

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Oxycodon HCl Retard Lannacher 5 mg tabletten met verlengde afgifte  
Oxycodon HCl Retard Lannacher 10 mg tabletten met verlengde afgifte  
Oxycodon HCl Retard Lannacher 20 mg tabletten met verlengde afgifte  
Oxycodon HCl Retard Lannacher 40 mg tabletten met verlengde afgifte  
Oxycodon HCl Retard Lannacher 80 mg tabletten met verlengde afgifte

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

#### ***Oxycodon HCl Retard Lannacher 5 mg tabletten met verlengde afgifte***

1 filmomhulde tablet bevat 5 mg oxycodonhydrochloride, overeenkomend met 4,48 mg oxycodon.

Hulpstof met bekend effect:

Sojalecithine .....0,105 mg per tablet

#### ***Oxycodon HCl Retard Lannacher 10 mg tabletten met verlengde afgifte***

1 filmomhulde tablet bevat 10 mg oxycodonhydrochloride, overeenkomend met 8,97 mg oxycodon.

Hulpstof met bekend effect:

Sojalecithine .....0,210 mg per tablet

#### ***Oxycodon HCl Retard Lannacher 20 mg tabletten met verlengde afgifte***

1 filmomhulde tablet bevat 20 mg oxycodonhydrochloride, overeenkomend met 17,93 mg oxycodon.

Hulpstof met bekend effect:

Sojalecithine .....0,105 mg per tablet

#### ***Oxycodon HCl Retard Lannacher 40 mg tabletten met verlengde afgifte***

1 filmomhulde tablet bevat 40 mg oxycodonhydrochloride, overeenkomend met 35,86 mg oxycodon.

Hulpstof met bekend effect:

Sojalecithine .....0,210 mg per tablet

#### ***Oxycodon HCl Retard Lannacher 80 mg tabletten met verlengde afgifte***

1 filmomhulde tablet bevat 80 mg oxycodonhydrochloride, overeenkomend met 71,72 mg oxycodon.

Hulpstof met bekend effect:

Sojalecithine .....0,525 mg per tablet

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte

#### ***Oxycodon HCl Retard Lannacher 5 mg tabletten met verlengde afgifte***

Lichtgrijze, ronde en biconvexe filmomhulde tabletten.

Diameter: 5,1 mm

Dikte: 2,9 mm

***Oxycodon HCl Retard Lannacher 10 mg tabletten met verlengde afgifte***

Witte, ronde en biconvexe filmomhulde tabletten.

Diameter: 7,1 mm

Dikte: 3,4 mm

***Oxycodon HCl Retard Lannacher 20 mg tabletten met verlengde afgifte***

Lichtroze, ronde en biconvexe filmomhulde tabletten.

Diameter: 5,1 mm

Dikte: 3,8 mm

***Oxycodon HCl Retard Lannacher 40 mg tabletten met verlengde afgifte***

Beige, ronde en biconvexe filmomhulde tabletten.

Diameter: 7,1 mm

Dikte: 4,7 mm

***Oxycodon HCl Retard Lannacher 80 mg tabletten met verlengde afgifte***

Lichtgroene, ronde en biconvexe filmomhulde tabletten.

Diameter: 11,1 mm

Dikte: 4,7 mm

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Dit middel is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en adolescenten (van 12 jaar en ouder) voor de behandeling van ernstige pijn die alleen met opioïde analgetica adequaat behandeld kan worden.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

#### Dosering

De dosering hangt af van de intensiteit van de pijn en de individuele gevoeligheid van de patiënt voor de behandeling.

Voor doseringen die niet uitvoerbaar zijn met deze sterkte zijn andere sterktes van dit geneesmiddel verkrijgbaar.

Hieronder staan de algemeen aanbevolen doseringen:

#### **Volwassenen en adolescenten ouder dan 12 jaar**

##### ***Dosisinstelling en -aanpassing***

Over het algemeen is de aanvangsdosis voor opioïd-naïeve patiënten 10 mg oxycodon HCl met tussenpozen van 12 uur. Sommige patiënten hebben baat bij een aanvangsdosis van 5 mg om de incidentie van bijwerkingen te minimaliseren.

Patiënten die al opioïden krijgen, kunnen de behandeling beginnen met hogere doseringen, waarbij hun ervaring met eerdere opioïdbehandelingen in aanmerking wordt genomen.

##### ***Overschakelen van morfine naar oxycodon***

Vanwege de variabiliteit tussen patiënten moet bij iedere patiënt zorgvuldig worden getitreerd totdat de juiste dosering is bereikt. In het begin kan een lagere dan equivalente dosis worden geadviseerd. Voor patiënten die voor de behandeling met oxycodon orale morfine hebben gebruikt, moet de dagelijkse dosis worden gebaseerd op de volgende ratio: 10 mg oxycodon komt overeen met 20 mg oraal morfine.

Vanwege individuele verschillen in gevoeligheid voor verschillende opioïden wordt aanbevolen dat patiënten die van andere opioïden overstappen voorzichtig beginnen met oxycodonhydrochloride-tabletten met verlengde afgifte, met 50-75% van de berekende dosis oxycodon.

Sommige patiënten die oxycodonhydrochloride-tabletten met verlengde afgifte volgens een vast doseringsschema gebruiken, hebben analgetica met snelle afgifte nodig als rescuemedicatie om doorbraakpijn te verlichten. Oxycodonhydrochloride-tabletten met verlengde afgifte zijn niet geïndiceerd voor de behandeling van acute en/of doorbraakpijn. De enkelvoudige dosis rescuemedicatie moet 1/6 van de equi-analgetische dagelijkse dosis oxycodon HCl in tabletten met verlengde afgifte bedragen. Wanneer meer dan tweemaal daags rescuemedicatie wordt gebruikt, wijst dat erop dat de dosis oxycodonhydrochloride-tabletten met verlengde afgifte moet worden verhoogd. De dosering mag niet vaker dan eens per 1-2 dagen aangepast worden totdat een stabiele tweemaaldaagse toediening is verkregen.

Na een dosisverhoging van 10 mg tot 20 mg elke 12 uur moet dosisaanpassing plaatsvinden in stappen van ongeveer een derde van de dagelijkse dosering. Het doel is te komen tot een patiëntspecifieke dosering die, met een tweemaaldaagse toediening, voldoende analgesie biedt met verdraagbare bijwerkingen en zo min mogelijk rescuemedicatie zolang pijnbestrijding nodig is.

Voor de meeste patiënten is een gelijkmatige verdeling ('s morgens en 's avonds dezelfde dosis) in een vast doseringsschema (elke 12 uur) geschikt. Voor sommige patiënten kan het beter zijn de doseringen ongelijk te verdelen. In het algemeen moet de laagste effectieve pijnstillende dosis worden gekozen. Voor de behandeling van niet-maligne pijn is een dagelijkse dosis van 40 mg meestal voldoende, maar hogere doseringen kunnen noodzakelijk zijn. Bij patiënten met kankergerelateerde pijn kunnen doseringen van 80 tot 120 mg nodig zijn, die in individuele gevallen verhoogd kunnen worden tot maximaal 400 mg. Als nog hogere doseringen nodig zijn, moeten deze individueel worden vastgesteld, waarbij de werkzaamheid moet worden afgewogen tegen de tolerantie en de kans op bijwerkingen.

### **Oudere patiënten**

Bij oudere patiënten zonder klinische manifestatie van een verminderde lever- en/of nierfunctie is gewoonlijk geen aanpassing van de dosering nodig.

### **Volwassenen met nier- of leverfunctiestoornis**

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) en elke patiënt dient op basis van de klinische situatie te worden getitreerd totdat een adequate pijncontrole bereikt is. Het is daarom mogelijk dat de laagste enkele dosis die wordt aanbevolen in deze Samenvatting van de Productkenmerken, d.w.z. 10 mg, niet geschikt is als startdosis. In deze gevallen kunnen de Oxycodon HCl Retard Lannacher 5 mg tabletten met verlengde afgifte worden gebruikt.

### **Overige risicopatiënten**

Bij patiënten met een laag lichaamsgewicht of traag metabolisme die ook opioïd-naïef zijn, dient de aanbevolen startdosis te worden verlaagd tot de helft van de gebruikelijke aanbevolen startdosis voor volwassenen. Het is daarom mogelijk dat de laagste enkele dosis die wordt aanbevolen in deze Samenvatting van de Productkenmerken, d.w.z. 10 mg, niet geschikt is als startdosis. In deze gevallen kunnen de Oxycodon HCl Retard Lannacher 5 mg tabletten met verlengde afgifte worden gebruikt.

### **Pediatrische patiënten**

Opioïden mogen uitsluitend worden gebruikt voor de juiste indicaties en mogen uitsluitend worden voorgeschreven door een specialist met ervaring in de behandeling van ernstige pijn bij kinderen, waarbij de voordelen en risico's zorgvuldig worden 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.

## **Wijze van toediening**

Oraal gebruik.

Oxycodon HCl Retard Lannacher tabletten met verlengde afgifte moeten tweemaal daags worden ingenomen op basis van een vast doseringsschema in de vastgestelde dosering.

De tabletten met verlengde afgifte kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen met een voldoende hoeveelheid vloeistof. Oxycodon HCl Retard Lannacher tabletten met verlengde afgifte moeten heel doorgeslikt worden en mogen niet gekauwd, door midden gebroken of fijngestampt worden.

## Behandeldoelen en stopzetting

Voordat de behandeling met Oxycodone HCl G.L.Retard Lannacher 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 ontwenningssverschijnselen 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).

## **Gebruiksduur**

Oxycodon HCl Retard Lannacher tabletten met verlengde afgifte dienen niet langer dan nodig te worden gebruikt.

### **4.3 Contra-indicaties**

- overgevoeligheid voor oxycodonhydrochloride, soja, pinda's, of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen

Oxycodon mag niet worden gebruikt in enige situatie waarin opioïden gecontraïndiceerd zijn:

- ernstige ademhalingsonderdrukking met hypoxie en/of hypercapnie
- verhoogde koolstofdioxide spiegels in het bloed
- ernstige chronische obstructieve pulmonale ziekte
- cor pulmonale
- ernstige bronchiale astma
- paralytische ileus
- acute buik, vertraagde maaglediging

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### *Voorzichtigheid dient te worden betracht bij*

- oudere of verzwakte patiënten,
- ernstig verminderde ademhalingsfunctie,
- verminderde leverfunctie,
- verminderde nierfunctie,
- slaapapneu,
- myxoedeem, hypothyroïdie,
- gelijktijdig gebruik van middelen die het CZS onderdrukken (zie hieronder en rubriek 4.5),
- ziekte van Addison (adrenale insufficiëntie),
- intoxicatiepsychose (bijv. alcohol),
- prostaathypertrofie,
- alcoholisme,
- bekende afhankelijkheid van opioïden,
- psychische afhankelijkheid [verslaving], misbruikprofiel en voorgeschiedenis van middelen- en of alcoholmisbruik (zie hieronder),

- delirium tremens,
- hoofdletsel, verhoogde intracraniale druk,
- verminderd bewustzijn door onbekende oorzaak,
- hypotensie,
- hypovolemie,
- epilepsie of neiging tot toevallen,
- pancreatitis,
- ziekten van de galwegen, biliaire koliek of koliek van de ureter,
- obstructieve of inflammatoire darmziekten,
- constipatie,
- stoornissen van de circulatoire regulatie,
- patiënten die MAO-remmers gebruiken (zie hieronder en rubriek 4.5).

Als **paralytische ileus** wordt vermoed of optreedt tijdens het gebruik, moet de behandeling met oxycodon onmiddellijk worden stopgezet.

### ***Ademhalingsdepressie***

Het grootste risico van overmatig gebruik van opioïden is ademhalingsdepressie.

### ***Slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen***

Opioïden kunnen slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen veroorzaken, waaronder centrale slaapapneu (CSA) en slaapgerelateerde hypoxemie. Opioidengebruik verhoogt het risico op CSA op een dosisafhankelijke manier. Overweeg bij patiënten die CSA vertonen om de totale dosering opioïden te verlagen.

### **Het risico van gelijktijdig gebruik van sedativa zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen**

Gelijktijdig gebruik van Oxycodon HCl Retard Lannacher en sedativa zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen kan leiden tot sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's dient gelijktijdig gebruik van deze sedativa uitsluitend worden voorgeschreven aan patiënten voor wie alternatieve behandelingsopties niet mogelijk zijn. Als besloten wordt om Oxycodon HCl Retard Lannacher gelijktijdig met sedativa voor te schrijven, dient de laagste effectieve dosis te worden gebruikt, en dient de behandelingsduur zo kort mogelijk te zijn.

De patiënten moeten nauwgezet worden gevolgd op tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie.

In dit verband wordt het sterk aanbevolen om patiënten en hun verzorgers te informeren dat zij alert moeten zijn op deze symptomen (zie rubriek 4.5).

### ***MAO-remmers***

Oxycodon dient met voorzichtigheid te worden toegediend bij patiënten die MAO-remmers gebruiken of deze in de afgelopen twee weken hebben gebruikt.

### ***Tolerantie, lichamelijke afhankelijkheid, ontwenningssverschijnselen en geleidelijk afbouwen***

Bij langdurig gebruik kan tolerantie optreden en kunnen er hogere doseringen nodig zijn voor adequate pijnstilling.

Oxycodon HCl Retard Lannacher tabletten met verlengde afgifte kunnen een primaire afhankelijkheid veroorzaken.

Langdurig gebruik van oxycodonhydrochloride kan tot lichamelijke afhankelijkheid leiden en een ontwenningssyndroom kan optreden na abrupte afbreking van de therapie. Wanneer een patient de behandeling met oxycodon niet langer nodig heeft, kan het raadzaam zijn om de dosis geleidelijk te verlagen om het optreden van een ontwenningssyndroom te voorkomen.

Ontwenningssverschijnselen kunnen zijn: geeuwen, mydriase, lacrimatie, rinorroe, tremor, hyperhidrose, angst, agitatie, convulsies, insomnia and myalgie.

### ***Hyperalgesie***

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

### ***Opiaatgebruiksstoornis (misbruik en afhankelijkheid)***

Tolerantie en lichamelijke en/of psychologische afhankelijkheid kunnen optreden bij herhaalde toediening van opioïden zoals oxycodon.

Herhaald gebruik van Oxycodon HCl Retard Lannacher 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 Oxycodon HCl Retard Lannacher 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 Oxycodone HCl Retard Lannacher 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 verslavingskundige te worden overwogen.

### ***Parenteraal misbruik***

Misbruik van orale toedieningen via parenterale toediening kan leiden tot ernstige bijwerkingen welke mogelijk fataal kunnen zijn.

Opioïden zijn geen eerstelijnsbehandeling voor chronische niet-maligne pijn en worden ook niet aanbevolen als enige behandeling. Opioïden moeten worden gebruikt als onderdeel van een uitgebreid behandelingsprogramma met andere geneesmiddelen en behandelingsmodaliteiten. Patiënten met chronische niet-maligne pijn moeten worden gecontroleerd op verslaving en middelenmisbruik. Het bereiken van de behandeldoelen moet regelmatig worden gecontroleerd in overeenstemming met de richtlijnen voor pijnmanagement. Indien nodig moet de dosering worden aangepast. Wanneer de behandeldoelen niet worden gehaald, moet stopzetting van de behandeling worden overwogen.

De tabletten met verlengde afgifte dienen in zijn geheel te worden ingenomen en niet gebroken, vermalen of gekauwd te worden. De toediening van gebroken, gekauwde of vermalen tabletten leidt tot een versnelde afgifte en absorptie van een mogelijk fatale oxycodon dosis (zie rubriek 4.9).

### ***Chirurgische procedures***

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

Het gebruik van oxycodon tabletten met verlengde afgifte wordt niet aanbevolen voor en 12-24 uur na chirurgische procedures. Is de behandeling met oxycodon naderhand geïndiceerd, dan moet de dosering worden aangepast aan de nieuwe post-operatieve behoefte.

Grote voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van oxycodon bij patiënten die darmchirurgie ondergaan. Opioïden mogen alleen postoperatief worden gebruikt wanneer de darmfunctie is hersteld.

Het tijdstip voor het starten van de postoperatieve behandeling met Oxycodon HCl Retard Lannacher moet voor iedere individuele patiënt na afweging van voordelen en risico's worden bepaald, en is afhankelijk van de aard en de ernst van de ingreep, de geselecteerde verdovingsmethode, andere co-medicatie en de individuele toestand van de patiënt. De veiligheid van het preoperatieve gebruik van Oxycodon HCl Retard Lannacher tabletten met verlengde afgifte is niet aangetoond en kan daarom niet worden aanbevolen.

Opioïden, zoals oxycodonhydrochloride, kunnen de hypothalamus-hypofyse-bijnier- of -gonadale assen beïnvloeden. Sommige veranderingen die kunnen worden waargenomen omvatten een toename van serum prolactine en verlagingen in plasma cortisol en testosteron. Klinische symptomen kunnen zich uit deze hormonale veranderingen manifesteren.

### ***Patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie***

Patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie moeten goed in de gaten worden gehouden.

### **Lever- en galaandoeningen**

Oxycodon kan disfunctie en spasme van de sfincter van Oddi veroorzaken, waardoor de intrabiliaire druk toeneemt en 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.

### ***Alcohol***

Gelijktijdig gebruik van Oxycodon HCl Retard Lannacher tabletten met verlengde afgifte en alcohol kan het optreden van bijwerkingen van Oxycodon HCl Retard Lannacher tabletten met verlengde afgifte doen toenemen; gelijktijdig gebruik moet worden vermeden. Oxycodon HCl Retard Lannacher moet met extra voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van alcohol en/of drugsgebruik.

### ***Kinderen***

Oxycodon HCl Retard Lannacher tabletten met verlengde afgifte zijn niet onderzocht bij kinderen jonger dan 12 jaar. De veiligheid en werkzaamheid van de tabletten zijn niet aangetoond en het gebruik ervan bij kinderen jonger dan 12 jaar wordt daarom niet aanbevolen.

### ***Natrium***

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet met verlengde afgifte, d.w.z. dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

### **Alcohol**

Alcohol kan de farmacodynamische effecten van Oxycodon HCl Retard Lannacher tabletten met verlengde afgifte versterken; gelijktijdig gebruik moet worden vermeden.

### **Geneesmiddelen die het CZS onderdrukken**

Het centraal dempend effect van oxycodon kan worden versterkt door gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die het centrale zenuwstelsel remmen: gabapentinoïden zoals pregabaline, sedativa, hypnotica, antipsychotica, anesthetica, fenothiazines, neuroleptica, antidepressiva, spierverslappers, antihistaminica, anti-emetica en andere opioïden die de bijwerkingen, met name ademhalingsdepressie, kunnen versterken.

- 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.
- **Sedativa zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen**  
Het gelijktijdig gebruik van opioïden en sedativa zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen vergroot het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden vanwege de additief dempende werking op het centrale zenuwstelsel. De dosis en duur van gelijktijdig gebruik dient beperkt te zijn (zie rubriek 4.4).

- **Anticholinergica** (bijv. antipsychotica, antihistaminica, anti-emetica, middelen tegen de ziekte van Parkinson) kunnen de anticholinerge bijwerkingen van oxycodon (zoals obstipatie, een droge mond of mictiestoornissen) versterken.

Het is bekend dat **MAO (monoaminoxidase)-remmers** de werking van narcotische analgetica beïnvloeden, waarbij het CZS gestimuleerd of geremd wordt met hyper- of hypotensieve crisis als gevolg. Oxycodon dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij gelijktijdige toediening van MAO-remmers of korter dan twee weken na staken van het gebruik van MAO-remmers (zie rubriek 4.4).

Klinisch relevante veranderingen in de International Normalized Ratio (INR) in beide richtingen zijn waargenomen bij patiënten die **coumarine-anticoagulantia** kregen in combinatie met Oxycodon HCl Retard Lannacher tabletten met verlengde afgifte.

### **Interacties via het CYP-systeem**

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 grapefruitsap 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).
- Grapefruitsap, 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 kan resulteren 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.

## **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.

## **Vruchtbaarheid**

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van oxycodon op de vruchtbaarheid van de mens. Onderzoek bij ratten heeft geen effect op de vruchtbaarheid aangetoond (zie rubriek 5.3).

## **Zwangerschap**

Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van oxycodon bij zwangere vrouwen. Pasgeborenen dienen controleerd te worden op ademhalingsdepressie indien hun moeder tijdens de laatste 3 tot 4 weken voor de bevalling opioïden heeft gebruikt. Bij pasgeborenen van moeders die worden behandeld met oxycodon kunnen ontwenningsverschijnselen worden waargenomen.

## **Borstvoeding**

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

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

Oxycodon HCl Retard Lannacher kan de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen aantasten. Oxycodon kan de waakzaamheid en het reactievermogen dusdanig verminderen dat de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen nadelig worden beïnvloed of zelfs helemaal afwezig zijn. Dit is met name waarschijnlijk bij de start van de behandeling met oxycodon, na dosisverhoging of veranderingen in behandeling, en als oxycodon wordt gecombineerd met alcohol of andere middelen die het CZS onderdrukken.

Bij een stabiele behandeling is een algemeen verbod op het besturen van voertuigen niet nodig. De behandelend arts moet de individuele situatie beoordelen.

## **4.8 Bijwerkingen**

Oxycodon kan ademhalingsonderdrukking, miose, bronchiale spasmen en spasmen van de gladde spieren veroorzaken, en kan de hoestreflex onderdrukken.

### **Drugsafhankelijkheid**

Herhaald gebruik van Oxycodon HCl Retard Lannacher 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).

De meest frequent gemelde bijwerkingen zijn misselijkheid (voornamelijk aan het begin van de behandeling) en constipatie.

Ademhalingsdepressie is het belangrijkste gevaar van overdosering met opioïden. Dit komt het vaakst voor bij oudere of verzwakte patiënten. Opioïden kunnen ernstige hypotensie veroorzaken bij gevoelige patiënten.

De bijwerkingen die beschouwd worden als ten minste mogelijk verband houdend met de behandeling staan hieronder vermeld per systeem/orgaanklasse en absolute frequentie. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

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

### Infecties en parasitaire aandoeningen

Zelden: Herpes simplex

### Immuunsysteemaandoeningen

Soms: overgevoeligheid

Niet bekend: anafylactische reacties

### Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zelden: lymfadenopathie

### Endocriene aandoeningen

Soms: syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon

### Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak: verminderde eetlust

Soms: uitdroging

Zelden: toegenomen eetlust

### Psychische stoornissen

Vaak: angst, verwardheid, depressie, verminderde activiteit, rusteloosheid, psychomotorische hyperactiviteit, slapeloosheid, nerveusheid, abnormale gedachten

Soms: agitatie, stemmingsveranderingen, euforie, dysforie, perceptiestoornissen (bijv. hallucinaties, depersonalisatie), verminderde libido, drugsverslaving (zie rubriek 4.4)

Niet bekend: agressie

### Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: slaperigheid, sedatie, duizeligheid, hoofdpijn

Vaak: tremor, lethargie

Soms: amnesie, toevallen (vooral bij epileptische patiënten of patiënten met een neiging tot convulsies), verminderde concentratie, migraine, verhoogde spiertonus, hypesthesie, onwillekeurige spiercontracties, verminderde coordinatie, spraakstoornis, syncope, paresthesie, veranderde smaakgevoelens

Niet bekend: hyperalgesie

### Oogaandoeningen

Soms: visusstoornis, miosis

### Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Soms: slechthorendheid, vertigo

### Hartaandoeningen

Soms: palpities (als ontweningsverschijnsel), supraventriculaire tachycardie

### Bloedvataandoeningen

Soms: vasodilatatie

Zelden: hypotensie, orthostatische hypotensie

### Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Vaak: dyspnoe, bronchospasmen

Soms: ademhalingsdepressie, vaker hoesten

Niet bekend: centraal slaapapneusyndroom

### Maagdarmstelselaandoeningen

Zeer vaak: obstipatie, misselijkheid, braken

Vaak: droge mond, zelden met dorst en problemen bij het slikken, buikpijn, diarree, dyspepsie

Soms: dysfagie, zweertjes in de mond, gingivitis, stomatitis, flatulentie, eructatie, ileus

Zelden: melena, bloedend tandvlees, gebitsaandoeningen

Niet bekend: tandbederf

### Lever- en galaandoeningen

Soms: verhoging leverenzymen

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

### Huid- en onderhuidaandoeningen

Zeer vaak: jeuk  
Vaak: uitslag, zweten  
Soms: droge huid  
Zelden: urticaria, manifestaties van herpes simplex, verhoogde fotosensibiliteit

#### Nier- en urinewegaandoeningen

Soms: mictiestoornissen (urineretentie, maar ook een verhoogde drang tot urineren)  
Zelden: hematurie

#### Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Soms: verminderd libido, erectiele dysfunctie, hypogonadisme  
Niet bekend: amenorroe

#### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: asthenie, vermoeidheid  
Soms: koude rillingen, malaise, pijn (bijv. pijn op de borst), oedeem, perifere oedeem, fysieke afhankelijkheid met ontwenningverschijnselen, medicijntolerantie, dorst  
Zelden: veranderingen in het gewicht (toename of afname), cellulitis  
Niet bekend: geneesmiddelontwenningverschijnselen-syndroom, neonataal

#### Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties

Soms: letsel door ongelukken

### **Pediatrische populatie**

De frequentie, het type en de ernst van de bijwerkingen bij adolescenten (12-18 jaar) lijken gelijk te zijn aan die 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](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

### **Symptomen**

Symptomen van een acute oxycodonvergiftiging en -overdosis zijn miosis, ademhalingsdepressie, slaperigheid overgaand in stupor of coma, hypertonie, bloeddrukdaling en dood. In ernstige gevallen kunnen circulatorische collaps, bradycardie en niet-cardiogeen longoedeem optreden; misbruik van hoge doses sterke opioïden zoals oxycodon kan fataal zijn. Toxische leuko-encefalopathie is waargenomen bij een overdosis oxycodon.

### **Behandeling**

De aandacht moet vooral gericht zijn op het openhouden van de luchtwegen en het instellen van ondersteunende of gecontroleerde ventilatie.

Pure opioïdantagonist als naloxon (0,4-2 mg intraveneus) dienen als specifieke antidot voor de behandeling van opioïde overdosis. De toediening van enkelvoudige doseringen moet met tussenpozen van 2 tot 3 minuten worden herhaald, afhankelijk van de klinische situatie. Een intraveneuze infusie van 2 mg naloxon in 500 ml isotone zoutoplossing of 5% dextroseoplossing (overeenkomend met 0,004 mg naloxon/ml) is mogelijk. De infusiesnelheid moet aangepast worden aan eerdere bolusinjecties en aan de respons van de patiënt.

Ook een maagspoeling kan overwogen worden. Als korter dan 1 uur geleden een aanzienlijke hoeveelheid is ingenomen, kan actieve kool (50 g bij volwassenen en 10-15 g bij kinderen) overwogen worden binnen 1 uur, mits de luchtwegen beschermd kunnen worden. Men kan redelijkerwijs aannemen dat een late

toediening van actieve kool een gunstig effect kan hebben bij middelen met een vertraagde afgifte, maar er zijn geen aanwijzingen die deze aanname ondersteunen.

Om de maag-darmpassage te versnellen, kan een geschikt laxeermiddel zinvol zijn (bijv. een oplossing op basis van PEG).

Zo nodig moeten ondersteunende maatregelen (kunstmatige ademhaling, zuurstoftoediening, toediening van vasopressoren en infusiotherapie) genomen worden bij de behandeling van bijkomende circulatoire shock. Na een hartstilstand of hartritmestoornissen kan hartmassage of defibrillatie geïndiceerd zijn. Zo nodig ook ademhalingsondersteuning en handhaving van het water- en elektrolytenevenwicht.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: natuurlijke opiumalkaloïden  
ATC-code: N02AA05

Oxycodon heeft affiniteit voor kappa-, mu- en delta-opioïdreceptoren in de hersenen en het ruggenmerg. Het werkt op deze receptoren als een opioïdagonist zonder antagonistisch effect. Het therapeutisch effect is vooral analgetisch en sedatief. Vergeleken met oxycodon met snelle afgifte, afzonderlijk gebruikt of in combinatie met andere middelen, bieden de tabletten met verlengde afgifte een aanzienlijk langere pijnverlichting zonder toename van de bijwerkingen.

#### Pediatrische populatie

Over het algemeen laten de veiligheidsgegevens, verkregen met oxycodon in klinische, farmacodynamische en farmacokinetische onderzoeken, zien dat oxycodon goed wordt verdragen door pediatrische patiënten, met slechts lichte bijwerkingen op voornamelijk het gastro-intestinale stelsel en het zenuwstelsel. De gemelde bijwerkingen waren allemaal consistent met het bekende veiligheidsprofiel van oxycodon en van andere vergelijkbare sterke opioïden (zie rubriek 4.8).

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

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

#### **Absorptie**

De relatieve biologische beschikbaarheid van Oxycodon HCl Retard Lannacher tabletten met verlengde afgifte is vergelijkbaar met die van oxycodon met snelle afgifte, met maximale plasmaconcentraties na ongeveer 3 uur na inname van de tabletten met verlengde afgifte in vergelijking met 1-1,5 uur. De maximale plasmaconcentraties en de schommelingen van de concentraties oxycodon uit de tabletten met verlengde afgifte zijn vergelijkbaar met die van de tabletten met snelle afgifte als ze in dezelfde dagelijkse doseringen gegeven worden met tussenpozen van resp. 12 en 6 uur.

De tabletten mogen niet worden fijngestampt, door midden gebroken of gekauwd omdat dit tot snelle oxycodonafgifte leidt waardoor een mogelijk fatale dosis hiervan wordt opgenomen tengevolge van de beschadiging van de eigenschappen (verlengde afgifte) van de tabletten.

#### **Distributie**

De absolute orale biologische beschikbaarheid van oxycodon is ongeveer tweederde van die bij parenterale toediening. Bij steady state is het distributievolume van oxycodon 2,6 l/kg; de binding aan plasma-eiwitten is 38-45%; de eliminatiehalfwaardetijd 4-6 uur en de plasmaklaring 0,8 l/min. De eliminatiehalfwaardetijd van de oxycodontabletten met verlengde afgifte is 4-5 uur, en de steady state-waarden worden gemiddeld na 1 dag bereikt.

#### **Biotransformatie**

Oxycodon wordt in de darmen en de lever via het cytochroom-P450-systeem gemetaboliseerd tot noroxycodon en oxymorfon en tot een aantal glucuronideconjugaten. In vitro-onderzoek wijst erop dat

therapeutische doses cimetidine waarschijnlijk geen relevant effect hebben op de vorming van noroxycodon. Bij de mens verlaagt kinidine de productie van oxymorfon, terwijl de farmacodynamische eigenschappen van oxycodon grotendeels ongewijzigd blijven. De bijdrage van de metabolieten aan het algehele farmacodynamische effect is niet relevant.

### **Eliminatie**

Oxycodon en zijn metabolieten worden met de urine en feces uitgescheiden. Oxycodon passeert de placenta en wordt aangetroffen in de moedermelk.

### **Lineariteit/non-lineariteit**

De tabletten van 5, 10 en 20 mg met verlengde afgifte zijn dosisproportioneel wat betreft de geresorbeerde hoeveelheid werkzaam bestanddeel, en ook vergelijkbaar wat de resorptiesnelheid betreft.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

### **Reproductie- en ontwikkelingstoxicologie**

Oxycodon had geen effect op de vruchtbaarheid en vroege embryonale ontwikkeling van mannelijke en vrouwelijke ratten bij doseringen tot 8 mg/kg/dag. Ook veroorzaakte het geen misvormingen bij ratten bij doseringen tot 8 mg/kg/dag en bij konijnen bij doseringen van 125 mg/kg/dag. Bij konijnen werd bij analyse van de gegevens van individuele foetussen dosisgerelateerde toename (verhoogde incidentie van extra (27) presacrale wervels en extra paren ribben) van de ontwikkelingsvariatie waargenomen. Wanneer dezelfde gegevens echter werden geanalyseerd voor nestjes in plaats van individuele foetussen, was er geen dosisgerelateerde toename van ontwikkelingsvariatie, hoewel de incidentie van extra presacrale wervels significant hoger bleef in de 125 mg/kg/dag-groep dan in de controlegroep. Aangezien dit doseringsniveau in verband werd gebracht met ernstige farmacotoxische effecten op de zwangere dieren, kunnen de foetale resultaten een secundair gevolg zijn geweest van ernstige maternale toxiciteit.

In een onderzoek naar pre- en postnatale ontwikkeling bij ratten namen maternaal lichaamsgewicht en voedselinname af bij doses  $\geq 2$  mg/kg/dag vergeleken met de controlegroep. Het lichaamsgewicht van de moederratten in de F1-generatie was lager in de 6 mg/kg/dag-doseringsgroep. Er was geen effect op fysieke, reflexologische of sensorische ontwikkelingsparameters of op gedrags- en reproductieve indicatoren bij de F1-jongen (de NOEL voor F1-jongen was 2 mg/kg/dag, gebaseerd op waargenomen effecten op lichaamsgewicht bij 6 mg/kg/dag). Bij geen enkele dosis in het onderzoek was er effect op de F2-generatie.

### **Genotoxiciteit**

De resultaten van in-vitro- en in-vivo-onderzoeken geven aan dat het genotoxische risico van oxycodon voor de mens minimaal of afwezig is bij de systemische oxycodonconcentraties die therapeutisch worden bereikt. Oxycodon was niet genotoxisch in een bacterieel mutageniteit-assay of in een in-vivo micronucleus-assay in de muis. Oxycodon gaf een positieve respons in de in-vitro lymfoomassay in de muis in aanwezigheid van S9-metabole activering van rattenlever, bij dosisniveaus van meer dan 25  $\mu\text{g/ml}$ . Er zijn twee in-vitro chromosoomafwijking-assays uitgevoerd met menselijke lymfocyten. In de eerste assay was oxycodon negatief zonder metabole activering, maar positief met S9 metabole activering na 24 uur, maar niet 48 uur na blootstelling. In de tweede assay vertoonde oxycodon geen clastogeniciteit met of zonder metabole activering, in welke concentratie en op welk tijdstip dan ook.

### **Carcinogeniciteit**

De carcinogeniciteit werd geëvalueerd in een 2 jaar durend onderzoek naar orale sondevoeding bij Sprague-Dawley-ratten. Oxycodon verhoogde de incidentie van tumoren bij mannelijke en vrouwelijke ratten niet bij doses tot 6 mg/kg/dag. De doses werden beperkt door opioïde-gerelateerde farmacologische effecten van oxycodon.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

*Oxycodon HCl Retard Lannacher 5 mg tabletten met verlengde afgifte*  
Tabletkern

Kollidon SR (bestaande uit poly(vinylacetaat), povidon (K = 27,0 – 32,4), natriumlaurylsulfaat, silica)  
Microkristallijne cellulose  
Colloïdaal ontwaterde silica  
Plantaardig magnesiumstearaat

Omhulling van de tablet

Polyvinylalcohol  
Talk (E 553b)  
Titaniumdioxide (E 171)  
Macrogol 3350  
Lecithine (soja) (E 322)  
Geel ijzeroxide (E 172)  
Zwart ijzeroxide (E 172)  
Indigokarmijn, aluminiumlak (E 132)

***Oxycodon HCl Retard Lannacher 10 mg tabletten met verlengde afgifte***

Tabletkern

Kollidon SR (bestaande uit poly(vinylacetaat), povidon (K = 27,0 – 32,4), natriumlaurylsulfaat, silica)  
Microkristallijne cellulose  
Colloïdaal ontwaterde silica  
Plantaardig magnesiumstearaat

Omhulling van de tablet

Polyvinylalcohol  
Talk (E 553b)  
Titaniumdioxide (E 171)  
Macrogol 3350  
Lecithine (soja) (E 322)

***Oxycodon HCl Retard Lannacher 20 mg tabletten met verlengde afgifte***

Tabletkern

Kollidon SR (bestaande uit poly(vinylacetaat), povidon (K = 27,0 – 32,4), natriumlaurylsulfaat, silica)  
Microkristallijne cellulose  
Colloïdaal ontwaterde silica  
Plantaardig magnesiumstearaat

Omhulling van de tablet

Polyvinylalcohol  
Talk (E 553b)  
Titaniumdioxide (E 171)  
Macrogol 3350  
Lecithine (soja) (E 322)  
Geel ijzeroxide (E 172)  
Zwart ijzeroxide (E 172)  
Rood ijzeroxide (E 172)

***Oxycodon HCl Retard Lannacher 40 mg tabletten met verlengde afgifte***

Tabletkern

Kollidon SR (bestaande uit poly(vinylacetaat), povidon (K = 27,0 – 32,4), natriumlaurylsulfaat, silica)  
Microkristallijne cellulose  
Colloïdaal ontwaterde silica  
Plantaardig magnesiumstearaat

Omhulling van de tablet

Polyvinylalcohol  
Talk (E 553b)  
Titaniumdioxide (E 171)

Macrogol 3350  
Lecithine (soja) (E 322)  
Geel ijzeroxide (E 172)  
Zwart ijzeroxide (E 172)  
Rood ijzeroxide (E 172)

***Oxycodon HCl Retard Lannacher 80 mg tabletten met verlengde afgifte***

Tabletkern

Kollidon SR (bestaande uit poly(vinylacetaat), povidon (K = 27,0 – 32,4), natriumlaurylsulfaat, silica)  
Microkristallijne cellulose  
Colloïdaal ontwaterde silica  
Plantaardig magnesiumstearaat

Omhulling van de tablet

Polyvinylalcohol  
Talk (E 553b)  
Titaniumdioxide (E 171)  
Macrogol 3350  
Lecithine (soja) (E 322)  
Geel ijzeroxide (E 172)  
Zwart ijzeroxide (E 172)  
Indigokarmijnaluminiumlak (E 132)

**6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing

**6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

**6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C.

**6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

PVC/PVdC/aluminium blisterverpakking met 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 72, 98 en 100 tabletten met verlengde afgifte.

Eenheidsdosisblisterverpakkingen met 30x1, 50x1, 56x1, 60x1, 72x1, 98x1 en 100x1 tabletten met verlengde afgifte.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

**6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

G.L. Pharma GmbH, Schlossplatz 1, 8502 Lannach, Oostenrijk

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 104137  
RVG 104139  
RVG 104140  
RVG 104141  
RVG 104142

**9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 juni 2010

Datum van laatste hernieuwing: 31 maart 2013

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.1, 4.2, 4.4, 4.8 en 5.1: 22 maart 2024