

1. LEGEMIDLETS NAVN

Reltebon Depot 5 mg depottabletter
Reltebon Depot 10 mg depottabletter
Reltebon Depot 15 mg depottabletter
Reltebon Depot 20 mg depottabletter
Reltebon Depot 30 mg depottabletter
Reltebon Depot 40 mg depottabletter
Reltebon Depot 60 mg depottabletter
Reltebon Depot 80 mg depottabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Reltebon Depot 5 mg:

1 depottablett inneholder 5 mg oksykodonhydroklorid, tilsvarende 4,5 mg oksykodon.

Reltebon Depot 10 mg:

1 depottablett inneholder 10 mg oksykodonhydroklorid, tilsvarende 9 mg oksykodon.

Reltebon Depot 15 mg:

1 depottablett inneholder 15 mg oksykodonhydroklorid, tilsvarende 13,5 mg oksykodon.

Reltebon Depot 20 mg:

1 depottablett inneholder 20 mg oksykodonhydroklorid, tilsvarende 18 mg oksykodon.

Reltebon Depot 30 mg:

1 depottablett inneholder 30 mg oksykodonhydroklorid, tilsvarende 27 mg oksykodon.

Reltebon Depot 40 mg:

1 depottablett inneholder 40 mg oksykodonhydroklorid, tilsvarende 36 mg oksykodon.

Reltebon Depot 60 mg:

1 depottablett inneholder 60 mg oksykodonhydroklorid, tilsvarende 54 mg oksykodon.

Reltebon Depot 80 mg:

1 depottablett inneholder 80 mg oksykodonhydroklorid, tilsvarende 72 mg oksykodon.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Reltebon Depot 5 mg:

Hver depottablett inneholder 31,6 mg laktosemonohydrat.

Reltebon Depot 10 mg:

Hver depottablett inneholder 63,2 mg laktosemonohydrat.

Reltebon Depot 15 mg:

Hver depottablett inneholder 63,2 mg laktosemonohydrat.

Reltebon Depot 20 mg:

Hver depottablett inneholder 31,6 mg laktosemonohydrat.

Reltebon Depot 30 mg:

Hver depottablett inneholder 63,2 mg laktosemonohydrat.

Reltebon Depot 40 mg:

Hver depottablett inneholder 31,6 mg laktosemonohydrat.

Reltebon Depot 60 mg:

Hver depottablett inneholder 63,2 mg laktosemonohydrat.

Reltebon Depot 80 mg:

Hver depottablett inneholder 63,2 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Depottablett.

Reltebon Depot 5 mg:

Blå, runde, bikonvekse tabletter, 7 mm i diameter, merket med "OX 5" på den ene siden.

Reltebon Depot 10 mg:

Hvite, runde, bikonvekse tabletter, 9 mm i diameter, merket med "OX 10" på den ene siden.

Reltebon Depot 15 mg:

Grå, runde, bikonvekse tabletter, 9 mm i diameter, merket med "OX 15" på den ene siden.

Reltebon Depot 20 mg:

Rosa, runde, bikonvekse tabletter, 7 mm i diameter, merket med "OX 20" på den ene siden.

Reltebon Depot 30 mg:

Brune, runde, bikonvekse tabletter, 9 mm i diameter, merket med "OX 30" på den ene siden.

Reltebon Depot 40 mg:

Gule, runde, bikonvekse tabletter, 7 mm i diameter, merket med "OX 40" på den ene siden.

Reltebon Depot 60 mg:

Røde, runde, bikonvekse tabletter, 9 mm i diameter, merket med "OX 60" på den ene siden.

Reltebon Depot 80 mg:

Grønne, runde, bikonvekse tabletter, 9 mm i diameter, merket med "OX 80" på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Reltebon Depot er indisert hos voksne og ungdom (fra 12 år og eldre) til behandling av sterke smerter som kun kan kontrolleres tilstrekkelig med opioide analgetika.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Dosen avhenger av intensiteten av smertene og av pasientens individuelle respons på behandlingen. Riktig dosering for den enkelte pasient er den laveste dosen som i tilstrekkelig grad kontrollerer smertene med ingen eller tolererbare bivirkninger.

Følgende generelle doseringsanbefalinger gjelder:

Voksne og ungdom (fra 12 år og eldre)

Startdose

Vanlig startdose for pasienter som ikke tidligere har fått opioider, er 10 mg oksykodonhydroklorid gitt med 12 timers mellomrom. Noen pasienter kan med fordel få en startdose på 5 mg for å redusere forekomsten av bivirkninger.

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

Ved doser som ikke kan oppnås med disse styrkene, finnes tablettene i andre styrker.

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

Bytte fra morfin

Hos pasienter som får oral morfin før oksykodonbehandling, bør døgndosen baseres på følgende forhold: 10 mg oral oksykodon tilsvarer 20 mg oral morfin. Pga. variabilitet mellom pasientene må det titreres til riktig dose hos hver enkelt pasient. Ved oppstart kan det være tilrådelig å benytte en lavere dose enn den tilsvarende dosen.

Dosejustering

Noen pasienter som tar Reltebon Depot etter et fast skjema, trenger raskt innsettende akuttbehandling (rescue medication) for å kontrollere gjennombruddssmerter. Reltebon Depot er ikke indisert til behandling av akutte smerter og/eller gjennombruddssmerter. Enkeldose for akuttmedikasjon bør utgjøre 1/6 av den ekvivalanalgetiske daglige dosen av Reltebon Depot. Bruk av akuttmedikamenter mer enn 2 ganger daglig indikerer at det er nødvendig å øke dosen av Reltebon Depot. Dosen bør ikke justeres oftere enn hver eller annenhver dag inntil man har funnet en stabil dose som gis 2 ganger daglig.

Etter en doseøkning fra 10 mg til 20 mg hver 12. time bør dosejusteringene gjøres i trinn på ca. 1/3 av daglig dose. Målet er å gi en pasienttilpasset dosering som ved administrering 2 ganger daglig gir tilstrekkelig analgetisk effekt med akseptable bivirkninger og så lite akuttmedisinering som mulig, så lenge smertebehandling er nødvendig.

Lik fordeling (samme dose morgen og kveld) etter et fast skjema (hver 12. time) er passende for de fleste pasienter. For noen pasienter kan det være en fordel å fordele dosen ujevnt. Generelt bør laveste effektive analgetiske dose velges. Til behandling av ikke-maligne smerter er en daglig dose på 40 mg som regel tilstrekkelig, men høyere doser kan være nødvendig. Pasienter med kreftrelaterte smerter kan trenge doser på 80-120 mg, som i individuelle tilfeller kan økes opp til 400 mg. Dersom enda høyere doser er nødvendig, bør dosen bestemmes individuelt, der man avveier effekt mot toleranse og risiko for bivirkninger.

Behandlingsmål og seponering

Før oppstart av behandling med Reltebon Depot, 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 oksykodon, kan det være tilrådelig å trappe ned dosen gradvis for å forebygge abstinenssymptomer. Ved fravær av adekvat smertekontroll skal muligheten for hyperalgesi, toleranse og progresjon av underliggende sykdom vurderes (se pkt. 4.4).

Behandlingens varighet

Oksykodon skal ikke tas lenger enn nødvendig. Se pkt. 4.4 angående nødvendigheten av tett oppfølging med tanke på utvikling av avhengighet og misbruk.

Eldre pasienter

Dosejustering er vanligvis ikke nødvendig hos eldre uten klinisk manifestasjon av nedsatt lever- og/eller nyrefunksjon.

Nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Plasmakonsentrasjonen av oksykodon er høyere hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon enn hos pasienter med normal nyre- og leverfunksjon.

Man bør være forsiktig med startdosen hos slike pasienter. Den anbefalte startdosen for voksne bør reduseres med 50 % (for eksempel en samlet døgndose på 10 mg oralt hos pasienter som ikke tidligere har fått opioider), og hver pasient bør titreres til nødvendig smertekontroll avhengig av den aktuelle kliniske situasjon.

Andre risikopasienter

Risikopasienter, for eksempel pasienter med lav kroppsvekt eller langsom metabolisme av legemidler, bør i starten få halvparten av anbefalt dose dersom de ikke tidligere har fått opiat. Dosetitrering bør utføres i henhold til den individuelle, kliniske situasjonen.

Pediatrisk populasjon

Opioider skal kun brukes i behandling av sterke smerter hos barn etter nøye vurdering av nytte og risiko.

Barn under 12 år

Sikkerhet og effekt av oksykodon hos barn under 12 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Peroral bruk.

Reltebon Depot bør tas 2 ganger daglig etter et fast doseringsskjema.

Depottablettene kan tas med eller utenom måltider med en tilstrekkelig mengde væske. Reltebon Depot må svelges hele, ikke tygges.

Se pkt. 6.6 for instruksjoner om åpning av blisterpakninger med barnesikring.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp under pkt. 6.1
- Alvorlig respirasjonsdepresjon med hypoksi og / eller hyperkapni
- Alvorlig, kronisk obstruktiv lungesykdom
- Cor pulmonale
- Alvorlig bronkial astma
- Paralytisk ileus
- Akutte buksmerter, forsinket tømming av magen

Oksykodon må ikke brukes i noen som helst situasjon der opioider er kontraindisert.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Oksykodon skal administreres med forsiktighet og dosereduksjon kan være nødvendig hos pasienter med følgende tilstander:

- alvorlig nedsatt respirasjonsfunksjon
- søvnapné
- som tar benzodiazepiner eller andre CNS-dempende legemidler (inkludert alkohol; se under og pkt. 4.5)
- som tar monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere; se under og pkt. 4.5)
- tegn på problematisk opioidbruk (se under)
- toleranse og seponering (se under)
- som er svekket eller eldre

- hodeskade (på grunn av risiko for økt intrakranielt trykk)
- hypotensjon
- hypovolemi
- epileptisk sykdom eller predisposisjon for kramper
- pankreatitt
- obstruktiv og inflammatorisk tarmsykdom
- nedsatt leverfunksjon
- nedsatt nyrefunksjon
- myksødem
- hypotyreose
- Addison's sykdom (binyreinsuffisiens)
- prostatahypertrofi
- alkoholproblemer
- toksisk psykose
- delirium tremens
- forstoppelse
- sykdommer i galleveiene, galleveiskolikk eller urinlederkolikk.

Oksykodon skal seponeres umiddelbart ved oppstått eller mistenkt paralytisk ileus.

Respirasjonsdepresjon

Den største risikoen ved overdosering av opioider er respirasjonsdepresjon, og det forekommer oftest hos eldre eller svekkede pasienter.

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.

Risiko ved samtidig bruk av sedativa som benzodiazepiner eller lignende legemidler

Samtidig bruk av opioider, inkludert oksykodon, 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 oksykodon 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).

MAO-hemmere

Oksykodon skal gis med forsiktighet hos pasienter som bruker MAO-hemmere eller som har brukt MAO-hemmere i løpet av de siste to ukene (se pkt. 4.5).

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 Reltebon Depot 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 Reltebon Depot kan føre til overdose og/eller død. Risikoen for å utvikle problematisk opioidbruk er 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 Reltebon Depot 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.

Toleranse og seponering

Pasienten kan utvikle toleranse overfor legemidlet ved kronisk bruk og trenge gradvis høyere doser for å opprettholde smertekontroll. Langvarig bruk av oksykodon kan føre til fysisk avhengighet, og hvis behandlingen avbrytes plutselig, kan det oppstå seponeringssyndrom. Når en pasient ikke lenger trenger behandling med oksykodon, kan det være tilrådelig å gradvis trappe ned dosen for å unngå abstinenssymptomer. Abstinenssymptomer kan omfatte gjesping, mydriasis, tåreflom (lakrimasjon), rhinoré, tremor, hyperhidrose, angst, uro, kramper, søvnløshet og myalgi.

Sykdommer i lever og galleveier

Oksykodon 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.

Kroniske, ikke-maligne smerter

Opioider er ikke førstelinjebehandling ved kroniske, ikke-maligne smerter. De anbefales heller ikke som eneste behandling. Opioider skal brukes som en del av et omfattende behandlingsregime som involverer andre legemidler og behandlingsformer. Pasienter med kroniske, ikke-maligne smerter skal overvåkes for tegn på avhengighet eller stoffmisbruk.

Alkohol

Samtidig bruk av alkohol og oksykodon kan gi økte bivirkninger av oksykodon. Samtidig bruk skal unngås.

Misbruk ved parenteral injeksjon

Ved misbruk i form av parenteral injeksjon i en blodåre, kan hjelpestoffene i tablettene føre til lokal vevsnekrose, infeksjon, økt risiko for endokarditt, og potensielt dødelige hjerteklaffskader, granulom i lungene eller andre alvorlige og potensielt dødelige hendelser.

Potensielt dødelig dose av oksykodon

For å unngå at virkestoffet frigjøres for raskt, må depottablettene svelges hele og ikke deles, tygges eller knuses. Administrering av delte, tygde eller knuste oksykodon depottabletter fører til hurtig frigjøring og opptak av en potensielt dødelig dose oksykodon (se pkt. 4.9).

Hyperalgesi

Hyperalgesi som ikke responderer på ytterligere doseøkning av oksykodon, kan forekomme i svært sjeldne tilfeller, spesielt ved høye doser. Det kan være nødvendig å redusere oksykodondosen eller bytte til et annet opioid.

Kirurgiske prosedyrer

Oksykodon anbefales ikke til preoperativ bruk eller postoperativt de første 12-24 timene. Oppstartstidspunkt for postoperativ behandling med Reltebon Depot avhenger av en nøye nytte- og risikovurdering for den enkelte pasient, og av type og omfang av operasjon, anestesimetode, samtidig bruk av andre legemidler og pasientens tilstand.

Som med alle opioidpreparater bør oksykodonprodukter brukes med forsiktighet etter bukkirurgi, siden det er kjent at opioider svekker intestinal motilitet. Oksykodon bør ikke brukes før legen har forsikret seg om at tarmfunksjonen er normal.

Det endokrine systemet

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

Pediatrisk populasjon

Reltebon Depot anbefales ikke til bruk hos barn under 12 år på grunn av utilstrekkelig data på sikkerhet og effekt.

Hjelpestoffer

Laktose

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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).

Legemidler som hemmer CNS inkluderer, men er ikke begrenset til: andre opioider, gabapentinoider som pregabalin, anxiolytika, hypnotika og sedativa (inkl. benzodiazepiner), antipsykotika, antidepressiva, fentiaziner, nevroleptika, anestetika, muskelrelaksantia, antihistaminer, antiemetika og alkohol.

Alkohol kan forsterke de farmakodynamiske effektene av oksykodon. Derfor bør samtidig bruk unngås.

Det er kjent at MAO-hemmere interagerer med narkotiske analgetika. MAO-hemmere gir CNS-stimulering eller -hemming forbundet med hyper- eller hypotensive kriser (se pkt. 4.4). Oksykodon bør brukes med forsiktighet hos pasienter som bruker MAO-hemmere eller som har vært behandlet med MAO-hemmere de to siste ukene (se pkt. 4.4).

Samtidig bruk av oksykodon og serotonerge legemidler, 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 hos pasienter som bruker disse legemidlene. Hos enkelte pasienter kan det være behov for dosereduksjon.

Legemidler med antikolinerge virkninger (f.eks. antipsykotika, trisykliske antidepressiva, antihistaminer, antiemetika, muskelrelaksantia, legemidler mot Parkinsons sykdom) kan forsterke de antikolinerge bivirkningene av oksykodon, som forstoppelse, munntørrethet eller dysfunksjonell vannlating).

Oksykodon metaboliseres hovedsakelig av CYP3A4 med bidrag fra CYP2D6. Aktiviteten til disse enzymene kan hemmes eller induseres av forskjellige legemidler og kosttilskudd som inntas samtidig, noe som kan føre til endret plasmakonsentrasjon av oksykodon. Det kan derfor være nødvendig å justere oksykodondosen.

CYP3A4-hemmere, som makrolidantibiotika (f.eks. klaritromycin, erytromycin og telitromycin), antimykotika av azoltypen (f.eks. ketokonazol, vorikonazol, itraconazol og posakonazol), proteasehemmere (f.eks. boceprevir, ritonavir, indinavir, nelfinavir og sakinavir), cimetidin og grapefruktjuice kan gi redusert clearance av oksykodon og medføre økt plasmakonsentrasjon av oksykodon. Justering av oksykodondosen kan derfor være nødvendig.

Eksempler:

- Etter fem dagers oral administrasjon av 200 mg itraconazol, en potent CYP3A4-hemmer, økte AUC for oralt oksykodon. Gjennomsnittlig AUC var ca. 2,4 ganger høyere, i området 1,5-3,4.
- Etter fire dagers oral administrasjon av 200 mg vorikonazol, en CYP3A4-hemmer, to ganger daglig (første dag 2 x 400 mg), økte AUC for oralt oksykodon. Gjennomsnittlig AUC var ca. 3,6 ganger høyere (i området 2,7-5,6).

- Etter fire dagers oral administrasjon av 800 mg telitromycin, en CYP3A4-hemmer, økte AUC for oralt oksykodon. Gjennomsnittlig AUC var ca. 1,8 ganger høyere (i området 1,3-2,3).
- Etter fem dagers oral administrasjon av 200 ml grapefruktjuice, en CYP3A4-hemmer, tre ganger daglig, økte AUC for oralt oksykodon. Gjennomsnittlig AUC var ca. 1,7 ganger høyere (i området 1,1-2,1).

CYP3A4-induktorer, som rifampicin, karbamazepin, fenytoin og johannesurt, kan indusere oksykodons metabolisme og gi økt clearance av legemidlet, noe som kan medføre redusert plasmakonsentrasjon av oksykodon. En justering av oksykodondosen kan derfor være nødvendig.

Eksempler:

- Johannesurt, en CYP3A4-induktor, gitt som 300 mg tre ganger daglig i femten dager, reduserte AUC for oralt oksykodon. I gjennomsnitt var AUC ca. 50 % lavere (spredning 37-57 %).
- Rifampicin, en CYP3A4-induktor, gitt som 600 mg en gang daglig i syv dager, reduserte AUC for oralt oksykodon. I gjennomsnitt var AUC ca. 86 % lavere.

Legemidler som hemmer CYP2D6-aktivitet, som paroksetin, fluoksetin og kinidin, kan gi redusert clearance av oksykodon som kan medføre økt plasmakonsentrasjon av oksykodon. Samtidig bruk av CYP2D6-hemmere har imidlertid kun medført en liten påvirkning på oksykodons eliminasjon og ingen påvirkning på oksykodons farmakodynamiske effekter.

Effekten av andre relevante isoenzym-inhibitorer på metaboliseringen av oksykodon er ikke kjent. Potensielle interaksjoner bør tas med i betraktning.

Klinisk relevante forandringer i INR i begge retninger er sett dersom kumarin-antikoagulantia gis sammen med oksykodon.

Det foreligger ingen studier som har undersøkt effekten av oksykodon på den CYP-katalyserte metabolismen av andre virkestoffer.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Bruk av dette legemidlet bør i størst mulig grad unngås hos pasienter som er gravide eller ammer.

Graviditet

Det foreligger begrenset med data på bruk av oksykodon hos gravide. Barn av mødre som har brukt opioider i løpet av de 3-4 siste ukene før fødselen, bør overvåkes for svekket respirasjon. Det kan ses abstinenssymptomer hos nyfødte barn av mødre som behandles med oksykodon.

Amming

Oksykodon kan skilles ut i morsmelk hos mennesker og forårsake respirasjonshemming hos barn som ammes. Oksykodon skal derfor ikke brukes av mødre som ammer.

Fertilitet

Det er ingen tilgjengelige data fra mennesker vedrørende effekt av oksykodon på fertilitet. Studier på rotter har ikke vist effekt på fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Oksykodon kan svekke evnen til å kjøre bil eller å bruke maskiner. Dette gjelder spesielt i starten av behandlingen med oksykodon, etter doseøkning eller ved bytte av produkt, og dersom oksykodon brukes sammen med andre CNS-dempende legemidler.

Pasienter som er stabilisert på en bestemt dose behøver ikke nødvendigvis å bli begrenset. Legen skal derfor avgjøre om pasienten får lov til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

På grunn av sine farmakologiske egenskaper kan oksykodon forårsake respirasjonsdepresjon, miose, bronkiale spasmer og spasmer i glattmuskulatur og kan undertrykke hosterefleksen.

De hyppigst rapporterte bivirkningene er kvalme (spesielt i starten av behandlingen) og forstoppelse.

Respirasjonsdepresjon er den mest kritiske risikoen ved en opioidoverdose, og forekommer oftest hos eldre eller svekkede pasienter. Opioider kan forårsake alvorlig hypotensjon hos utsatte enkeltpersoner.

Bivirkningstabell

Bivirkningene er listet opp under i henhold til organklasser og frekvens.

Organklasse-system	Svært vanlige (≥1/10)	Vanlige (≥1/100 til <1/10)	Mindre vanlige (≥1/1 000 til <1/100)	Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1 000)	Svært sjeldne (<1/10 000)	Ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data)
Infeksiøse og parasittære sykdommer				Herpes simplex		
Sykdommer i blod og lymfatiske organer				Lymfadenopati		
Forstyrrelser i immunsystemet			Hyper-sensitivitet			Anafylaktisk reaksjon, anafylaktoid reaksjon
Endokrine sykdommer			Syndrom med uhensiktsmessig sekresjon av antidiuretisk hormon			
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Redusert appetitt	Dehydrering	Økt appetitt		
Psykiatriske lidelser		Angst, forvirrings-tilstand, depresjon, nervøsitet, insomni, unormalt tankemønster	Agitasjon, affektabilitet, euforisk humør, persepsjonsforstyrrelser (f.eks. hallusinasjon, derealisasjon), nedsatt libido, legemiddel-avhengighet (se pkt. 4.4)			Aggresjon
Nevrologiske sykdommer	Somnolens, svimmelhet, hodepine	Tremor, letargi	Amnesi, kramper (særlig hos personer med epileptisk			Hyperalgesi

			sykdom eller predisposisjon for kramper), migrene, hypertoni, hypotoni, ufrivillige muskelsammentrekninger, hypoestesi, unormal koordinasjons-evne, taleforstyrrelse, synkope, parestesi, dysgeusi			
Øye-sykdommer			Svekket syn, miose, lakrimasjonsforstyrrelse			
Sykdommer i øre og labyrint			Hyperakusi, vertigo			
Hjerte-sykdommer			Takykardi, palpitasjoner (ved abstinenssyndrom)			
Kar-sykdommer			Vasodilatasjon	Hypotensjon, ortostatisk hypotensjon		
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Dyspné, bronkospasme	Respirasjonsdepresjon, dysfoni, hoste, faryngitt, rhinitt			Sentralt søvnapné-syndrom
Gastro-intestinale sykdommer	Konstipasjon, oppkast, kvalme	Abdominal-smerter, diaré, munntørrehet, dyspepsi	Munnsår, gingivitt, stomatitt, dysfagi, flatulens, eruktasjon, ileus	Melena, misfarging av tenner, gingival blødning		Karies
Sykdommer i lever og galleveier			Økte leverenzymer			Kolestase, biliær kolikk, dysfunksjon i Oddis sfinkter
Hud- og underhuds-sykdommer	Pruritus	Hudreaksjoner/ utslett, hyperhidrose	Tørr hud	Urtikaria, fotosensitivitetsreaksjon	Eksfoliativ dermatitt	
Sykdommer i nyre og urinveier		Akutt vannlatings-trang	Urinretensjon	Hematuri		
Lidelser i kjønnsorganer og			Erektile dysfunksjon, hypogonadisme			Amenoré

bryst-sykdommer						
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Asteni, fatigue	Frysninger, legemiddel-seponerings-syndrom, smerter (f.eks. brystmerter), malaise, ødem, perifert ødem, legemiddel-toleranse, tørste	Økt vekt, redusert vekt, cellulitt		Neonatalt legemiddel-seponerings-syndrom
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer			Skader fra ulykker			

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Legemiddelavhengighet

Gjentatt bruk av Reltebon Depot 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).

Pediatrisk populasjon

Frekvensen, typen og alvorlighetsgraden av bivirkninger hos ungdom (12 til 18 år) ser ut til å være tilsvarende som hos voksne (se pkt. 5.1).

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

Symptomer

Miose, respirasjonsdepresjon, somnolens, slapphet i skjelettmuskulaturen, blodtrykksfall og toksisk leukoencefalopati har vært observert ved overdose av oksykodon.

I alvorlige tilfeller kan det forekomme sirkulatorisk kollaps, stupor, koma, bradykardi, ikke-kardiogen lungeødem, hypotensjon og død. Misbruk av høye doser av sterke opiater, slik som oksykodon, kan være fatalt.

Dødelig dose for voksne (uten toleranseutvikling) er fastslått til å være omtrent 60-100 mg oralt.

Behandling

Primærfokus bør være å sikre frie luftveier og opprette støttende eller kontrollert åndedrett.

I tilfeller med overdose kan det være indisert å gi en opiatantagonist (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) er mulig. Infusjonshastigheten bør justeres i henhold til den tidligere bolusinjeksjonen og pasientens respons.

Ventrikkeltømming bør ikke utføres rutinemessig. I spesifikke tilfeller av samtidig inntak som kan være livstruende, så kan det 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 finnes imidlertid ikke bevis for dette.

Et egnet lakserende middel kan brukes når det er hensiktsmessig.

Støttende tiltak (kunstig åndedrett, oksygentilførsel, administrasjon av vasopressorer og infusjonsbehandling) bør, hvis nødvendig, benyttes i behandlingen av etterfølgende sirkulatorisk sjokk. Ved hjerrestans eller hjerterytmier kan hjertemassasje eller defibrillering være indisert. Assistert ventilasjon samt opprettholdelse av væske- og elektrolyttbalanse bør utføres hvis nødvendig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Opiumsalkaloider
ATC-kode: N02A A05

Virkningsmekanisme

Oksykodon viser affinitet til kappa-, my- og delta-opioidreseptorer i hjernen og ryggmargen. Det virker på disse reseptorene som en opioidagonist uten antagonistisk effekt. Den terapeutiske effekten er hovedsakelig analgetisk og sedativ. Sammenlignet med raskt frisatt oksykodon, gitt alene eller i kombinasjon med andre substanser, gir depottabletter smertelindring i en tydelig lengre periode uten økt forekomst av bivirkninger.

Det endokrine systemet

Se pkt. 4.4.

Det gastrointestinale systemet

Opioider kan indusere spasmer i Oddis sfinkter.

Pediatrisk populasjon

Samlet sett viser sikkerhetsdata for oksykodon i kliniske, farmakodynamiske og farmakokinetiske studier at oksykodon generelt tolereres godt hos pедиатriske pasienter, med bivirkninger som hovedsakelig påvirker det gastrointestinale systemet og nervesystemet. Bivirkningene var i samsvar med den kjente sikkerhetsprofilen til oksykodon og andre sammenlignbare sterke opioider (se pkt. 4.8). Det finnes ingen data fra kliniske studier ved langtidsbruk hos barn i alderen 12 til 18 år.

Andre farmakologiske effekter

In vitro- og dyreforsøk viser at naturlige opioider som f.eks. morfin, har ulike effekter på deler av immunsystemet. Klinisk relevans av disse funnene er ikke påvist. Det er ukjent om oksykodon, som er et semisyntetisk opioid, har tilsvarende immunologisk effekt som morfin.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Den relative biotilgjengeligheten for Reltebon Depot er sammenlignbar med den raskt frisettede oksykodon, med maksimal plasmakonsentrasjon etter ca. 3 timer etter inntak av depottablettene sammenlignet med 1-1,5 timer. Maksimale plasmakonsentrasjoner og svingninger i konsentrasjoner av oksykodon fra depottabletter og fra raskt frisettede formulering, er sammenlignbare når gitt med samme daglige dose i intervaller på henholdsvis 12 og 6 timer.

Et fettriikt måltid før tablettene inntas påvirker ikke maksimal konsentrasjon eller absorpsjonsomfang for oksykodon.

Tablettene må ikke knuses, deles eller tygges, da dette kan føre til for rask frisetting og absorpsjon av en potensielt dødelig dose av oksykodon på grunn av ødelagt effekt av depotformuleringen.

Distribusjon

Den absolutte biotilgjengeligheten av oksykodon er ca. to tredjedeler i forhold til parenteral administrasjon. Ved "steady-state" er distribusjonsvolumet for oksykodon 2,6 l/kg, plasmaproteinbindingen 38-45 %, halveringstiden 4-6 timer og plasma clearance 0,8 l/min.

Biotransformasjon

Oksykodon metaboliseres i tarm og lever til noroksykodon og oksymorfin så vel som til flere glukuronid-konjugater. CYP3A4 og CYP2D6 er sannsynligvis involvert i dannelsen av henholdsvis noroksykodon og oksymorfon. Oksymorfon har analgetisk aktivitet, men finnes i plasma i lave konsentrasjoner, og er ikke antatt å bidra til oksykodons farmakologiske effekt.

Eliminasjon

Oksykodon og dets metabolitter skilles ut via urin og fæces. Oksykodon passerer placenta og gjenfinnes i morsmelk.

Linearitet/ikke-linearitet

Depottablettene er doseproporsjonalt bioekvivalente med hensyn til mengde virkestoff som absorberes og sammenlignbare med hensyn til absorpsjonshastighet.

Eldre

Oksykodons plasmakonsentrasjon er 15 % høyere hos eldre enn hos yngre pasienter.

Kjønn

Kvinnelige pasienter har i gjennomsnitt inntil 25 % høyere oksykodonplasmakonsentrasjon enn menn selv etter justering for kroppsvekt. Årsaken til denne forskjellen er ukjent.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Pasienter med lett, moderat og sterkt nedsatt nyrefunksjon viste henholdsvis 1,1, 1,4 og 1,7 ganger økt plasmakonsentrasjon sammenlignet med pasienter med normal leverfunksjon. AUC-verdien var i gjennomsnitt økt henholdsvis 1,5, 1,7 og 2,3 ganger sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon. Eliminasjonshalveringstiden for oksykodon var økt henholdsvis 1,5, 1,2 og 1,4 ganger sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Pasienter med lett, moderat og sterkt nedsatt leverfunksjon viste henholdsvis 1,2, 2,0 og 1,9 ganger økt plasmakonsentrasjon sammenlignet med pasienter med normal leverfunksjon. AUC-verdien var i gjennomsnitt økt henholdsvis 1,4, 3,2 og 3,2 ganger sammenlignet med pasienter med normal leverfunksjon. Eliminasjonshalveringstiden for oksykodon var økt henholdsvis 1,1, 1,8 og 1,8 ganger sammenlignet med pasienter med normal leverfunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Teratogenitet

Oksykodon hadde ingen effekt på fertilitet og tidlig embryoutvikling hos hann- og hunnrotter i doser på opptil 8 mg/kg kroppsvekt og induserte ingen misdannelser hos rotter i doser på opptil 8 mg/kg eller hos kaniner i doser på 125 mg/kg kroppsvekt. I en statistisk undersøkelse med individuelle fostre ble det imidlertid observert en doserelatert økning av misdannelser hos kaniner (økt forekomst av 27 presakrale ryggvirvler, et ekstra par ribben). Når disse parametrene ble statistisk evaluert i kull, var det bare økt forekomst av 27 presakrale ryggvirvler og bare i gruppen som fikk 125 mg/kg, et dosenivå som induserte alvorlige farmakotoksiske effekter i drektige dyr.

I en studie av peri- og postnatal utvikling hos rotter ble parametrene maternell kroppsvekt og matinntak redusert for doser ≥ 2 mg/kg/d sammenlignet med kontrollgruppen. Kroppsvekten var lavere i F1-generasjonen fra maternele rotter i dosegruppen 6 mg/kg/d. Det var ingen effekter på fysiske, refleksologiske eller sensoriske utviklingsparametre eller på de atferdsmessige og reproduktive indeksene

hos F1-avkommet (NOEL for F1-avkom var 2 mg/kg/d basert på kroppsvekteffekter sett ved 6 mg/kg/d). Det var ingen effekter på F2-generasjonen ved noen av dosene i studien.

Karsinogenitet

Langtids karsinogenitetsstudier ble ikke utført.

Mutagenitet

Resultatene av *in vitro*- og *in vivo*-studier viser at risikoen for at oksykodon er gentoksisk hos mennesker, er minimal eller fraværende ved de systemiske konsentrasjonene av oksykodon som oppnås terapeutisk.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Tablettkjerne

Laktosemonohydrat
Hypromellose
Povidon K30
Stearinsyre
Magnesiumstearat
Silika, kolloidal vannfri

Tablettedrasjering

5 mg:

Polyvinylalkohol
Titandioksid (E171)
Makrogol 3350
Talkum
Indigotin (E132)
Gult jernoksid (E172)

10 mg:

Titandioksid (E171)
Hypromellose
Makrogol 400
Polysorbat 80

15 mg:

Polyvinylalkohol
Titandioksid (E171)
Makrogol 3350
Talkum
Sort jernoksid (E172)
Gult jernoksid (E172)

20 mg:

Polyvinylalkohol
Titandioksid (E171)
Makrogol 3350
Talkum
Rødt jernoksid (E172)

30 mg:

Polyvinylalkohol
Makrogol 3350
Talkum

Rødt jernoksid (E172)
Sort jernoksid (E172)
Indigotin (E132)

40 mg:
Polyvinylalkohol
Titandioksid (E171)
Makrogol 3350
Talkum
Gult jernoksid (E172)

60 mg:
Polyvinylalkohol
Makrogol 3350
Talkum
Rødt jernoksid (E172)
Karmin (E120)
Sort jernoksid (E172)

80 mg:
Polyvinylalkohol
Makrogol 3350
Talkum
Titandioksid (E171)
Indigotin (E132)
Gult jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Blisterpakning:
Oppbevares ved høyst 25 °C.

HDPE-beholder:
5 mg, 10 mg, 15 mg: Oppbevares ved høyst 30 °C.
20 mg, 30 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg: Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Barnesikret blisterpakning (PVC/Al/PET/papir).
Pakningsstørrelser:
5 mg: 1, 20, 28, 30, 50, 56, 60 og 100 depottabletter
10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg: 1, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98 og 100 depottabletter
15 mg: 1, 20, 28, 30, 50, 56, 98 og 100 depottabletter
30 mg, 60 mg: 1, 20, 28, 30, 50, 56, 98 og 100 depottabletter

Blisterpakninger (PVC/Al) i esker.
Pakningsstørrelser:
5 mg: 1, 20, 28, 30, 50, 56, 60 og 100 depottabletter
10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg: 1, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98 og 100 depottabletter

15 mg: 1, 20, 28, 30, 50, 56, 98 og 100 depottabletter
30 mg, 60 mg: 1, 20, 28, 30, 50, 56, 98 og 100 depottabletter

Hvit, rund, barnesikret, HDPE-beholder med PP-lokk.
Pakningsstørrelse: 98 og 100 depottabletter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

Instruksjon for bruk av barnesikret blisterpakning:

1. Ikke trykk tablettene direkte ut av blisterlommen.
2. Riv av den ene blisterlommen ved perforeringen.
3. Riv forsiktig av folien for å åpne lommen.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

5 mg: 12-9282
10 mg: 12-9283
15 mg: 12-9284
20 mg: 12-9285
30 mg: 12-9286
40 mg: 12-9287
60 mg: 12-9288
80 mg: 12-9289

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 06. mai 2014
Dato for siste fornyelse: 19. mars 2019

10. OPPDATERINGSDATO

27.06.2025