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

Reltebon Depot 10 mg depottabletter:
1 depottablett inneholder 10 mg oksykodonhydroklorid, tilsvarende 9 mg oksykodon.

Reltebon Depot 15 mg depottabletter:
1 depottablett inneholder 15 mg oksykodonhydroklorid, tilsvarende 13,5 mg oksykodon.

Reltebon Depot 20 mg depottabletter:
1 depottablett inneholder 20 mg oksykodonhydroklorid, tilsvarende 18 mg oksykodon.

Reltebon Depot 30 mg depottabletter:
1 depottablett inneholder 30 mg oksykodonhydroklorid, tilsvarende 27 mg oksykodon.

Reltebon Depot 40 mg depottabletter:
1 depottablett inneholder 40 mg oksykodonhydroklorid, tilsvarende 36 mg oksykodon.

Reltebon Depot 60 mg depottabletter:
1 depottablett inneholder 60 mg oksykodonhydroklorid, tilsvarende 54 mg oksykodon.

Reltebon Depot 80 mg depottabletter:
1 depottablett inneholder 80 mg oksykodonhydroklorid, tilsvarende 72 mg oksykodon.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Reltebon Depot 5 mg depottabletter:
Hver depottablett inneholder 31,6 mg laktosemonohydrat.

Reltebon Depot 10 mg depottabletter:
Hver depottablett inneholder 63,2 mg laktosemonohydrat.

Reltebon Depot 15 mg depottabletter:
Hver depottablett inneholder 63,2 mg laktosemonohydrat.

Reltebon Depot 20 mg depottabletter:
Hver depottablett inneholder 31,6 mg laktosemonohydrat.

Reltebon Depot 30 mg depottabletter:
Hver depottablett inneholder 63,2 mg laktosemonohydrat.

Reltebon Depot 40 mg depottabletter:
Hver depottablett inneholder 31,6 mg laktosemonohydrat.

Reltebon Depot 60 mg depottabletter:
Hver depottablett inneholder 63,2 mg laktosemonohydrat.

Reltebon Depot 80 mg depottabletter:
Hver depottablett inneholder 63,2 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Depottablett.

Reltebon Depot 5 mg depottabletter:
Blå, runde, bikonvekse tabletter, 7 mm i diameter, merket med ”OX 5” på den ene siden.

Reltebon Depot 10 mg depottabletter:
Hvite, runde, bikonvekse tabletter, 9 mm i diameter, merket med ”OX 10” på den ene siden.

Reltebon Depot 15 mg depottabletter:
Grå, runde, bikonvekse tabletter, 9 mm i diameter, merket med ”OX 15” på den ene siden.

Reltebon Depot 20 mg depottabletter:
Rosa, runde, bikonvekse tabletter, 7 mm i diameter, merket med ”OX 20” på den ene siden.

Reltebon Depot 30 mg depottabletter:
Brune, runde, bikonvekse tabletter, 9 mm i diameter, merket med ”OX 30” på den ene siden.

Reltebon Depot 40 mg depottabletter:
Gule, runde, bikonvekse tabletter, 7 mm i diameter, merket med ”OX 40” på den ene siden.

Reltebon Depot 60 mg depottabletter:
Røde, runde, bikonvekse tabletter, 9 mm i diameter, merket med ”OX 60” på den ene siden.

Reltebon Depot 80 mg depottabletter:
Grønne, runde, bikonvekse tabletter, 9 mm i diameter, merket med ”OX 80” på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Sterke smerter som kun kan behandles tilfredsstillende med opioidanalgetika.
Reltebon Depot er indisert til voksne og ungdom fra 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 fra 12 år og eldre

Dosetitrering og dosejustering

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.

I henhold til velkontrollerte kliniske studier tilsvarer 10-13 mg oksykodonhydroklorid ca. 20 mg morfinsulfat, begge i depotformulering.

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.

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. Enkeltdose for akuttmedikasjon bør utgjøre 1/6 av den ekvianalgetiske 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.

Pediatrisk populasjon
Det foreligger ingen studier på pasienter under 12 år. Oksykodonhydroklorid bør derfor ikke brukes av pasienter under 12 år.

Eldre pasienter
Ingen dosejustering er vanligvis nødvendig hos eldre pasienter.

Pasienter med nedsatt nyre- eller 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.

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

Administrasjonsmåte
Til 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.
- Forhøyet karbondioksidnivå i blodet.
- Paralytisk ileus.
- Akutte buksmerter, forsinket tømming av magen.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Pediatrisk populasjon
Reltebon Depot er ikke undersøkt hos barn under 12 år. Sikkerhet og effekt er ikke demonstrert i denne pasientgruppen, og bruk hos barn under 12 år er derfor ikke anbefalt.

Eldre eller svekkede pasienter
Den største risikoen ved overdosering av opioider er respirasjonshemming. Forsiktighet må utvises ved behandling av eldre og svekkede pasienter, hos pasienter med alvorlig nedsatt lunge-, lever- eller nyrefunksjon, myksødem, hypothyreodisme, Addison's sykdom (binyrebarkinsuffisiens), forgiftningspsykose (f.eks. alkohol), prostatahypertrofi, binyrebarkinsuffisiens, alkoholisme, kjent opiatavhengighet, delirium tremens, pankreatitt, gallegangssykdom, inflammatoriske tarmlidelser, galle- eller ureterkolikk, hypotensjon, hypovolemi, tilstander med økt trykk i hjernen, forstyrrelser i sirkulatorisk regulering, epilepsi eller krampetendenser og hos pasienter som tar MAO-hemmere.

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

Nedsatt leverfunksjon
Pasienter med alvorlig leversvikt bør følges nøye opp.

Respiratorisk depresjon
Det er en vesentlig risiko for pusteproblemer (respirasjonsdepresjon) indusert av opioider og det forekommer oftest hos eldre eller svekkede pasienter. Den respirasjonsnedsettende effekten av oksykodon kan føre til økt konsentrasjon karbondioksid i blodet og følgelig i cerebrospinalvæsken. Hos predisponerte pasienter kan opiater forårsake kraftig fall i blodtrykket.

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 Reltebon Depot 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 Reltebon Depot 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).

Langtidsbruk, toleranse og seponering
Pasienten kan utvikle toleranse overfor legemidlet ved kronisk bruk og trenge gradvis høyere doser for å opprettholde smertekontroll. Langvarig bruk av dette legemidlet kan føre til fysisk avhengighet, og hvis behandlingen avbrytes plutselig, kan det oppstå abstinenssymptomer. Når en pasient ikke trenger behandling med oksykodonhydroklorid lenger, 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 og søvnløshet.

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.

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.

Preoperativ bruk
Reltebon Depot er ikke anbefalt til preoperativ bruk eller i løpet av de første 12-24 timene postoperativt.

Parenterale injeksjoner
Ved en parenteral injeksjon i en blodåre kan innholdsstoffene i tabletten føre til nekrose i vevet lokalt, infeksjon, økt risiko for endokarditt og dødelig hjerteklaffskader, granulom i lungene eller andre alvorlige og dødelige virkninger.

Det endokrine systemet
Opioider, som oksykodonhydroklorid, 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.

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

Sykdommer i lever og galleveier
Oksykodon kan forårsake dysfunksjon og spasmer i Oddis sfinkter, og dermed øke intrabiliært trykk og øke risikoen for galleveissymptomer og pankreatitt. Derfor skal oksykodon administreres med forsiktighet hos pasienter med pankreatitt og sykdommer i galleveiene.

Alkohol
Samtidig bruk av alkohol og oksykodonhydroklorid kan gi økte bivirkninger av oksykodonhydroklorid. Samtidig bruk bør unngås.

Reltebon Depot inneholder laktose.
Dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det kan medføre forsterket CNS-depressiv effekt ved samtidig bruk av legemidler som virker på sentralnervesystemet, som for eksempel andre opioider, sedativa, hypnotika, antidepressiva, antipsykotika, analgetika, muskelrelakserende midler, antihistaminer og antiemetika. 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).

Sedativa som benzodiazepiner eller lignende legemidler
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, som en selektiv serotoninreopptakshemmer (SSRI) eller en serotonin- og noradrenalinreopptakshemmer (SNRI), kan forårsake serotonintoksisitet. Symptomene på serotonintoksisitet kan inkludere endringer i mental status (f.eks. agitasjon, hallusinasjoner, koma), autonome forstyrrelser (f.eks. takykardi, ustabilt 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.

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

Antikolinergika (f.eks. antipsykotika, antihistaminer, antiemetika, midler mot parkinsons) kan forsterke de antikolinerge bivirkningene av oksykodon (slik som forstoppelse, munntørrhet og vannlatingsproblemer).

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.

CYP3A4-hemmere, som makrolidantibiotika (f.eks. klaritromycin, erytromycin og telitromycin), antimykotika av azoltypen (f.eks. ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol 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 itrakonazol, 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.

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 oksykodonhydroklorid.

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 og forårsake respirasjonshemming hos nyfødte. Oksykodon bør derfor ikke brukes av ammende.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Oksykodon kan svekke evnen til å kjøre bil eller å bruke maskiner.
Ved stabil behandling er forbud mot å kjøre bil ikke nødvendig. Behandlende lege må vurdere situasjonen i hvert enkelt tilfelle.

4.8 Bivirkninger

Oksykodon kan forårsake respirasjonsdepresjon, miose, bronkiale spasmer og spasmer i glatt muskulatur og kan undertrykke hosterefleksen.

Bivirkningene som anses å kunne være relatert til behandlingen, er listet opp under i henhold til organklassesystem og frekvens.

Organklassesystem	**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)**	**Ikke kjent (Kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data)**
Sykdommer i blod- og lymfatiske organer				lymfadenopati	
Forstyrrelser i immunsystemet			hypersensitivitet		anafylaktiske responser
Endokrine sykdommer			syndrom med uhensiktsmessig sekresjon av antidiuretisk hormon		
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		dårlig matlyst	dehydrering		
Psykiatriske lidelser		angst, forvirring, depresjon, insomni, nervøsitet, uvanlige tankeprosesser, amnesi, isolerte tilfeller av talevansker	uro, affektlabilitet, euforisk humør, hallusinasjoner, nedsatt libido, legemiddelavhengighet (se pkt. 4.4), depersonalisering, smaksforstyrrelser, synsforstyrrelser, hyperakusis		aggresjon
Nevrologiske sykdommer	somnolens, svimmelhet, hodepine	asteni, tremor	amnesi, kramper, hypertoni, bade redusert og økt muskeltonus, ufrivillige muskelsammentrekninger, hypestesi, koordinasjonsproblemer, malaise,		hyperalgesi

			taleforstyrrelser, synkope, parestesi, dysgeusi		
Øyesykdommer			svekket syn, tåredannelse, miose		
Sykdommer i øre og labyrint			vertigo		
Hjertesykdommer			supraventrikulær takykardi, palpitasjoner (ved abstinenssyndrom)		
Karsykdommer			vasodilatasjon	hypotensjon, ortostatisk hypotensjon	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		dyspné, bronkospasme	økt hoste, faryngitt, rhinitt, stemmeforandringer, respiratorisk depresjon		sentralt søvnapné-syndrom
Gastrointestinale sykdommer	konstipa-sjon, kvalme, oppkast	tørr munn, i sjeldne tilfeller ledsaget av tørste; gastrointestinale plager som magesmerter, diaré, urolig mage (dyspepsi), nedsatt matlyst	munnsår, gingivitt, stomatitt, flatulens, dysfagi, eruktasjon, ileus	blødning i tannkjøttet, økt appetitt, tjæreaktig avføring, misfargede tenner	tannråte
Sykdommer i lever og galleveier			økning i leverenzymer		kolestase, biliær kolikk, dysfunksjon i Oddis sfinkter
Hud- og underhuds-sykdommer	pruritus	huderupsjoner inkludert utslettet, i sjeldne tilfeller økt fotosensitivitet, i isolerte tilfeller urtikaria eller eksfoliativ dermatitt, hyperhidrose	tørr hud	herpes simplex, urtikaria	
Sykdommer i nyre og urinveier		forstyrrelser i	urinretensjon	hematuri	

		vannlatingen (økt vannlatingstrang)			
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer			redusert libido, erektil dysfunksjon		amenoré
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons-stedet		svetting, astenitilstander	ulykkesskader, smerter (for eksempel brystsmerter), ødem, migrene, fysisk avhengighet med abstinenssymptomer, legemiddeltoleranse, frysninger, malaise, perifert ødem, tørste	vektforandringer (økning eller nedgang), cellulitt	neonatalt abstinenssyndrom

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).

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-kardiogent lungeødem, hypotensjon og død. Misbruk av høye doser av sterke opiater, slik som oksykodon, kan være fatalt.

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 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 finnes ikke bevis for dette.

For å øke passeringshastigheten kan det være nyttig med et passende laksantium (f.eks. PEG-basert oppløsning).
Støttende tiltak (kunstig åndedrett, oksygentilførsel, administrasjon av vasopressorer og infusjonsbehandling) bør, hvis nødvendig, benyttes i behandlingen av etterfølgende sirkulatorisk sjokk. Ved hjertestans eller hjertearytmier kan hjertemassasje eller defibrillering være indisert. I tillegg kan assistert ventilasjon samt opprettholdelse av væske og elektrolyttbalanse være nødvendig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Opiumsalkaloider
ATC-kode: N02A A05

Oksykodon viser affinitet til kappa-, my- og delta-opiatreseptorer i hjernen og ryggmargen. Det virker på disse reseptorene som en opiatagonist uten en 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.

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 frisettende 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 frisettende formulering, er sammenlignbare når gitt med samme daglige dose i intervaller på henholdsvis 12 og 6 timer.

Et fettrikt 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 oksymorfin. Oksymorfin har analegtisk 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.

Lineæritet/ikke-linearitet
Depottabletter 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.

Personer 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

Teratogenisitet
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 pre- og postnatal utvikling hos rotter var F1-generasjonens kroppsvekt lavere ved 6 mg/kg/dag sammenlignet med kroppsvekten i kontrollgruppene ved doser som reduserte morens vekt og fórinntak (NOAEL 2 mg/kg kroppsvekt). Det var ingen effekt på verken fysiske, refleksologiske eller sensoriske utviklingsparametre eller på atferds- og reproduksjonsindekser.
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 maternelle 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.

Karsinogenisitet
Langtids karsinogenitetsstudier ble ikke utført.

Mutagenisitet
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 Hjelpestoffer

Tablettkjerne
Laktosemonohydrat
Hypromellose
Povidon K30
Stearinsyre
Magnesiumstearat
Silika, kollodial vannfri

Drasjering
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 tabletten 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

28.01.2024