytromycin og telitromycin), soppmidler av azoltypen (f.eks. ketokonazol, vorikonazol, itraconazol og posakonazol), proteasehemmere (f.eks. boceprevir, ritonavir, indinavir, nelfinavir og sakviniavir), cimetidin og grapefruktjuice kan forårsake reduksjon i clearance av oksykodon og en økning av plasmakonsentrasjonen av oksykodon. Derfor kan det være nødvendig å justere oksykodondosen tilsvarende.

Noen spesifikke eksempler er gitt nedenfor:

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

CYP3A4-induserere, slik som rifampicin, karbamazepin, fenytoin og Johannesurt, kan indusere metabolisme og øke clearance av oksykodon, som kan føre til en reduksjon i plasmakonsentrasjonen av oksykodon. Det kan være nødvendig å justere oksykodondosen tilsvarende.

Noen spesifikke eksempler er gitt nedenfor:

- Johannesurt, en CYP3A4-induser, 300 mg gitt tre ganger daglig i femten dager, reduserte AUC av oral oksykodon. AUC var gjennomsnittlig 50 % lavere (variasjonsbredde 37-57 %).
- Rifampicin, en CYP3A4-induser, 600 mg gitt én gang daglig i syv dager, reduserte AUC av oral oksykodon. AUC var gjennomsnittlig 86 % lavere.

Legemidler som hemmer aktiviteten av CYP2D6, slik som paroksetin og kinidin, kan redusere clearance av oksykodon, som kan føre til en økning i plasmakonsentrasjon av oksykodon.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Bruk av dette legemidlet skal om mulig unngås, hos pasienter som er gravide eller ammer.

Graviditet

Det er begrensede data på bruk av oksykodon hos gravide kvinner. Oksykodon passerer placenta. Spedbarn som er født av mødre som er behandlet med opioider i løpet av de siste 3-4 ukene før fødsel, skal overvåkes mht. respirasjonsdepresjon. Abstinenssymptomer kan observeres hos nyfødte av mødre som får behandling med oksykodon. Dyrestudier med oksykodon har ikke vist teratogene eller embryotoksiske effekter. Oksykodon bør kun brukes under graviditet dersom fordelene oppveier mulig risiko for fosteret eller det nyfødte barnet.

Amming

Oksykodon kan skilles ut i morsmelk og kan forårsake respirasjonsdepresjon hos nyfødte. Oksykodon skal derfor ikke brukes hos kvinner som ammer.

Fertilitet

Dyrestudier indikerer ikke at oksykodon påvirker fertiliteten (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Oxycodone Orifarm kan nedsette evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Oksykodon kan nedsette årvåkenheten og reaksjonsevnen i en slik grad at evnen til å kjøre bil og bruke maskiner påvirkes eller opphører helt.

Ved stabil behandling er et generelt forbud mot å kjøre bil ikke nødvendig. Behandlende lege skal vurdere situasjonen i hvert enkelt tilfelle.

4.8 Bivirkninger

Oksykodon kan forårsake respirasjonsdepresjon, miose, bronkiale spasmer og kramper i den glatte muskulaturen og kan undertrykke hosterefleksen.

Bivirkninger som anses å være mulig relatert til behandlingen er listet opp under, i henhold til organklasser og absolutt frekvens. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Forstyrrelser i immunsystemet Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$) Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)	Overfølsomhet Anafylaktisk reaksjon, anafylaktoid reaksjon
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)	Redusert appetitt Dehydrering
Psykiatriske lidelser Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$) Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)	Angst, forvirring, depresjon, insomni, nervøsitet, unormale tanker Agitasjon, affektlabilitet, redusert libido, euforisk humør, hallusinasjoner, legemiddelavhengighet (se pkt. 4.4) Aggresjon
Nevrologiske sykdommer Svært vanlige ($\geq 1/10$) Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$) Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)	Somnolens, svimmelhet, hodepine Tremor, letargi Amnesi, krampeanfallet, hypertensjon, hypoestesi, ufrivillig muskelkontraksjon, taleforstyrrelser, synkope, parestesi, dysgeusi Hyperalgesi, søvnapné
Øyesykdommer Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)	Synssvekkelse, miose
Sykdommer i øre og labyrint Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)	Vertigo
Hjertesykdommer Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)	Palpitasjoner (i forbindelse med abstinenssyndrom)

Karsykdommer Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$) Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)	Vasodilatasjon Hypotensjon, ortostatisk hypotensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$) Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)	Dyspné Respirasjonsdepresjon Sentralt søvnapné syndrom
Gastrointestinale sykdommer Svært vanlige ($\geq 1/10$) Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$) Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)	Forstoppelse, kvalme, oppkast Munntørrehet, abdominalsmerter, diaré, dyspepsi Dysfagi, flatulens, sure oppstøt, ileus Karies
Sykdommer i lever og galleveier Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$) Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)	Økte leverenzymmer Kolestase, galleveiskolikk, dysfunksjon i Oddis sfinkter
Hud- og underhudssykdommer Svært vanlige ($\geq 1/10$) Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$) Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)	Kløe Utslett, hyperhidrose Tørr hud Urticaria
Sykdommer i nyre og urinveier Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)	Urinretensjon
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$) Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)	Erekttil dysfunksjon Amenoré
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$) Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)	Asteni, fatigue Frysninger, generell sykdomsfølelse, ødem, perifert ødem, abstinenssyndrom, legemiddeltoleranse, tørste Neonatalt legemiddelabstinenssyndrom

Legemiddelavhengighet

Gjentatt bruk av Oxycodone Orifarm kan føre til legemiddelavhengighet, også ved terapeutiske doser. Risikoen for legemiddelavhengighet kan variere avhengig av pasientens individuelle risikofaktorer,

dosering og opioidbehandlingens varighet (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Akutt overdose med oksykodon kan inntre i form av respirasjonsdepresjon, somnolens som utvikles til stupor eller koma, hypotoni, miøse, bradykardi, hypotensjon, sirkulatorisk kollaps, ikke-kardiogent lungeødem og død.

Det viktigste er å sikre åpne luftveier. Rene opioidantagonister slik som nalokson, er spesifikke antidot mot symptomer på opioidoverdose. Annen støttebehandling bør benyttes ved behov.

I tilfeller av overdose kan det være indisert å gi en opioidantagonist (f.eks. 0,4-2 mg intravenøs nalokson). Administrasjon av en enkeltdose må gjentas med intervaller på 2 til 3 minutter, avhengig av den kliniske situasjonen. Intravenøs infusjon av 2 mg nalokson i 500 ml isotont saltvann eller 5 % dekstroseløsning (tilsvarende 0,004 mg nalokson/ml) kan være aktuelt. Infusjonshastigheten bør justeres i henhold til de tidligere bolusinjeksjonene og pasientens respons.

Tid før effekt oppnås av intravenøs nalokson er 1–2 minutter. Når det administreres subkutan eller intramuskulært, tar det 2–5 minutter før det oppnås effekt. Virketiden avhenger av dose og administrasjonsvei, og er lengre når den administreres intramuskulært enn når den administreres intravenøst. Hos voksne er halveringstiden i plasma til nalokson 60–90 minutter.

Da nalokson har relativt kort virketid må pasienten overvåkes nøye i forhold til at spontan respirasjon er kommet i gang på en pålitelig måte. Overvåking i ytterligere 24-48 timer anbefales ved risiko for tilbakefall av symptomer.

Ved mindre alvorlige tilfeller av overdosering gis pasienten 0,2 mg nalokson intravenøst, og etter behov etterfulgt av 0,1 mg hvert 2. minutt.

Nalokson bør ikke gis dersom det ikke foreligger klinisk signifikant respirasjonsdepresjon eller sirkulasjonshemming som følge av overdosering med oksykodon.

Nalokson bør gis med forsiktighet til personer med kjent eller mistenkt avhengighet av oksykodon. Plutselig eller fullstendig reversering av opioideffektene kan i slike tilfeller fremskynde smerter samt akutt abstinenssyndrom.

Tarmskylling kan vurderes. Det bør vurderes å gi aktivt kull (50 g til voksne, 10-15 g til barn) dersom større mengder er inntatt i løpet av 1 time, forutsatt at luftveiene beskyttes. Det er rimelig å anta at senere inntak av aktivt kull kan være til hjelp for depotformuleringer, men det er ikke noe som beviser dette.

For å øke tarmpassasjen kan det være nyttig med et passende laksantium (f.eks. polyetylenglykol (PEG) oppløsning).

Støttende tiltak (kunstig åndedrett, oksygentilførsel, administrasjon av vasopressorer og infusionsbehandling) skal, hvis nødvendig, benyttes i behandlingen av medfølgende sirkulatorisk sjokk. Ved hjerrestans eller hjerterytmier kan hjertemassasje eller defibrillering være indisert. I tillegg kan assistert ventilasjon samt opprettholdelse av væske og elektrolyttbalanse være nødvendig.

Toksisk leukoencefalopati har vært observert ved overdose av oksykodon.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: analgetika, opioider, opiumsalkaloider, ATC-kode: N02A A05

Oksykodon viser affinitet til kappa-, my- og deltaopioidreseptorer i hjernen og ryggmargen. Det virker på disse reseptorene som en opioidagonist uten en antagonistisk effekt. Den terapeutiske effekten er hovedsakelig analgetisk og sedativ.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Korrelasjon mellom dose og plasmakonsentrasjon av oksykodonhydroklorid, samt korrelasjon mellom konsentrasjon og visse forventede opioidvirkninger er påvist.

Absorpsjon

Biotilgjengeligheten etter oral administrasjon av oksykodon er 60-87 %. Gjennomsnittlig maksimal konsentrasjon var oppnådd innen ca 1,5 timer og virkningen varer i rundt 6 timer.

Distribusjon

Etter absorpsjon er virkestoffet fordelt i hele kroppen. Cirka 38 % er bundet til plasmaproteiner og distribusjonsvolumet ved "steady state" er 2,61 l/kg. Eliminasjonshalveringstid er 3,2-5,1 timer og plasmaclearance er 0,8 l/min.

Biotransformasjon

Oksykodon metaboliseres i tarmen og leveren via cytokrom P450-systemet til noroksykodon og oksymorfon samt flere glukuronidkonjugater. CYP3A og CYP2D6 er trolig involvert i dannelsen av henholdsvis noroksykodon og oksymorfon. Oksymorfon har en viss analgetisk aktivitet, men er tilstede i plasma i lave konsentrasjoner og anses ikke å bidra til oksykodons farmakologiske effekt.

Eliminasjon

Oksykodon og dets metabolitter utskilles via urin. Fekal utskillelse er ikke undersøkt.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Studier har vist at oksykodonhydroklorid ikke påvirket fertilitet eller tidlig embryoutvikling hos hann- og hunnrotter ved doser inntil 8 mg/kg kroppsvekt og gav ingen misdannelser hos rotter ved doser inntil 8 mg/kg eller hos kaniner ved doser på 125 mg/kg kroppsvekt. Da individuelle fostre ble brukt i statistisk evaluering av kaniner, ble det imidlertid observert en doserelatert økning i utviklingsavvik (økt forekomst av 27 presakrale ryggvirvler, ekstra par ribben). Når disse parameterne ble statistisk vurdert med hensyn til kull, var kun forekomsten av 27 presakrale ryggvirvler økt og kun i 125 mg/kg gruppen, et dosenivå som gav alvorlige farmakotoksiske effekter i de drektige dyrene. I en studie av pre- og postnatal utvikling hos rotter var F1 kroppsvekt lavere ved 6 mg/kg/d sammenlignet med kroppsvekt i kontrollgruppen ved doser som reduserte mordyrets vekt og fødeinntak (NOAEL 2 mg/kg kroppsvekt). Det var ingen effekter verken på fysiske, reflektoriske eller sensoriske utviklingsparametere eller på atferds- eller reproduksjonsindikatorer. Langtidsstudier av karsinogenitet er ikke gjennomført.

Oksykodon viser et klastogent potensiale *in vitro*. Det er imidlertid ikke sett tilsvarende effekter *in vivo*, selv ved toksiske doser. Resultatene indikerer at man med god sikkerhet kan utelukke mutagen risiko for mennesker ved terapeutiske konsentrasjoner av Oxycodone Orifarm.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

1 mg/ml: Natriumbenzoat (E 211)
Sakkarinnatrium (E 954)
Sitronsyremonohydrat (E 330)
Natriumsitratdihydrat (E 331)
Hypromellose 2910, E15 (E 464)
Saltsyre, konsentrert (E 507)
Vann

10 mg/ml: Natriumbenzoat (E 211)
Sakkarinnatrium (E 954)
Sitronsyremonohydrat (E 330)
Natriumsitratdihydrat (E 331)
Paraoransje (E 110)
Saltsyre, konsentrert (E 507)
Vann

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år.

1 mg/ml: Etter første åpning: 30 dager.
10 mg/ml: Etter første åpning: 60 dager.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

1 mg/ml: Gulbrun glassflaske forseglet med barnesikret plastskrukork med antituklebevis.
250 ml flaske med en sprøyteadapter og en 5 ml oralsprøyte med 0,25 ml gradering.

10 mg/ml: Gulbrun glassflaske forseglet med barnesikret plastskrukork med antituklebevis.
120 ml flaske med en sprøyteadapter og en 2 ml oralsprøyte med 0,1 ml gradering.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Orifarm Generics A/S
Energivej 15
5260 Odense S
Danmark
info@orifarm.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

1 mg/ml: 21-13877
10 mg/ml: 21-13878

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 28. februar 2022

10. OPPDATERINGSDATO

21.02.2025