



SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

OxyNorm injectie 10 mg/ml, oplossing voor injectie of infusie

OxyNorm injectie 50 mg/ml, oplossing voor injectie of infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

OxyNorm injectie 10 mg/ml:

Oxycodonhydrochloride 10 mg/ml (overeenkomend met 9 mg/ml oxycodon base)

OxyNorm injectie 50 mg/ml:

Oxycodonhydrochloride 50 mg/ml (overeenkomend met 45 mg/ml oxycodon base)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie of infusie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

OxyNorm injectie is geïndiceerd bij volwassenen en adolescenten (van 12 jaar en ouder) voor de behandeling van ernstige pijn die het gebruik van sterk werkende opioïden vereist.

OxyNorm injectie is geïndiceerd bij volwassenen voor de behandeling van ernstige post-operatieve pijn.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosering dient te worden aangepast aan de ernst van de pijn, de algehele toestand van de patiënt en de medicatie die is en/of wordt gebruikt. De juiste dosering per individuele patiënt is de laagste dosis die de pijn voldoende onder controle houdt met geen of verdraagbare bijwerkingen.

Als een opioïdenformulering met directe afgifte als 'rescue-medicatie' naast een formulering met verlengde afgifte wordt gebruikt, kan de behoefte aan meer dan twee 'rescues' per dag een aanwijzing zijn dat de dosering met verlengde afgifte verhoogd moet worden.

Volwassenen en adolescenten (van 12 jaar en ouder)

De volgende startdoseringen worden aangeraden. Een stapsgewijze verhoging van de dosering kan vereist zijn indien het analgetisch effect onvoldoende is, of de ernst van de pijn toeneemt.

De dosering hangt van het soort gebruik af:

Intraveneuze bolus

Aanbevolen wordt een bolusdosering van 1 tot 10 mg langzaam toe te dienen gedurende 1-2 minuten. Bij acute pijn moet de dosis geleidelijk getitreerd worden tot een optimaal pijnstillend effect bereikt is. Er dient niet vaker dan iedere 4 uur een dosis te worden toegediend. Hiervoor dient **OxyNorm** injectie 10 mg/ml te worden gebruikt.

Bij adolescenten wordt een maximale bolusdosering van 5 mg oxycodonhydrochloride aanbevolen.

Intraveneuze infusie

Een startdosering van 2 mg/uur wordt aangeraden.

Intraveneuze patiënt gecontroleerde analgesie

Bolusdoseringen van 0,03 mg/kg dienen te worden toegediend met een minimale lock-out tijd (intervaltijd) van 5 minuten.

Subcutane bolus

Gebruik als 10 mg/ml oplossing.

Een startdosering van 5 mg wordt aangeraden. Bij acute pijn moet de dosis geleidelijk getitreerd worden tot een optimaal pijnstillend effect bereikt is. De bolusdoseringen kunnen herhaald worden, gewoonlijk iedere 4 uur, als de pijnstilling afneemt. **OxyNorm** injectie 50 mg/ml dient te worden gebruikt indien doseringen hoger dan 20 mg nodig zijn.

Subcutane infusie

Een startdosering van 7,5 mg/dag wordt aangeraden, bij patiënten die nooit eerder opioïden hebben gebruikt, waarbij stapsgewijs wordt getitreerd tot de symptomen onder controle zijn.

Kankerpatiënten die subcutane toediening nodig hebben na orale toediening van oxycodon, kunnen een veel hogere dosering nodig hebben (zie hieronder).

Bij adolescenten wordt een startdosering van 5 mg oxycodonhydrochloride per dag aanbevolen.

Duur van de behandeling

OxyNorm injectie dient niet langer te worden gebruikt dan noodzakelijk. **OxyNorm** injectie 50 mg/ml dient niet langer dan 4 weken te worden gebruikt. Zie rubriek 4.4 "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik" voor de noodzaak van nauwkeurige opvolging van ontwikkeling van afhankelijkheid en misbruik.

Overschakelen van orale naar parenterale oxycodon

De dosering dient te worden gebaseerd op de volgende ratio: 2 mg orale oxycodon komt overeen met 1 mg parenterale oxycodon. Bij patiënten die reeds i.v. morfine toegediend kregen alvorens werd gestart met de i.v. oxycodon-behandeling, moet de dagelijkse dosering berusten op de volgende verhouding: 5 mg i.v. oxycodon is gelijk aan 5 mg i.v. morfine. Opgemerkt dient te worden dat dit slechts een richtlijn is voor de vereiste dosis **OxyNorm** injectie. De onderlinge verschillen tussen patiënten maken het noodzakelijk de dosering voor elke afzonderlijke patiënt zorgvuldig in te stellen.

Niet-maligne pijn

Opioiden dienen alleen te worden toegepast bij niet-maligne pijn die niet meer voldoende kan worden behandeld met niet-opioiden. Ze dienen onderdeel uit te maken van een uitgebreide behandeling. De behoefte om de behandeling voort te zetten dient regelmatig te worden beoordeeld.

Ouderen

Bij oudere patiënten dient de dosering voorzichtig te worden vastgesteld. Er dient gestart te worden met de laagste dosering en vervolgens voorzichtig te worden getitreerd naar controle van de pijn.

Patiënten met lichte tot matige nier- of leverfunctiestoornissen

De oxycodonconcentratie in het plasma van deze groep patiënten kan in vergelijking met patiënten met een normale nier- en leverfunctie hoger liggen. De dosistitratie voor deze patiënten dient een conservatieve benadering te volgen. De aanbevolen startdosering voor volwassenen dient te worden verminderd met 50% (bijvoorbeeld een totale dagelijkse dosis van 10 mg oraal bij patiënten die niet eerder met opioïden zijn behandeld). Elke patiënt dient op basis van de klinische situatie te worden getitreerd totdat het pijnstillende effect bereikt is. Gebruik bij patiënten met ernstige nier- of leverfunctiestoornissen is gecontraïndiceerd.

Pediatrische patiënten

Opioiden mogen enkel gebruikt worden voor de behandeling van ernstige pijn bij kinderen, nadat de voordelen en risico's zorgvuldig zijn afgewogen.

Kinderen jonger dan 12 jaar

De veiligheid en werkzaamheid van oxycodon bij kinderen jonger dan 12 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Duur van de behandeling

Oxycodon dient niet langer dan noodzakelijk te worden gebruikt.

Wijze van toediening

Oxynorm injectie is bedoeld voor subcutane of intraveneuze injectie of infusie.

Voor verdunningsinstructies voorafgaand aan de toediening, zie rubriek 6.6.

Behandeldoelen en stopzetting

Voordat de behandeling met **OxyNorm** injectie wordt gestart, dient samen met de patiënt een behandelstrategie, inclusief behandelduur en behandeldoelen, en een plan voor het beëindigen van de behandeling te worden overeengekomen, in overeenstemming met de richtlijnen voor pijnmanagement. Tijdens de behandeling moet er regelmatig contact zijn tussen de arts en de patiënt om de noodzaak van voortzetting van de behandeling te evalueren, stopzetting te overwegen en, indien nodig, de dosering aan te passen. Wanneer een patiënt geen behandeling met oxycodon meer nodig heeft, kan het raadzaam zijn de dosis geleidelijk af te bouwen om ontwenningverschijnselen te voorkomen. Bij gebrek aan adequate pijnbestrijding moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van hyperalgesie, tolerantie en progressie van de onderliggende ziekte (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Oxycodon mag niet worden gebruikt in enige situatie waarin opioïden gecontra-indiceerd zijn:

- ernstige ademhalingsdepressie met hypoxie
- hoofdletsel
- paralytische ileus
- acute buik
- chronische obstipatie
- ernstige vormen van luchtwegobstructie
- ernstige astma bronchiale
- cor pulmonale
- verhoogde koolstofdioxide spiegels in het bloed (hypercapnie)
- acute leveraandoeningen
- ernstige leverfunctiestoornissen
- ernstige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring < 10ml/min)
- cyanose

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het grootste risico van overmatig gebruik van opioïden is ademhalingsdepressie. Voorzichtigheid is geboden bij het toedienen van oxycodon bij patiënten met hypothyreoïdie, myxoedeem, opioïd-afhankelijke patiënten, patiënten met intracraniale laesies, een verhoogde intracraniale druk, verminderd bewustzijn met onbekende oorzaak, hypotensie, hypovolemie, aandoeningen aan de galwegen, pancreatitis, ontstekingen aan de darmen, prostaathypertrofie, ziekte van Addison, bijnierschorsinsufficiëntie, alcoholisme, delirium tremens, toxische psychose, nier- en leverfunctiestoornissen, ernstige longfunctiestoornissen, bij verzwakte oudere patiënten of patiënten die MAO-remmers gebruiken.

OxyNorm injectie mag niet worden gebruikt indien de mogelijkheid van paralytische ileus aanwezig is. Mocht paralytische ileus tijdens het gebruik worden vermoed of vastgesteld, dan dient de toediening onmiddellijk te worden gestaakt (zie rubriek 4.3). Wegens een verhoogd peri-operatief risico op ileus en ademhalingsdepressie dient *OxyNorm* injectie met voorzichtigheid te worden gebruikt voor een operatie en binnen de eerste 12-24 uur na een operatie.

Zoals bij alle opioïd-preparaten mag een patiënt die een chordotomie of andere pijnverlichtende operatie dient te ondergaan binnen 6 uur voor de operatie geen *OxyNorm* injectie toegediend krijgen. Wanneer een vervolgbehandeling met oxycodon naderhand is geïndiceerd, dan moet de dosering worden aangepast aan de nieuwe postoperatieve behoefte.

Zoals bij alle opioïd-preparaten is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van oxycodon producten na buikoperaties, aangezien van opioïden bekend is dat ze een nadelige invloed hebben op de motiliteit van de darmen. Ze mogen pas worden gebruikt nadat de arts heeft vastgesteld dat de darmfunctie weer normaal is.

Hyperalgesie die niet reageert op een verdere dosisverhoging van oxycodonhydrochloride kan optreden met name bij hoge doseringen. Het kan nodig zijn de dosis oxycodonhydrochloride te verlagen of over te schakelen op een ander opioïd.

Bij pijn van niet-maligne origine, dienen opioïden deel uit te maken van een uitgebreid behandelingsprogramma waarin naast medicatie ook andere therapieën zijn opgenomen. Indien de behandeling met een opioïd geschikt wordt geacht, is het belangrijk om niet te proberen de dosering zo laag mogelijk te houden, maar om de dosering te vinden die een adequate pijnstilling geeft met zo min mogelijk bijwerkingen.

Dit product valt onder de bepalingen van de Opiumwet.

Opiaatgebruiksstoornis (misbruik en afhankelijkheid)

Tolerantie en lichamelijke en/of psychologische afhankelijkheid kunnen optreden bij herhaalde toediening van opioïden zoals oxycodon. Herhaald gebruik van **OxyNorm** injectie kan leiden tot opiaatgebruiksstoornis (*opioid use disorder*, OUD). Een hogere dosis en langere duur van de behandeling met opioïden kan het risico op de ontwikkeling van OUD verhogen. Misbruik of opzettelijk misbruik van **OxyNorm** injectie kan leiden tot een overdosis en/of overlijden. Het risico op het ontwikkelen van OUD is verhoogd bij patiënten met een persoonlijke of een familiegeschiedenis (ouders of broers en zussen) van middelenmisbruikstoornissen (waaronder alcoholmisbruikstoornis), bij huidige tabaksgebruikers of bij patiënten met een persoonlijke geschiedenis van andere psychische stoornissen (bijv. depressie, angst- en persoonlijkheidsstoornissen).

Voordat de behandeling met **OxyNorm** injectie wordt gestart en tijdens de behandeling, dienen de behandeldoelen en een stopzettingsplan te worden overeengekomen met de patiënt (zie rubriek 4.2). Voor en tijdens de behandeling dient de patiënt tevens te worden geïnformeerd over de risico's en tekenen van OUD. Patiënten moeten worden geadviseerd om contact met hun arts op te nemen als deze tekenen optreden.

Patiënten dienen gecontroleerd te worden op tekenen van drugszoekend gedrag (bijv. te vroege verzoeken om aanvullingen). Dit omvat de beoordeling van gelijktijdige opioïden en psychoactieve middelen (zoals benzodiazepinen). Voor patiënten met tekenen en symptomen van OUD dient overleg met een verslavingsdeskundige te worden overwogen.

Ontwenningssyndroom

Ontwenningssymptomen kunnen optreden bij abrupt staken van de behandeling. Ontwenningssymptomen kunnen bestaan uit geeuwen, mydriasis, tranenvloed, loopneus, spiertrillingen, zweten, angst, agitatie, convulsies en slapeloosheid. Wanneer een behandeling met oxycodon gestopt wordt, dient deze langzaam te worden afgebouwd om het optreden van ontwenningssymptomen te voorkomen.

Lever- en galaandoeningen

Oxycodon kan disfunctie en spasme van de sfincter van Oddi veroorzaken, waardoor het risico op symptomen van de galwegen en pancreatitis toeneemt. Daarom dient oxycodon met voorzichtigheid te worden toegediend bij patiënten met pancreatitis en aandoeningen van de galwegen.

Opioïden, zoals oxycodonhydrochloride, kunnen de hypothalamus-hypofyse-bijnierschors of -gonadale as beïnvloeden. Zo is er een toename van prolactinespiegel en een afname van de cortisol- en testosteronspiegels. Door deze hormonale veranderingen kunnen klinische symptomen optreden (zie rubriek 4.8).

Gelijktijdig gebruik van **OxyNorm** injectie en alcohol kan het optreden van bijwerkingen van **OxyNorm** injectie doen toenemen; gelijktijdig gebruik moet worden vermeden.

Risico van gelijktijdig gebruik met sedativa, zoals benzodiazepinen of gerelateerde middelen

Gelijktijdig gebruik van **OxyNorm** injectie met sedativa, zoals benzodiazepinen of gerelateerde middelen, kan leiden tot sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's dient het voorschrijven van deze sedativa te worden beperkt tot patiënten bij wie er geen alternatieve behandelopties mogelijk zijn. Wanneer wordt besloten **OxyNorm** injectie gelijktijdig voor te schrijven met sedativa dient de laagst mogelijk effectieve dosis te worden gebruikt en dient de duur van de behandeling zo kort mogelijk te zijn.

Patiënten moeten nauwlettend worden gevolgd op tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie of sedatie. Hierbij wordt sterk aanbevolen patiënten en hun verzorgers op de hoogte te stellen van deze symptomen (zie rubriek 4.5).

Slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen

Opioiden kunnen slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen veroorzaken, waaronder centrale slaapapneu (CSA) en slaapgerelateerde hypoxemie. Opioidengebruik verhoogt het risico op CSA op een dosisafhankelijke manier. Overweeg bij patiënten met CSA om de totale dosering van opioiden te verlagen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het centraal dempend effect kan worden vergroot door gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die het centraal zenuwstelsel dempen zoals, opioiden, tranquillizers, anaesthetica, spierrelaxantia, antidepressiva, fenothiazines, neuroleptica, antihypertensiva, anticholinergica en anti-epileptica (bijv. pregabaline, gabapentine).

Er zijn geen farmacokinetische interacties waargenomen tussen oxycodon en pregabaline. Farmacokinetische interacties tussen gabapentine en oxycodon zijn niet bestudeerd.

Het is bekend dat mono-amino-oxidaseremmers een interactie aangaan met narcotische analgetica, met CZS-excitatie of -depressie en hyper- of hypotensieve crisis als gevolg (zie rubriek 4.4). Oxycodon dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij gelijktijdige toediening van MAO-remmers of korter dan 2 weken na staken van het gebruik van MAO-remmers (zie rubriek 4.4).

Alcohol kan de farmacodynamische effecten van *OxyNorm* injectie versterken; gelijktijdig gebruik moet worden vermeden.

Gelijktijdige toediening van oxycodon en serotonerge middelen zoals een selectieve serotonineheropnameremmer (SSRI) of een serotonine-norepinefrineheropnameremmer (SNRI) kan serotoninetoxiciteit veroorzaken. De symptomen van serotoninetoxiciteit kunnen onder andere een verandering van mentale toestand (bijv. agitatie, hallucinaties, coma), autonome instabiliteit (bijv. tachycardie, labiele bloeddruk, hyperthermie), neuromusculaire afwijkingen (bijv. hyperreflexie, incoördinatie, stijfheid) en/of gastro-intestinale symptomen (bijv. misselijkheid, braken, diarree) zijn. Oxycodon moet met voorzichtigheid worden gebruikt en het is mogelijk dat de dosering moet worden verlaagd bij patiënten die deze geneesmiddelen gebruiken.

Oxycodon wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A4 en deels door CYP2D6. Gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen of voedingssupplementen kan het metabolisme remmen of induceren.

CYP3A4 remmers, zoals macrolide antibiotica (bv. clarithromycine, erythromycine, telithromycine), schimmeldodende middelen van het azool-type (bv. ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol), proteaseremmers (bv. boceprevir, ritonavir, indinavir, nelfinavir en saquinavir), cimetidine en pompelmoessap kunnen de klaring van oxycodon verminderen. Dit kan leiden tot verhoogde oxycodon plasmaconcentraties. Daarom dient de dosering oxycodon eventueel te worden aangepast. Een aantal specifieke voorbeelden worden hieronder weergegeven:

- Itraconazol, een sterke CYP3A4-remmer, toegediend 200 mg oraal gedurende vijf dagen, verhoogde de AUC van oraal oxycodon. Gemiddeld was de AUC ongeveer 2,4 keer hoger (spreidingsbreedte 1,5 - 3,4).

- Voriconazol, een CYP3A4-remmer, toegediend 200 mg tweemaal daags gedurende vier dagen (400 mg gegeven als eerste twee doses), verhoogde de AUC van oraal oxycodon. Gemiddeld was de AUC ongeveer 3,6 keer hoger (spreidingsbreedte 2,7 tot 5,6).
- Telithromycine, een CYP3A4-remmer, toegediend 800 mg oraal gedurende vier dagen, verhoogde de AUC van oraal oxycodon. Gemiddeld was de AUC 1,8 keer hoger (spreidingsbreedte 1,3 - 2,3).
- Pompelmoessap, een CYP3A4-remmer, toegediend 200 ml drie keer per dag gedurende vijf dagen, verhoogde de AUC van oraal oxycodon. Gemiddeld was de AUC ongeveer 1,7 keer hoger (spreidingsbreedte 1,1 - 2,1).

CYP3A4 induceerders, zoals rifampicine, carbamazepine, fenytoïne en sint-janskruid kunnen het metabolisme van oxycodon induceren en de klaring van oxycodon doen toenemen. Dit resulteert in een vermindering van de oxycodon plasmaconcentraties. De dosering oxycodon dient eventueel te worden aangepast. Een aantal specifieke voorbeelden worden hieronder weergegeven:

- Sint-janskruid, een CYP3A4 induceerder, toegediend 300 mg driemaal per dag gedurende vijftien dagen, verminderde de AUC van oraal oxycodon. Gemiddeld was de AUC ongeveer 50% lager (spreidingsbreedte 37 - 57 %).
- Rifampicine, een CYP3A4 induceerder, toegediend 600 mg eenmaal daags gedurende zeven dagen, verminderde de AUC van oraal oxycodon. Gemiddeld was de AUC ongeveer 86% lager.

CYP2D6 remmers, zoals paroxetine en kinidine, kunnen de klaring van oxycodon verminderen wat kan leiden tot verhoogde oxycodon plasmaconcentraties.

Sedativa, zoals benzodiazepinen of gerelateerde middelen

Gelijktijdig gebruik van opioïden met geneesmiddelen zoals benzodiazepinen of gerelateerde middelen kan door de additionele dempende werking op het centrale zenuwstelsel het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden doen toenemen. De dosis en duur van gelijktijdig gebruik dienen te worden beperkt (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Het gebruik van dit geneesmiddel dient zoveel mogelijk te worden vermeden door patiënten die zwanger zijn of borstvoeding geven.

Zwangerschap

Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van oxycodon bij zwangere vrouwen. Oxycodon dringt door in de placenta. Pasgeborenen dienen gecontroleerd te worden op ademhalingsdepressie indien hun moeder tijdens de laatste 3 tot 4 weken voor de bevalling opioïden heeft gebruikt. Het gebruik van oxycodon gedurende de zwangerschap kan leiden tot het neonatale opioïd ontwenningssyndroom.

Borstvoeding

Oxycodon wordt uitgescheiden in de moedermelk en kan ademhalingsdepressie veroorzaken bij het pasgeborene kind. Oxycodon mag daarom niet worden gebruikt tijdens de borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Er zijn tot op heden geen gegevens beschikbaar over de effecten van oxycodon op de menselijke fertiliteit. Niet-klinische toxiciteitsstudies in ratten hebben geen effect aangetoond op mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Het gebruik van oxycodon kan aanleiding geven tot een verminderd reactie- en concentratievermogen. Derhalve dient ambulante patiënten te worden ontraden potentieel gevaarlijke machines te bedienen en voertuigen te besturen.

4.8 Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen zijn sufheid, duizeligheid, hoofdpijn, obstipatie, misselijkheid, braken en jeuk. Obstipatie kan worden bestreden met daartoe geschikte laxantia. Bij misselijkheid en braken kan *OxyNorm* injectie gecombineerd worden met antiemetica.

De volgende frequentiegroepen vormen de basis voor de indeling van bijwerkingen:

Zeer vaak	(≥1/10)
Vaak	(≥1/100, <1/10)
Soms	(≥1/1.000, <1/100)
Zelden	(≥1/10.000, <1/1.000)
Zeer zelden	(<1/10.000)
Niet bekend	(kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Immuunsysteemaandoeningen

Soms: overgevoeligheid

Niet bekend: anafylactische reactie, anafylactoïde reactie

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak: anorexie

Soms: dehydratie

Psychische stoornissen

Vaak: verwardheid, zenuwachtigheid, slapeloosheid, angst, abnormale gedachten, abnormale dromen, depressie

Soms: euforie, stemmingsveranderingen, hallucinaties, agitatie, afhankelijkheid (zie rubriek 4.4)

Niet bekend: agressie

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: sufheid, duizeligheid, hoofdpijn

Vaak: tremor, lethargie

Soms: convulsies, hypertonie, hypoaesthesia, onvrijwillige spiertrekkingen, paresthesie, spraakstoornis, amnesie, syncope, veranderde smaakgevoelens

Niet bekend: hyperalgesie

Oogaandoeningen

Soms: visusstoornissen, miosis

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Soms: vertigo

Hartaandoeningen

Soms: palpitaties (als ontweningsverschijnsel)

Bloedvataandoeningen

Soms: vasodilatatie

Zelden: hypotensie, orthostatische hypotensie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Vaak: dyspnoe

Soms: ademhalingsdepressie

Niet bekend: centraal slaap apneu syndroom

Maagdarmsstelselaandoeningen

Zeer vaak: obstipatie, misselijkheid, braken

Vaak: diarree, buikpijn, dyspepsie, droge mond

Soms: dysfagie, gastritis, eructatie, flatulentie, gastro-intestinale stoornissen, ileus

Niet bekend: tandbederf

Lever- en galaandoeningen

Soms: verhoging leverenzymen

Niet bekend: spasmen van de galwegen, cholestasis, sfincter van Oddi-disfunctie

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zeer vaak: jeuk

Vaak: huiduitslag, zweten

Soms: droge huid

Zelden: urticaria

Nier- en urinewegaandoeningen

Soms: urineretentie

Niet bekend: spasmen van de uretra

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Soms: verminderd libido, erectiele disfunctie, hypogonadisme

Niet bekend: amenorrhoe

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: asthenie, koorts, vermoeidheid

Soms: oedeem, perifeer oedeem, dorst, rillingen, de hik, malaise, gewenning, geneesmiddel ontwenningssyndroom

Niet bekend: neonataal geneesmiddel ontwenningssyndroom

Drugsafhankelijkheid

Herhaald gebruik van **OxyNorm** injectie kan leiden tot drugsafhankelijkheid, zelfs bij therapeutische doses. Het risico op drugsafhankelijkheid kan variëren afhankelijk van de individuele risicofactoren van de patiënt, dosering en duur van de behandeling met opioïden (zie rubriek 4.4).

Pediatrische populatie

De frequentie, het type en de ernst van de bijwerkingen bij adolescenten (12 tot 18 jaar) lijken dezelfde als bij volwassenen (zie rubriek 5.1).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen van een oxycodonvergiftiging en -overdosis zijn miosis, ademhalingsdepressie, bradycardie, hypotonie, longoedeem en hypotensie. In ernstigere gevallen kunnen circulatiestoornissen optreden en kan sufheid verergeren tot stupor of coma met mogelijke fatale afloop.

Toxische leuko-encefalopathie is waargenomen bij een overdosis oxycodon.

Behandeling bij een overdosering oxycodon

In eerste instantie moet worden gezorgd voor een niet geobstrueerde luchtweg en een ondersteunde of gecontroleerde respiratie. Zuivere opioïd-antagonisten zoals naloxon zijn specifieke antidota tegen symptomen van overdosering met een opioïd. Andere ondersteunende maatregelen dienen te worden gebruikt als dat nodig is.

Bij een ernstige overdosering 0,8 mg naloxon intraveneus toedienen. Naar behoefte met tussenpozen van 2-3 minuten herhalen dan wel een infuus van 2 mg in 500 ml normale fysiologische zoutoplossing of 5% dextrose (0,004 mg/ml) geven.

De snelheid van het infuus moet gerelateerd zijn aan de reeds toegediende bolusdoseringen en de reactie van de patiënt. Aangezien de werkingsduur van naloxon relatief kort is, moet de patiënt echter wel zorgvuldig worden bewaakt totdat de spontane ademhaling zich voldoende heeft hersteld.

Bij een minder ernstige overdosering 0,2 mg naloxon intraveneus toedienen, indien nodig gevolgd door telkens 0,1 mg met tussenpozen van 2 minuten.

Naloxon mag bij afwezigheid van een klinisch significante ademhalings- of circulatiedepressie, secundair aan de oxycodonoverdosering, niet worden toegediend. Naloxon moet met de nodige voorzichtigheid worden toegediend aan personen bij wie een lichamelijke afhankelijkheid van oxycodon bekend is of wordt vermoed. In dat geval kan een abrupte of volledige omkering van de opioïd-werking leiden tot pijn en acute ontwenningsverschijnselen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: natuurlijke opium alkaloiden
ATC code: N02AA05

Oxycodon is een volledige opioïd-agonist zonder antagonistische eigenschappen. Het grijpt aan op de kappa-, mu- en delta-opiaatreceptoren in de hersenen en het ruggenmerg. De farmacologische werking van oxycodon wijkt weinig af van die van morfine. Het therapeutisch effect is hoofdzakelijk analgetisch, anxiolytisch en sedatief.

Pediatrische populatie

Over het geheel genomen laten de veiligheidsgegevens, verkregen met oxycodon in klinische, farmacodynamische en farmacokinetische studies zien dat oxycodon in het algemeen goed wordt verdragen door pediatriese patiënten met bijwerkingen op voornamelijk het gastro-intestinaal stelsel en het zenuwstelsel. De bijwerkingen waren consistent met het bekende veiligheidsprofiel van oxycodon en ook met andere vergelijkbare sterke opioïden (zie rubriek 4.8 “Bijwerkingen”).

Er zijn geen gegevens uit klinische studies over het gebruik op lange termijn bij kinderen van 12 tot 18 jaar.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Farmacokinetische studies bij gezonde volwassenen tonen aan dat **OxyNorm** injectie bij zowel intraveneuze als subcutane injectie als enkelvoudige bolus of als continue infuus over 8 uur een gelijke biobeschikbaarheid heeft.

Distributie

Na absorptie wordt oxycodon door het gehele lichaam verdeeld. Ongeveer 40% wordt aan plasma gebonden. Het distributievolume is ca. 175 L.

Biotransformatie

Oxycodon wordt voornamelijk omgezet in de N-desmethyl metaboliet noroxycodon door CYP3A4 en in de O-desmethyl metaboliet oxymorfon door CYP2D6. Gebaseerd op de eliminatie van metabolieten in de urine van gezonde vrijwilligers, domineert de biotransformatie door CYP3A4.

Verder metabolisme vindt plaats door conjugatie. Na i.v. en s.c. toediening zijn de noroxycodon plasmaconcentraties ongeveer 50% van de oxycodon plasmaconcentraties; oxymorfon plasmaconcentraties zijn zeer laag (rond de quantificatie limiet van 0.1 ng/ml). Noroxycodon bezit ongeveer 1% van de analgetische activiteit van oxycodon, terwijl oxymorfon ongeveer 14 maal potenter is dan oxycodon.

Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd van oxycodon na i.v. toediening bedraagt ongeveer 3,5 uur. Over de uitscheiding van oxycodon en de metabolieten zijn geen gegevens bekend.

Farmacokinetiek in speciale patiëntengroepen

Ouderen

De farmacokinetiek van oxycodon in ouderen (leeftijd 65-79 jaar) en jonge vrijwilligers (leeftijd 21-45 jaar) na toediening van tabletten met gereguleerde afgifte is niet verschillend. Aangenomen wordt dat dit ook geldt na intraveneuze toediening.

Patiënten met nierfunctie stoornissen

Patiënten met milde tot ernstige nierfunctiestoornissen kunnen hogere plasmaconcentraties hebben van oxycodon en haar metabolieten. Na intraveneuze toediening van oxycodon aan patiënten met terminale nierinsufficiëntie was de oxycodon klaring ca. 50% lager dan bij normale patiënten. Oxycodon kan een langere eliminatie-halfwaardetijd hebben.

Patiënten met leverfunctiestoornissen

Aangezien oxycodon in de lever wordt gemetaboliseerd, is het te verwachten dat bij patiënten met een milde tot matige leverfunctiestoornis de klaring van oxycodon matig tot sterk verlaagd is vergeleken met normale patiënten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Hoge doses oxycodon vertoonden geen effect op de vruchtbaarheid en de vroeg embryogene ontwikkeling in ratten en konijnen. Alleen bij maternaal toxische doseringen in konijnen werd een verhoogde incidentie gezien van een extra paar ribben in het nageslacht. Relatief lage doses in ratten die het maternale gewicht en de voedselinname verminderden veroorzaakten een verlaagd gewicht van de nakomelingen. Er waren geen effecten op lichamelijke, reflexologische en sensorische ontwikkelingsparameters noch op gedrags- en reproductie indices. Er waren geen effecten op de F2 generatie.

Intraveneuze en subcutane injectie van zowel 25 mg/ml als 50 mg/ml formuleringen met oxycodon kunnen lokaal irritatie veroorzaken op de toedieningsplaats bij mannelijke konijnen bij relatief lage doseringen na meer dan 24 uur infusie.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Citroenzuur monohydraat
Natriumcitraat (E331)
Natriumchloride
Zoutzuur, verdund (E507)
Natriumhydroxide (E524)
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

De oplossing voor injectie is geformuleerd bij een zure pH. Het is daarom waarschijnlijk dat de oplossing onverenigbaar is met basische oplossingen. Zo is bij gelijktijdig gebruik van fluorouracil (5-FU) neerslagvorming waargenomen.

Cyclizine vertoont bij een concentratie van 3 mg/ml of minder geen neerslag wanneer dit gemengd wordt met *OxyNorm* injectie, zowel onverdund als verdund met water voor injectie, gedurende een periode van 24 uur bij kamertemperatuur. Bij concentraties van cyclizine hoger dan 3 mg/ml of wanneer *OxyNorm* injectie wordt verdund met 0,9% natriumchloride wordt wel neerslag gezien bij menging. Het wordt aangeraden om water voor injectie te gebruiken als oplosmiddel wanneer cyclizine en oxycodonhydrochloride samen worden toegediend als een intraveneus of subcutaan infuus.

Prochlorperazine is chemisch onverenigbaar met *OxyNorm* injectie.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.
Na openen direct gebruiken.

Het verdunde product is fysisch-chemisch stabiel gedurende 24 uur bij 2 tot 8°C. Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product echter direct na verdunnen te worden gebruikt. Indien het verdunde product niet direct wordt gebruikt, is de gebruiker/toediener verantwoordelijk voor de gehanteerde gebruikstermijn en conditie voor toediening. Normaliter is de termijn in dit laatste geval niet meer dan 24 uur bij 2 tot 8°C, tenzij verdunnen heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

Voor verdere informatie, zie rubriek 6.6.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities. Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

OxyNorm injectie 10 mg/ml:

Heldere glazen ampullen: 1 en 2 ml, verpakkingen met 5 ampullen.

Heldere glazen ampullen: 20 ml, verpakkingen met 4 ampullen.

OxyNorm injectie 50 mg/ml:

Heldere glazen ampullen van 1 ml.

Verpakkingen met 5 ampullen.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De injectie moet direct gegeven worden na het openen van de ampullen. Na openen dient elk ongebruikt volume te worden weggegooid.

Voor intraveneus gebruik dient Oxynorm Injectie te worden verdund tot een concentratie van 1 mg/ml. Hiervoor kan 0,9% natriumchloride / 5% dextrose of water voor injectie worden gebruikt.

Voor subcutaan gebruik kan Oxynorm Injectie worden verdund met 0,9% natriumchloride / 5% dextrose of water voor injectie.

Er is aangetoond dat **OxyNorm** injectie verenigbaar is met geneesmiddelen die de volgende actieve bestanddelen bevatten, wanneer deze in hoge* en lage** doseringen in polypropyleenspuiten gedurende 24 uur bij kamertemperatuur werden bewaard:

Hyoscine butylbromide

Hyoscine hydrobromide

Dexamethason natriumfosfaat

Haloperidol

Midazolam hydrochloride

Metoclopramide hydrochloride

Levomepromazine hydrochloride

Glycopyrronium bromide

Ketamine hydrochloride

* Combinaties met hoge doseringen bestonden uit 10 ml onverdund oxycodonhydrochloride injectie 50 mg/ml plus het geschikte volume van het andere toegediende product dat de maximum aanbevolen dagelijkse dosis bevatte.

** Combinaties met lage doseringen bestonden uit 5 ml oxycodonhydrochloride injectie 50 mg/ml gemengd met 50% van het volume dat de maximum dosering van het andere toegediende geneesmiddel bevatte, waarna het met fysiologisch zout of water voor injecties doorverdund werd tot 17 ml.

OxyNorm injectie 10 mg/ml onverdund of verdund tot 1 mg/ml met 0,9% natriumchloride / 5% dextrose of water voor injectie en **OxyNorm** injectie 50 mg/ml onverdund of verdund tot 3 mg/ml met 0,9% natriumchloride / 5% dextrose of water voor injectie, is fysisch en chemisch stabiel wanneer het in contact komt met de gebruikelijke merken polypropyleen of

polycarbonaat injectiespuiten, polyethyleen of PVC slangen en PVC of EVA infuuszakken gedurende een periode van 24 uur bij kamertemperatuur.

De 10 mg/ml injectie, zowel onverdund als verdund tot 1 mg/ml, en de 50 mg/ml injectie, zowel onverdund als verdund tot 3 mg/ml in de infuusvloeistoffen die gebruikt zijn in studies en bewaard in de verschillende verpakkingsmaterialen, hoeft niet tegen licht te worden beschermd.

Onjuist gebruik van de onverdunde oplossing na openen van de originele ampul, of van de verdunde oplossing kan de steriliteit van het product in gevaar brengen.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Mundipharma Pharmaceuticals B.V.
Leusderend 16
3832 RC Leusden

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

OxyNorm injectie 10 mg/ml: RVG 29031
OxyNorm injectie 50 mg/ml: RVG 101605

9. DATUM VAN EERSTE VERLENGING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

OxyNorm injectie 10 mg/ml:
Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 februari 2004
Datum van laatste verlenging: 16 februari 2014

OxyNorm injectie 50 mg/ml:
Datum van eerste verlening van de vergunning: 29 november 2010
Datum van laatste verlenging: 29 november 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4: 25 februari 2025