

 15. oktober 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Reltebon Depot, depottabletter**

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

 28586

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Reltebon Depot

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

5 mg

Hver depottablet indeholder 5 mg oxycodonhydrochlorid svarende til 4,5 mg oxycodon.

10 mg

Hver depottablet indeholder 10 mg oxycodonhydrochlorid svarende til 9 mg oxycodon.

15 mg

Hver depottablet indeholder 15 mg oxycodonhydrochlorid svarende til 13,5 mg oxycodon.

20 mg

Hver depottablet indeholder 20 mg oxycodonhydrochlorid svarende til 18 mg oxycodon.

30 mg

Hver depottablet indeholder 30 mg oxycodonhydrochlorid svarende til 27 mg oxycodon.

40 mg

Hver depottablet indeholder 40 mg oxycodonhydrochlorid svarende til 36 mg oxycodon.

60 mg

Hver depottablet indeholder 60 mg oxycodonhydrochlorid svarende til 54 mg oxycodon.

80 mg

Hver depottablet indeholder 80 mg oxycodonhydrochlorid svarende til 72 mg oxycodon.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

5 mg

Hver depottablet indeholder 31,6 mg lactosemonohydrat.

10 mg

Hver depottablet indeholder 63,2 mg lactosemonohydrat.

15 mg

Hver depottablet indeholder 63,2 mg lactosemonohydrat.

20 mg

Hver depottablet indeholder 31,6 mg lactosemonohydrat.

30 mg

Hver depottablet indeholder 63,2 mg lactosemonohydrat.

40 mg

Hver depottablet indeholder 31,6 mg lactosemonohydrat.

60 mg

Hver depottablet indeholder 63,2 mg lactosemonohydrat.

80 mg

Hver depottablet indeholder 63,2 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Depottabletter

5 mg

Blå, runde, bikonvekse tabletter, 7 mm i diameter, med prægningen ’OX5’ på den ene side.

10 mg

Hvide, runde, bikonvekse tabletter, 9 mm i diameter, med prægningen ’OX10’ på den ene side.

15 mg

Grå, runde, bikonvekse tabletter, 9 mm i diameter, med prægningen ’OX15’ på den ene side.

20 mg

Pink, runde, bikonvekse tabletter, 7 mm i diameter, med prægningen ’OX20’ på den ene side.

30 mg

Brune, runde, bikonvekse tabletter, 9 mm i diameter, med prægningen ’OX30’ på den ene side.

40 mg

Gule, runde, bikonvekse tabletter, 7 mm i diameter, med prægningen ’OX40’ på den ene side.

60 mg

Røde, runde, bikonvekse tabletter, 9 mm i diameter, med prægningen ’OX60’ på den ene side.

80 mg
Grønne, runde, bikonvekse tabletter, 9 mm i diameter, med prægningen ’OX80’ på den ene side.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Stærke smerter, som kun kan lindres tilstrækkeligt ved hjælp af opioidanalgetika.

Reltebon Depot er indiceret til voksne og unge fra 12 år og derover.

**4.2 Dosering og administration**

**Dosering**

Doseringen afhænger af smerteintensiteten og den enkelte patients følsomhed over for behandlingen. Følgende generelle dosisanbefalinger gælder:

Voksne og unge på 12 år og derover

*Startdosis*

Startdosis til opioidnaive patienter er normalt 10 mg oxycodonhydrochlorid, der gives med 12 timers interval. Nogle patienter kan have gavn af en startdosis på 5 mg for at minimere forekomsten af bivirkninger.

Patienter, som allerede er i behandling med opioider, kan indlede behandlingen med en højere dosering under hensyntagen til deres tidligere erfaring med opioidbehandling.

For doser, som ikke kan opnås/ikke er mulige med disse styrker, er der andre styrker til rådighed.

Da følsomheden over for forskellige opioider varierer individuelt, anbefales det efter konvertering fra andre opioider at lade patienter starte konservativt med Reltebon Depot i en dosering på 50-75 % af den beregnede dosis oxycodon.

*Konvertering fra morphin*

Patienter der får oral morphin før oxycodonbehandling, skal have deres daglige dosis baseret på følgende forhold: 10 mg oral oxycodon svarer til 20 mg oral morphin. Variationen mellem patienter kræver, at doseringen titreres omhyggeligt til hver enkelt patient. Initialt kan det være tilrådeligt at anvende en lavere end ækvivalent dosis.

*Dosisjustering*

Nogle patienter, som tager Reltebon Depot efter et fast skema har behov for analgetika med hurtig udløsning som nødmedicin for at kunne kontrollere gennembrudssmerter. Reltebon Depot er ikke indiceret til behandling af akut smerte og/eller gennembrudssmerte. En enkelt dosis nødmedicin bør udgøre 1/6 af den ækvianalgetiske daglige dosis Reltebon Depot. Hvis patienten har behov for nødmedicin mere end to gange daglig, er det tegn på at dosis af Reltebon Depot bør øges. Dosis skal ikke justeres oftere end én gang hver eller hver anden dag, indtil behandlingen stabiliseres på 2 daglige doser.

Efter en dosisforøgelse fra 10 mg til 20 mg hver 12. time, bør dosisjusteringer foretages trinvist med ca. 1/3 af den daglige dosis. Målet for den enkelte patient er at tilpasse dosis, som ved indtagelse 2 gange dagligt giver en tilstrækkelig smertestillende effekt med acceptable bivirkninger og med så lidt nødmedicin som muligt, så længe der er behov for smertebehandling.

For størstedelen af patienter er det passende med en lige fordeling af doser (samme dosis morgen og aften) efter et fast skema (hver 12. time). Hos nogle patienter kan det være en fordel med en ulige fordeling af doserne. Normalt skal den laveste effektive dosis vælges. Til behandling af ikke-malign smerte vil en daglig dosis på 40 mg normalt være tilstrækkelig, men der kan være behov for højere doser. Patienter med cancersmerter kan have behov for doser på 80-120 mg, og i enkelte tilfælde må doseringen øges op til 400 mg. Hvis der er behov for endnu højere doser, skal doseringen fastsættes individuelt ved at afveje effekt over for tolerance og risiko for bivirkninger.

Behandlingsmål og seponering

Før behandling med Reltebon Depot påbegyndes, skal der med patienten aftales en behandlingsstrategi, herunder behandlingsvarighed og behandlingsmål, samt en plan til at afslutte behandlingen i henhold til retningslinjer for smertebehandling. Under behandlingen skal der ofte være kontakt mellem lægen og patienten for at vurdere behovet for fortsat behandling, overveje seponering og justere dosis om nødvendigt. Når en patient ikke længere har behov for behandling med oxycodon, tilrådes det at nedtrappe dosis gradvist for at forebygge symptomer på abstinenser. Ved mangel på tilstrækkelig smertekontrol, skal muligheden for hyperalgesi, tolerance og progression af underliggende sygdom overvejes (se pkt. 4.4).

Behandlingsvarighed

Oxycodon bør ikke tages længere end nødvendigt.

Ældre patienter

Ældre uden kliniske tegn på nedsat lever- og/eller nyrefunktion vil sædvanligvis ikke have behov for dosisjustering .

Nedsat nyre- eller leverfunktion

Plasmakoncentrationen af oxycodon er højere hos patienter med nedsat nyre- og leverfunktion sammenlignet med patienter med normal nyre- og leverfunktion.

Initiering af dosis bør følge en konservativ tilgang hos disse patienter. Den anbefalede initiale voksendosis bør reduceres med 50 % (f.eks. en total daglig oral dosis på 10 mg i til opioid-naive patienter) og den enkelte patient bør titreres til dækkende smertekontrol i henhold til deres kliniske tilstand.

Andre patienter i risikogruppen

Hos opioidnaive patienter i risikogruppen, f.eks. patienter med lav kropsvægt eller langsom omsætning af lægemidler, bør behandlingen indledes med halvdelen af den anbefalede dosis. Dosistitrering bør udføres i henhold til den enkelte patients kliniske situation.

Pædiatrisk population

Oxycodon anbefales ikke til børn under 12 år på grund af utilstrækkelige data om sikkerhed og effekt.

**Administration**

Oral anvendelse.

Reltebon Depot bør tages 2 gange daglig efter et fastlagt doseringsskema.

Depottabletterne tages med en passende mængde væske i forbindelse med eller uafhængig af måltider. Reltebon Depot depottabletter skal sluges hele og må ikke tygges.

Der findes en vejledning i åbning af de børnesikre blistere i pkt. 6.6.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive indholdsstof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Alvorlig respirationsdepression med hypoxia og/eller hypercapni
* Svær kronisk obstruktiv lungesygdom
* Cor pulmonale
* Svær astma bronchiale
* Paralytisk ileus
* Akut abdomen, forsinket ventrikeltømning.

Oxycodon må ikke anvendes i tilfælde, hvor opioider er kontraindicerede.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Der skal udvises forsigtighed ved administration af oxycodon til patienter

* med svært nedsat lungefunktion
* med søvnapnø
* der tager benzodiazepiner eller andre CNS-depressiva (inklusiv alkohol; se nedenfor og pkt. 4.5)
* der tager monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere, se nedenfor og pkt. 4.5)
* med tolerance, fysisk og/eller psykisk afhængighed (Opioidbrugsforstyrrelse; se nedenfor)
* der er svækkede eller ældre
* med hovedlæsioner (pga. risiko for øget intrakranielt tryk)
* med hypotension
* med hypovolæmi
* med epilepsi eller prædisposition for kramper
* med pancreatitis
* med obstruktive og inflammatoriske tarmsygdomme
* med nedsat leverfunktion
* med nedsat nyrefunktion
* med myksødem
* med hypothyroidisme
* med Addisons sygdom (binyrebarkinsufficiens)
* med prostatahypertrofi
* med alkoholisme
* med forgiftningspsykose
* med delirium tremens
* med obstipation
* med galdevejssygdomme, galdevejs- eller ureterkolik.

Dosen skal muligvis reduceres.

Ved forekomst af eller mistanke om paralytisk ileus skal oxycodon straks seponeres.

Respirationsdepression

Den største risiko ved at overdosere opioider er respirationsdepression, hvilket oftest optræder hos ældre eller svækkede patienter.

*Søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser*

Opioider kan forårsage søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser, herunder central søvnapnø (CSA) og søvnrelateret hypoksæmi. Brug af opioider øger dosisafhængigt risikoen for CSA. Det skal overvejes at sænke den totale opioiddosis hos patienter med CSA.

*Risiko ved samtidig anvendelse af sedativa som benzodiazepiner eller relaterede lægemidler*

Samtidig anvendelse af opioider,herunder oxycodon og sedativa såsom benzoediazepiner eller relaterede lægemidler kan resultere i sedation, respirationsdepression, koma eller død.

På baggrund af disse risici, bør samtidig behandling med disse sederende lægemidler forbeholdes patienter, hvor anden behandling ikke er mulig.

Hvis det besluttes at ordinere oxycodon samtidig med sederende lægemidler, skal den laveste effektive dosis anvendes, og behandlingsvarigheden skal være så kort som muligt. Patienterne skal overvåges nøje for tegn og symptomer på respirationsdepression eller sedation. I denne henseende anbefales det kraftigt at informere patienter og deres omsorgsgivere om disse symptomer (se pkt. 4.5)

MAO-hæmmere

Oxycodon skal anvendes med forsigtighed til patienter, der får MAO-hæmmere, eller som har fået MAO-hæmmere inden for de seneste to uger (se pkt. 4.5).

Opioidbrugsforstyrrelse (misbrug og afhængighed)

Tolerance og fysisk og/eller psykisk afhængighed kan udvikle sig ved gentagen administration af opioider som f.eks. oxycodon.

Gentagen brug af Reltebon Depot kan føre til opioidbrugsforstyrrelse (OUD). En højere dosis og længere varighed af opioidbehandlingen kan øge risikoen for at udvikle OUD. Misbrug eller forsætlig misbrug af Reltebon Depot kan resultere i overdosering og/eller dødsfald. Risikoen for at udvikle OUD er forøget hos patienter med en personlig anamnese eller familieanamnese (forældre eller søskende) med misbrugsrelaterede lidelser (herunder alkoholmisbrug), hos nuværende tobaksrygere eller hos patienter med en personlig anamnese med andre psykiske sygdomme (f.eks. svær depression, angst og personlighedsforstyrrelser).

Før behandling med Reltebon Depot påbegyndes og under behandlingen skal behandlingsmål og en seponeringsplan aftales med patienten (se pkt. 4.2). Før og under behandlingen skal patienten også informeres om risiciene og tegnene på OUD. Hvis disse tegn forekommer, skal patienten rådes til at kontakte lægen.

Ved tegn på lægemiddelsøgende misbrugsadfærd (f.eks. anmodninger om genopfyldninger på et for tidligt tidspunkt) vil patienter have behov for overvågning. Dette omfatter en gennemgang af samtidig brug af opioider og psykofarmaka (såsom benzodiazepiner). For patienter med tegn og symptomer på OUD, skal rådføring med en misbrugsspecialist overvejes.

Tolerance, fysisk afhængighed og abstinenser

Patienten kan udvikle tolerance over for lægemidlet ved kronisk brug og gradvist kræve højere doser for at bevare smertekontrollen. Længerevarende brug af oxycodon kan føre til fysisk afhængighed, og der kan forekomme abstinenssymptomer efter brat seponering af behandling. Når en patient ikke længere har behov for behandling med oxycodon, kan det anbefales at nedtrappe dosis gradvis for at undgå abstinenssymptomer. Abstinenssymptomer kan omfatte gaben, mydriasis, tåreflåd, næseflåd, tremor, hyperhidrose, angst, agitation, kramper, søvnløshed og myalgi.

Kroniske, ikke-maligne smerter

Opioider er ikke førstevalg til behandling af kroniske, ikke-maligne smerter og anbefales ikke som den eneste behandling. Opioider bør anvendes som del af et omfattende behandlingsprogram, der inkluderer andre lægemidler og behandlingsmetoder. Patienter med kroniske, ikke-maligne smerter skal monitoreres for tegn på afhængighed og stofmisbrug.

Alkohol

Samtidig brug af alkohol og oxycodon kan øge bivirkningerne af oxycodon; samtidig brug bør undgås.

Parenteralt misbrug med injektion i vene

Ved parenteralt misbrug med injektion i vene kan hjælpestofferne i tabletten føre til lokal

nekrose i væv, infektion, øget risiko for endocarditis og skade på hjerteklapper der kan være fatal, granulomer i lungerne eller andre alvorlige hændelser, der kan være fatale.

Potentielt dødelig dosis af oxycodon

For at undgå at beskadige tablettens modificerede udløsning skal depottabletterne synkes hele og må ikke brækkes, tygges eller knuses. Administration af brækkede, tyggede eller knuste depottabletter fører til hurtig frigivelse og absorption af en potentielt fatal dosis oxycodon (se pkt. 4.9).

Hyperalgesi
Hyperalgesi, der ikke reagerer på en yderligere større dosis af oxycodon, kan forekomme meget sjældent, navnlig ved høje doser. Reduktion af oxycodondosis eller ændring til et alternativt opioid kan være påkrævet.

Kirurgiske indgreb

Oxycodon anbefales ikke til præoperativ brug eller i de første 12-24 timer efter operationen. Afhængigt af typen og omfanget af operationen, den valgte anæstesiprocedure, anden samtidig medicinering og patientens individuelle tilstand, afhænger det nøjagtige tidspunkt for påbegyndelse af postoperativ behandling med Reltebon Depot af en omhyggelig vurdering af risiko og fordele for hver enkelt patient.

Som for samtlige opioidpræparater, skal oxycodonprodukter anvendes med forsigtighed efter abdominalkirurgi, da opioider er kendt for at nedsætte intestinal mobilitet. De bør ikke anvendes, før lægen er forsikret om, at tarmfunktionen er normaliseret.

Endokrine virkninger

Opioider, som oxycodon, kan påvirke hypothalamus-hypofyse-binyre- eller gonade-akserne. Nogle ændringer, der kan observeres, omfatter en forhøjelse af serum-prolactin og nedsatte niveauer af plasmakortisol og testosteron. Kliniske symptomer kan manifestere sig fra disse hormonale ændringer.

Lever og galdeveje

Oxycodon kan forårsage dysfunktion af og spasme i Oddis sphincter og derved øge trykket i galdevejene samt øge risikoen for galdevejssymptomer og pankreatit. Derfor skal oxycodon administreres forsigtigt hos patienter med pankreatit og galdevejssygdomme.

Pædiatrisk population

Reltebon Depot anbefales ikke til børn under 12 år på grund af utilstrækkelige data om sikkerhed og effekt.

Hjælpestoffer

*Lactose*

Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose-/galactosemalabsorption.

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

Samtidig anvendelse af Reltebon Depot og sedativa som benzodiazepiner eller relaterede lægemidler øger risikoen for sedation, respirationsdepression, koma eller død på grund af additiv CNS deprimerende virkning. Dosis og varighed af samtidig behandling skal begrænses (se pkt. 4.4).

Lægemidler, der dæmper CNS inkluderer, men er ikke begrænset til: andre opioider, gabapentinoider såsom pregabalin, anxyolytika, hypnotika og sederende lægemidler (inkl. benzodiazepiner), antipsykotika, antidepressiva, phenothiaziner, neuroleptika, anæstetika, muskelafslappende midler, antihistaminer, antiemetika og alkohol.

Alkohol kan forstærke oxycodons farmakodynamiske virkninger; samtidig anvendelse bør

undgås.

MAO-hæmmere er kendt for at interagere med narkotiske analgetika. MAO-hæmmere forårsager CNS-ekscitation eller depression med hyper- eller hypotensiv krise (se pkt. 4.4). Oxycodon bør anvendes med forsigtighed hos patienter, der får MAO-hæmmere eller som har fået MAO-hæmmere inden for de sidste to uger (se pkt. 4.4).

Samtidig administration af oxycodon og serotoninholdige lægemidler, som f.eks. en selektiv serotoningenoptagshæmmer (SSRI-præparat) eller en serotonin-noradrenalingenoptagshæmmer (SNRI-præparat), kan medføre serotoninforgiftning. Symptomerne på serotoninforgiftning kan omfatte ændringer i mental tilstand (f.eks. agitation, hallucinationer, koma), autonom ustabilitet (f.eks. takykardi, labilt blodtryk, hypertermi), neuromuskulære forstyrrelser (f.eks. hyperrefleksi, manglende koordination, rigiditet) og/eller gastrointestinale symptomer (f.eks. kvalme, opkastning, diarré). Oxycodon skal anvendes med forsigtighed, og det kan være nødvendigt at reducere dosis hos patienter, som anvender disse lægemidler.

Lægemidler med antikolinerge virkninger (f.eks. antipsykotika, tricykliske antidepressiva, antihistaminer, antiemetika, muskelafslappende midler og lægemidler mod Morbus Parkinson) kan forstærke oxycodons antikolinergiske bivirkninger som obstipation, mundtørhed og vandladningsproblemer.

Oxycodon metaboliseres hovedsageligt af CYP3A4, og i et vist omfang af CYP2D6. Aktiviteten af disse metaboliseringsveje kan hæmmes eller induceres af forskellige lægemidler eller kostfaktorer, der indtages samtidig, hvilket kan påvirke oxycodonplasmakoncentrationen. Dosisjustering af oxycodon kan være nødvendig.

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

Nogle specifikke eksempler er angivet nedenfor:

* Itraconazol, en potent CYP3A4-hæmmer, administreret 200 mg oralt i fem dage, øgede AUC af oralt oxycodon. I gennemsnit var AUC omkring 2,4 gange højere (interval 1,5 – 3,4).
* Voriconazol, en potent CYP3A4-hæmmer, administreret som 200 mg to gange dagligt i fire dage (400 mg givet som de to første doser), øgede AUC af oralt oxycodon. I gennemsnit var AUC omkring 3,6 gange højere (interval 2,7 – 5,6).
* Telithromycin, en potent CYP3A4-hæmmer, administreret som 800 mg oralt i fire dage, øgede AUC af oralt oxycodon. I gennemsnit var AUC omkring 1,8 gange højere (interval 1,3 – 2,3).
* Grapefrugt juice, en CYP3A4-hæmmer, administreret som 200 ml tre gange dagligt i fem dage, øgede AUC af oralt oxycodon. I gennemsnit var AUC omkring 1,7 gange højere (interval 1,1 – 2,1).

CYP3A4-inducere, så som rifampicin, carbamazepin, phenytoin og perikon kan inducere oxycodons metabolisme og forårsage en stigning i oxycodon-clearance der kan medføre en reduktion i plasmakoncentrationerne af oxycodon. Det kan være nødvendigt at tilpasse oxycodon-dosis herefter.

Nogle specifikke eksempler er angivet nedenfor:

* Perikon, en CYP3A4-inducer, administreret som 300 mg tre gange dagligt i 15 dage, reducerede AUC af oralt oxycodon. I gennemsnit var AUC omkring 50 % lavere (interval 37-57 %).
* Rifampicin, en CYP3A4-inducer, administreret som 600 mg én gang dagligt i syv dage, reducerede AUC af oralt oxycodon. I gennemsnit var AUC omkring 86 % lavere.

Lægemidler, der hæmmer CYP2D6-aktiviteten, så som paroxetin og quinidin, kan forårsage en reduktion i oxycodon-clearance, der kan medføre en stigning i plasmakoncentrationerne af oxycodon. Dog har samtidig administration med hæmmere af CYP2D6 kun resulteret i en mindre effekt på oxycodon-elimination og ingen effekt på oxycodons farmakodynamiske effekter.

Det vides ikke, om andre relevante isoenzymhæmmere påvirker omdannelsen af oxycodon. Der bør tages højde for mulige interaktioner.

Der er observeret klinisk relevante forandringer i INR-værdier (International Normalized Ratio) i begge retninger hos personer, der har fået antikoagulantia af coumarintypen sammen med oxycodon.

Der foreligger ingen undersøgelser af oxycodons påvirkning af CYP-katalyseret metabolisme af andre lægemidler.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Brug af dette lægemiddel skal i videst mulige omfang undgås hos patienter, der er gravide eller ammer.

Graviditet

Der er begrænsede data fra anvendelse af oxycodon til gravide kvinder. Spædbørn, der er født af mødre, der har fået opioider i de sidste 3 til 4 uger inden fødslen, skal monitoreres for respirationsdepression. Der kan eventuelt ses abstinenssymptomer hos nyfødte, hvis mødre er i behandling med oxycodon.

Amning

Oxycodon kan udskilles i human mælk og forårsage respirationsdepression hos det ammede barn. Oxycodon bør derfor ikke bruges hos kvinder, der ammer.

Fertilitet

Der er ingen humane data vedrørende effekt af oxycodon på fertiliteten. Studier i rotter viste ingen effekt på fertilitet (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Mærkning.

Oxycodon kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Dette er især muligt i starten af behandlingen med oxycodon, ved øgning af dosis eller produktrotation, og hvis oxycodon bliver kombineret med andre CNS-dæmpende midler.

Patienter, der er stabiliseret på en specifik dosis, vil nødvendigvis ikke opleve sådanne begrænsninger. Derfor skal den behandlende læge tage stilling til, hvorvidt patienten må føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen

På grund af dets farmakologiske egenskaber, kan oxycodon forårsage respirationsdepression, miosis, bronkospasmer og spasmer i glatmuskulaturen, og det kan undertrykke hosterefleksen.

De hyppigst rapporterede bivirkninger er kvalme (især i starten af behandlingen) og forstoppelse.

Respirationsdepression er den alvorligste bivirkning ved en opioidoverdosis og forekommer oftest hos ældre eller svækkede patienter. Opioider kan forårsage svær hypotension hos udsatte individer.

Liste over bivirkninger i tabelform

Bivirkningerne er angivet nedenfor efter systemorganklasse og hyppighed.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Systemorganklasse | Meget almindelig (≥ 1/10) | Almindelig (≥ 1/100 til <1/10) | Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til <1/100) | Sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000) | Meget sjælden (<1/10.000) | Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data) |
| Infektioner og parasitære sygdomme |  |  |  | Herpes simplex |  |  |
| Blod og lymfesystem |  |  |  | Lymfadenopati |  |  |
| Immunsystemet |  |  | Overfølsomhed |  |  | Anafylaktisk reaktion, anafylaktoid reaktion |
| Det endokrine system |  |  | Syndrom ved uhensigtsmæssig produktion af antidiuretisk hormon |  |  |  |
| Metabolisme og ernæring |  | Nedsat appetit | Dehydrering | Øget appetit |  |  |
| Psykiske forstyrrelser |  | Angst, konfusionstilstand, depression, nervøsitet, søvnløshed, unormale tanker  | Agitation, affektlabilitet, eufori, opfattelsesforstyrrelser (f.eks. hallucinationer, derealisation), nedsat libido, lægemiddelafhængighed (se pkt. 4.4) |  |  | Aggression |
| Nervesystemet | Somnolens, svimmelhed, hovedpine | Tremor, sløvhed | Amnesi, krampeanfald (især hos personer med epilepsi eller med tendens til krampeanfald), migræne, hypertoni, hypotoni, ufrivillige muskelsammentrækninger, hypoæstesi, unormal koordination, taleforstyrrelser, synkope, paræstesi, dysgeusi |  |  | Hyperalgesi |
| Øjne |  |  | Synsnedsættelse, miosis, tåresekretionslidelse |  |  |  |
| Øre og labyrint |  |  | Hyperakusis, vertigo |  |  |  |
| Hjerte |  |  | Takykardi, palpitationer (i forbindelse med abstinenssyndrom) |  |  |  |
| Vaskulære sygdomme |  |  | Vasodilatation | Hypotension, ortostatisk hypotension |  |  |
| Luftveje, thorax og mediastinum |  | Dyspnø, bronkospasme | Respirationsdepression, dysfoni, hoste, pharyngitis, rhinitis, |  |  | Central søvnapnøsyndrom |
| Mave-tarm-kanalen | Obstipation, opkastning, kvalme | Abdominalsmerter, diarré, mundtørhed, dyspepsi  | Mundsår, gingivitis, stomatitis, dysfagi flatulens, eructatio, ileus | Melæna, misfarvning på tænderne,blødning fra gummerne |  | Caries dentalis |
| Lever og galdeveje |  |  | Forhøjede leverenzymer |  |  | Kolestase, galdevejskolik, Sphincter Oddi-dysfunktion |
| Hud og subkutane væv | Pruritus | Hududslæt/udslæt, hyperhidrose | Tør hud | Urticaria, fotosensitivitetsreaktion | Eksfoliativ dermatitis |  |
| Nyrer og urinveje |  | Imperiøs vandladningstrang  | Urinretention | Hæmaturi |  |  |
| Det reproduktive system og mammae |  |  | Erektil dysfunktion, hypogonadisme |  |  | Amenoré |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet |  | Asteni, træthed | Kulderystelser, abstinenssymptomer, smerter (f.eks. brystsmerter), utilpashed, ødemer, perifert ødem, lægemiddeltolerance, tørst | Vægtforøgelse, vægttab, cellulitis |  | Lægemiddelrelateret abstinenssyndrom hos neonatale |
| Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer |  |  | Skader fra ulykker |  |  |  |

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

*Lægemiddelafhængighed*

 Gentagen brug af Reltebon Depot kan føre til lægemiddelafhængighed selv ved terapeutiske doser. Risikoen for lægemiddelafhængighed kan variere afhængig af en patients individuelle risikofaktorer, dosis og varighed af opioidbehandlingen (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle mistænkte bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Symptomer

Miosis, respirationssvækkelse, somnolens, nedsat skeletal muskeltonus, blodtryksfald, og toksisk leukoencefalopati er observeret med oxycodonoverdosis. I alvorlige tilfælde kan der forekomme kredsløbskollaps, stupor, koma, bradykardi og ikke-kardiogent lungeødem, hypotension og død. Misbrug med indtagelse af store doser af stærke opioider såsom oxycodon kan være fatal.

Den dødelige dosis for voksne (uden udvikling af tolerance) er angivet til at være ca. 60-100 mg oralt.

Behandling

Først og fremmest skal der skabes frie luftveje og indledes assisteret eller kontrolleret ventilation.

I tilfælde af overdosering kan der være behov for intravenøs administration af en opioid­antagonist (f.eks. 0,4-2 mg naloxon intravenøst). Administration af enkeltdoser skal gentages med 2-3 minutters interval afhængigt af den kliniske situation. Der kan gives intravenøs infusion af 2 mg naloxon i 500 ml isotonisk saltvand eller 5 % dextrose­opløsning (svarende til 0,004 mg naloxon/ml). Infusionshastigheden justeres i forhold til tidligere bolusinjektioner og patientens respons.

Maveudskylning kan overvejes. Hvis der er tale om indtagelse af en større mængde i løbet af 1 time, kan det overvejes at give aktivt kul (50 g til voksne, 10-15 g til børn), forudsat at det er muligt at beskytte luftvejene. Det er nok rimeligt at antage, at sen administration af aktivt kul kan være gavnligt ved depotformuleringer, men der foreligger dog ingen dokumentation af dette.

Et passende afføringsmiddel (f.eks. en polyethylenglycol-opløsning) kan være gavnligt til at fremme passagen.

Hvis der opstår kredsløbschok, skal der om nødvendigt gives understøttende behandling (kunstig ventilation, ilttilførsel, administration af vasopressor­midler og infusionsterapi). Ved hjertestop eller hjertearytmi kan der anvendes hjertemassage eller defibrillator. Efter behov gives endvidere assisteret ventilation samt opretholdelse af væske- og elektrolyt­balancen.

**4.10 Udlevering**

 A§4 (kopieringspligtigt)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Naturlige opiumalkaloider, ATC-kode: N02AA05.

Virkningsmekanisme

Oxycodon udviser affinitet til kappa-, my- og delta-opioidreceptorer i hjerne og rygmarv. Ved disse receptorer virker det som opioidagonist uden antagonistisk virkning. Den terapeutiske virkning er hovedsageligt analgetisk og sedativ. Sammenlignet med oxycodon med konventionel udløsning enten alene eller i kombination med andre stoffer giver depottabletten smertelindring i væsentlig længere tid uden at øge forekomsten af bivirkninger.

Det endokrine system

Se pkt. 4.4.

Mave-tarmsystemet

Opioider kan inducere spasmer i sphincter Oddi.

Andre farmakologiske virkninger

In vitro- og dyreforsøg viser, at naturlige opioider, såsom morfin, har forskellige virkninger på dele af immunsystemet. Den kliniske signifikans af disse fund er ukendt.

Det er uvist, om oxycodon, som er et semisyntetisk opioid, har samme immunologiske virkninger som morfin.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Reltebon Depot depottabletters relative biotilgængelighed svarer til biotilgængeligheden af hurtigtvirkende oxycodon med maksimalt opnåede plasmakoncentrationer ca. 3 timer efter indtagelse af depottabletterne i forhold til 1-1,5 timer. De maksimale plasmakoncentrationer og udsving i oxycodon-koncentrationerne ved brug af henholdsvis depotformuleringer og hurtigtvirkende formuleringer er sammenlignelige, når formuleringerne administreres ved samme daglige dosis med henholdsvis 12 og 6 timers mellemrum.

Et fedtrigt måltid før indtagelse af tabletterne påvirker ikke den maksimale koncentration eller omfanget af absorption af oxycodon.

Tabletterne må ikke knuses, deles eller tygges, da dette ødelægger den kontrollerede frigivelse og fører til hurtig frigivelse af oxycodon og absorption af en potentielt fatal dosis af oxycodon.

Fordeling

Oxycodons absolutte biotilgængelighed er ca. to tredjedele i forhold til parenteral administration. I steady state har oxycodon et fordelingsvolumen på 2,6 l/kg, en plasmaproteinbinding på 38-45 %, en eliminationshalveringstid på 4-6 timer og en plasmaclearance på 0,8 l/min.

Biotransformation

Oxycodon metaboliseres i tarmen og leveren til noroxycodon og oxymorphon samt til flere glucuronidkonjugater. Det tyder på at CYP3A4 og CYP2D6 er involveret i dannelsen af henholdsvis noroxycodon og oxymorphon.. Oxymorphon har analgetisk virkning men er tilstede i plasma i lave koncentrationer og anses ikke for at medvirke til oxycodons farmakologiske virkning.

Elimination

Oxycodon og dets metabolitter udskilles i urin og fæces. Oxycodon passerer placenta og udskilles i modermælk.

Linearitet/non-linearitet

Ud fra en dosisproportionel vinkel er depottabletterne bioækvivalente med henblik på mængden af absorberet aktiv substans og også sammenlignelige med henblik på absorptionshastighed.

Ældre

Plasmakoncentrationen af oxycodon hos ældre personer er 15% større i forhold til yngre personer.

Køn

I gennemsnit er plasmakoncentrationen af oxycodon optil 25% højere hos kvindelige individer i forhold til mandlige, når der justeres for kropsvægt. Årsagen til denne forskel er ukendt.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Patienter med mild, moderat og svær nedsat nyrefunktion viste henholdsvis 1,1-, 1,4- og 1,7–foldig stigning i plasmakoncentrationer i forhold til patienter med normal nyrefunktion. AUC steg i gennemsnit henholdsvis 1,5-, 1,7- og 2,3-foldigt i forhold til patienter med normal nyrefunktion Oxycodons eliminationshalveringstid steg henholdsvis 1,5-, 1,2- og 1,4-foldigt i forhold til patienter med normal nyrefunktion.

Patienter med nedsat leverfunktion

Patienter med mild, moderat og svær nedsat leverfunktion viste henholdsvis 1,2-, 2,0- og 1,9–foldig stigning i plasmakoncentrationer i forhold til patienter med normal leverfunktion. AUC steg i gennemsnit henholdsvis 1,4-, 3,2- og 3,2-foldigt i forhold til patienter med normal leverfunktion Oxycodons eliminationshalveringstid steg henholdsvis 1,1-, 1,8- og 1,8-foldigt i forhold til patienter med normal leverfunktion.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Teratogenicitet

I dyreforsøg havde oxycodon ingen effekt på fertiliteten og den tidlige embryoudvikling hos han- og hunrotter, der fik doser på op til 8 mg/kg legemsvægt, og medførte ingen misdannelser hos rotter ved doser på op til 8 mg/kg legemsvægt og hos kaniner ved doser på 125 mg/kg legemsvægt. Der blev dog set en dosisrelateret stigning i udviklingsmæssige variationer (øget forekomst af 27 præsakrale hvirvler og ekstra sæt ribben) hos kaniner, når der blev anvendt individuelle fostre til de statistiske vurderinger. Når der blev anvendt kuld til den statistiske vurdering af disse parametre, var det alene forekomsten af 27 præsakrale hvirvler, der var øget, og dette var kun i gruppen, som fik 125 mg/kg, som var et doseringsniveau, der medførte svære farmakotoksiske effekter hos drægtige dyr.

I et studie af den præ- og postnatale udvikling hos rotter, var moderdyrets legemsvægt og fødeindtagsparametre reduceret ved doser ≥ 2 mg/kg/dag i forhold til kontrol gruppen. Legemsvægte var lavere i F1 generationen fra moderrotter i doseringsgruppen ved 6 mg/kg/dag. Der var ingen effekter på de fysiske, refleksologiske og sensoriske udviklingsparametre eller på de adfærdsmæssige og reproduktive indekser hos F1-ungerne (NOEL for F1-unger var 2 mg/kg/dag baseret på legemesvægtpåvirkninger set ved 6 mg/kg/dag). Der sås ingen påvirkninger på F2 generationen ved nogen af doserne i forsøget.

Karcinogenicitet
Der er ikke udført langtidsforsøg vedrørende karcinogenicitet.

Mutagenicitet
Resultaterne fra *in vitro*- *og in-vivo* undersøgelser indikerer at oxycodons genotoksiske risiko hos mennesker er minimal eller fraværende ved de systemiske oxycodon koncentrationer der opnås terapeutisk.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Lactosemonohydrat

Hypromellose

Povidon K30

Stearinsyre

Magnesiumstearat

Vandfri kolloid silica

Tabletovertræk

*5 mg:*

Polyvinylalkohol

Titandioxid (E171)

Macrogol 3350

Talcum

Blå indigo carmin aluminium lake (E132)

Jernoxid, gul (E172)

*10 mg:*

Titandioxid (E171)

Hypromellose

Macrogol 400

Polysorbat 80

*15 mg:*

Polyvinylalkohol

Titandioxid (E171)

Macrogol 3350

Talcum

Jernoxid, sort (E172)

Jernoxid, gul (E172)

*20 mg:*Polyvinylalkohol

Titandioxid (E171)

Macrogol 3350

Talcum

Jernoxid, rød (E172)

*30 mg:*

Polyvinylalkohol

Macrogol 3350

Talcum

Jernoxid, rød (E172)

Jernoxid, sort (E172)

Blå indigo carmin aluminium lake (E132)

*40 mg:*

Polyvinylalkohol

Titandioxid (E171)

Macrogol 3350

Talcum

Jernoxid, gul (E172)

*60 mg:*

Polyvinylalkohol

Macrogol 3350

Talcum

Jernoxid, rød (E172)

Carmin (E120)

Jernoxid, sort (E172)

*80 mg:*

Polyvinylalkohol

Macrogol 3350

Talcum

Titandioxid (E171)

Blå indigo carmin aluminium lake (E132)

Jernoxid, gul (E172)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Blisterpakning

Må ikke opbevares over 25 °C.

HDPE-beholder

5 mg, 10 mg, 15 mg: Må ikke opbevares over 30 °C.

20 mg, 30 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg: Dette lægemiddel kræver ingen særlige opbevaringsbetingelser.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Børnesikret blisterpakning (PVC/Al/PET/papir)

Pakningsstørrelser:

5 mg: 1, 20, 28, 30, 50, 56, 60 og 100 stk.

10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg: 1, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98 og 100 stk.

15 mg: 1, 20, 28, 30, 50, 56, 98 og 100 stk.

30 mg, 60 mg: 1, 20, 28, 30, 50, 56, 98 og 100 stk.

Blisterpakning (PVC/Al) i karton

Pakningsstørrelser:

5 mg: 1, 20, 28, 30, 50, 56, 60 og 100 stk.

10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg: 1, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98 og 100 stk.

15 mg: 1, 20, 28, 30, 50, 56, 98 og 100 stk.

30 mg, 60 mg: 1, 20, 28, 30, 50, 56, 98 og 100 stk.

Hvide rund, børnesikret HDPE tabletbeholder med PP hætte

Pakningsstørrelser: 98 og 100 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Destruktion: Ingen særlige forholdsregler.

Håndteringsvejledning for brugen af børnesikrede blistre

1. Tryk ikke tabletten direkte ud af blisterkortet

2. Fjern en blisterdel fra kortet langs den perforerede linje

3. Fjern forsigtigt bagsiden for at åbne blisterdelen

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Teva B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

 Holland

**Repræsentant**

Teva Denmark A/S

Vandtårnsvej 83A

2860 Søborg

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 5 mg: 51823

 10 mg: 51824

 15 mg: 51825

 20 mg: 51826

 30 mg: 51827

 40 mg: 51828

 60 mg: 51829

 80 mg: 51830

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 23. april 2014

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 15. oktober 2024