

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Oxycodon HCl Sandoz retard 40 mg, tabletten met verlengde afgifte
Oxycodon HCl Sandoz retard 60 mg, tabletten met verlengde afgifte
Oxycodon HCl Sandoz retard 80 mg, tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Oxycodon HCl Sandoz retard 40 mg

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 40 mg oxycodonhydrochloride, overeenkomend met 35,9 mg oxycodon.

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 43,2 mg lactose (als monohydraat).

Oxycodon HCl Sandoz retard 60 mg

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 60 mg oxycodonhydrochloride, overeenkomend met 53,8 mg oxycodon.

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 64,8 mg lactose (als monohydraat).

Oxycodon HCl Sandoz retard 80 mg

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 80 mg oxycodonhydrochloride, overeenkomend met 71,7 mg oxycodon.

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 86,5 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte

Oxycodon HCl Sandoz retard 40 mg:

Gele, ronde, biconvexe filmomhulde tabletten met verlengde afgifte, diameter 6,8 mm - 7,4 mm.

Oxycodon HCl Sandoz retard 60 mg:

Rode, ronde, biconvexe filmomhulde tabletten met verlengde afgifte, diameter 8,8 mm - 9,4 mm.

Oxycodon HCl Sandoz retard 80 mg:

Groene, ronde, biconvexe filmomhulde tabletten met verlengde afgifte, diameter 9,8 mm - 10,4 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ernstige pijn die het gebruik van sterk werkende opioïden vereist.

Oxycodon HCl Sandoz retard is geïndiceerd voor volwassenen en jongeren vanaf 12 jaar en ouder.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosering moet aangepast worden aan de intensiteit van de pijn en de individuele gevoeligheid van de patiënt. Voor doseringen die niet praktisch zijn met deze geneesmiddelen, zijn andere sterktes beschikbaar.

Volwassenen en adolescenten (12 jaar en ouder)

Oxycodon HCl Sandoz retard, tabletten met verlengde afgifte moeten tweemaal daags worden ingenomen op basis van een vast schema bij de vastgestelde dosis.

Startdosis

De gewoonlijke startdosis voor een opioïd-naïeve patiënt bedraagt 10 mg oxycodonhydrochloride per dosis 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 van Oxycodon HCl Sandoz retard, waarbij rekening wordt gehouden met hun ervaring met eerdere opioïdbehandelingen.

10 tot 13 mg oxycodonhydrochloride komt overeen met ongeveer 20 mg morfinesulfaat, beide in de vorm van tabletten met verlengde afgifte.

Dosisaanpassing

Sommige patiënten die Oxycodon HCl Sandoz retard volgens een vast doseringsschema gebruiken, hebben analgetica met snelle afgifte nodig als rescue-behandeling om doorbraakpijn te verlichten. Oxycodon HCl Sandoz retard is niet bedoeld voor de behandeling van doorbraakpijn. De enkelvoudige dosis van de rescue-medicatie moet 1/6 van de equianalgetische dagelijkse dosis van Oxycodon HCl Sandoz retard bedragen. Het gebruik van rescue-medicatie meer dan tweemaal daags geeft aan dat de dosis van de Oxycodon HCl Sandoz retard verhoogd moet worden. De dosering mag niet vaker dan eens per 1-2 dagen aangepast worden totdat een stabiele 12-uur toediening is verkregen.

Na een dosisverhoging van 10 mg naar 20 mg oxycodonhydrochloride elke 12 uur moet een dosisaanpassing plaatsvinden in stappen van ongeveer 1/3 van de dagelijkse dosering totdat het gewenste effect is bereikt. Het doel is te komen tot een patiëntspecifieke 12-uur dosering die voldoende analgesie biedt met aanvaardbare bijwerkingen en zo min mogelijk rescue-medicatie zolang pijnbestrijding nodig is.

Voor de meeste patiënten is een gelijkmatige inname (in de ochtend en in de avond dezelfde dosering) in een vast doseringsschema (elke 12 uur) geschikt. Bij sommige patiënten kan het gunstiger zijn de doseringen ongelijk te verdelen. In het algemeen moet de laagste nog effectief pijnstillende dosis worden gekozen.

Voor de behandeling van niet-maligne pijn is een dagelijkse dosis van 40 mg oxycodonhydrochloride meestal voldoende, maar hogere doses kunnen noodzakelijk zijn.

Patiënten met kankerge relateerde pijn kunnen doses van 80 tot 120 mg oxycodonhydrochloride nodig hebben, die in individuele gevallen verhoogd kunnen worden tot maximaal 400 mg.

Duur van de behandeling

Oxycodon mag niet langer worden ingenomen dan nodig is.

Speciale populaties

Ouderen

Een dosisaanpassing is bij ouderen in het algemeen niet nodig zonder duidelijke klinische verminderde lever-of nierfunctie.

Verminderde nier- of leverfunctie

Oxycodon HCl Sandoz retard moet met voorzichtigheid worden toegediend aan deze patiënten. De aanbevolen startdosering voor volwassenen moet met 50% worden verlaagd (bijvoorbeeld een totale orale dagelijkse dosering van 10 mg oxycodonhydrochloride bij opioïd-naïeve patiënten). Elke patiënt moet op basis van zijn klinische situatie worden getitreerd om adequate pijnstilling te bereiken. In zulke gevallen kunnen oxycodonhydrochloride 5 mg tabletten met verlengde afgifte gebruikt worden.

Andere risicopatiënten

Patiënten met een laag lichaamsgewicht of een langzaam metabolisme die opioïd-naïef zijn, moeten aanvankelijk de helft van een aanbevolen dosering voor volwassenen krijgen. Daarom kan het zijn dat de dosering van 10 mg oxycodonhydrochloride per dosis per interval van 12 uur, niet geschikt is als aanvangsdosis en in zulke gevallen kunnen oxycodonhydrochloride 5 mg tabletten met verlengde afgifte gebruikt worden.

Pediatrische patiënten

Oxycodon HCl Sandoz retard wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 12 jaar vanwege onvoldoende gegevens over de veiligheid en effectiviteit.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

De tabletten met verlengde afgifte kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen met een voldoende hoeveelheid vloeistof.

Oxycodon HCl Sandoz retard, tabletten met verlengde afgifte mogen niet gedeeld, gebroken, gemalen of gekauwd worden.

Behandeldoelen en stopzetting

Voordat de behandeling met Oxycodon HCl Sandoz retard 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 ontwenningsverschijnselen 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.
- Ernstige ademhalingsdepressie met hypoxie
- Verhoogd koolstofdioxidegehalte in het bloed (hypercarbie)
- Ernstige chronische obstructieve longziekte
- Cor pulmonale
- Ernstige bronchiale astma
- Paralytische ileus

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het belangrijkste risico bij opioïden is ademhalingsdepressie.

Voorzichtigheid is geboden bij:

- oudere of verzwakte patiënten
- patiënten met een ernstig verminderde longfunctie, verminderde lever- of nierfunctie
- patiënten met myxoedeem
- hypothyreoïdie
- ziekte van Addison
- prostaathypertrofie
- toxische psychose
- alcoholisme, delirium tremens, bekende afhankelijkheid van opioïden
- aandoeningen van de galwegen
- pancreatitis
- obstructieve en inflammatoire darmziekten
- hoofdletsel (door het risico op verhoogde intracraniale druk)
- hypotensie
- hypovolemie
- epilepsie of neiging tot convulsies
- patiënten die sedativa gebruiken, zoals benzodiazepines of andere centraal depressieve werkzame stoffen, waaronder alcohol (zie ook rubriek 4.5)
- patiënten die MAO-remmers gebruiken of nog geen 2 weken gestopt zijn (zie ook rubriek 4.5)

Bij het optreden van of een vermoeden van paralytische ileus dient het gebruik van oxycodon direct gestopt te worden.

Lever- en galaandoeningen

Oxycodon kan disfunctie en spasme van de sfincter van Oddi veroorzaken, waardoor de intrabilaire 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.

Alleen voor Oxycodon HCl Sandoz retard 60 mg en 80 mg tabletten met verlengde afgifte:

60 mg tabletten met verlengde afgifte worden niet aanbevolen voor opioïde-naïeve patiënten, omdat deze sterkte kan leiden tot een levensbedreigende ademhalingsdepressie.

80 mg tabletten met verlengde afgifte worden niet aanbevolen voor opioïde-naïeve patiënten, omdat deze sterkte kan leiden tot een levensbedreigende ademhalingsdepressie.

Risico's van gelijktijdig gebruik van sedativa zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen:

Gelijktijdig gebruik van oxycodon en sedativa, zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen, kan leiden tot sedatie, respiratoire depressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's mag oxycodon alleen gelijktijdig met deze sedativa worden voorgeschreven aan patiënten voor wie er geen alternatieve behandelopties mogelijk zijn. Als de beslissing wordt genomen om gelijktijdig oxycodon voor te schrijven met sedativa, dan moet de laagste effectieve dosis worden gebruikt en moet de behandelduur zo kort mogelijk zijn.

De patiënten moeten nauwlettend worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. In dit opzicht wordt sterk aanbevolen om patiënten en hun zorgverleners op de hoogte te brengen van deze symptomen (zie rubriek 4.5).

Tolerantie en afhankelijkheid

De patiënt kan tolerantie voor de werkzame stof ontwikkelen bij chronisch gebruik en progressief hogere doseringen nodig hebben om pijnstilling te behouden. Langdurig gebruik van dit geneesmiddel kan tot fysieke afhankelijkheid leiden en ontwenningsverschijnselen kunnen optreden wanneer de behandeling abrupt wordt gestaakt. Wanneer een patiënt niet langer een behandeling met oxycodon nodig heeft, kan het raadzaam zijn om de dosis geleidelijk te verlagen om ontwenningsverschijnselen te voorkomen.

Ontwenningsverschijnselen kunnen bestaan uit geeuwen, mydriasis, tranenvloed, loopneus, spiertrillingen, zweten, angst, agitatie, convulsies, slapeloosheid of spierpijn.

Hyperalgesie die niet reageert op verdere dosisverhoging van Oxycodon kan optreden, met name in hoge doses. Een verlaging van de dosering Oxycodon of overstappen op een andere opioïd kan noodzakelijk zijn.

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 Sandoz retard kan leiden tot opiaatgebruiksstoornis (opioïd 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 Sandoz retard 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 Oxycodon HCl Sandoz retard 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.

Men kan verwachten dat misbruik van orale toedieningsvormen, door deze parenteraal toe te dienen, leidt tot ernstige reacties die mogelijk fataal zijn.

Om beschadiging van de eigenschappen van de tabletten met verlengde afgifte te voorkomen, moeten Oxycodon HCl Sandoz retard tabletten met verlengde afgifte in hun geheel worden doorgeslikt en niet worden gedeeld, gebroken, gemalen of gekauwd. De toediening van gebroken, gemalen of gekauwde tabletten leidt tot een snelle afgifte en absorptie van een mogelijk fatale dosis oxycodon (zie rubriek 4.9).

Slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen

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

Operaties

Oxycodon HCl Sandoz retard tabletten met verlengde afgifte worden niet aanbevolen voor pre-

operatief gebruik of tijdens de eerste 12-24 uur na een operatie. Afhankelijk van het type en de omvang van de operatie, de gekozen anesthesieprocedure, andere co-medicatie en de individuele toestand van de patiënt, hangt de exacte timing voor het starten van een postoperatieve behandeling met Oxycodon HCl Sandoz retard af van een zorgvuldige afweging van de risico's en voordelen voor elke individuele patiënt.

Er is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van oxycodon-bevattende medicijnen na buikoperaties, aangezien van opioïden bekend is dat ze een nadelige invloed hebben op de motiliteit van de darmen. Ze mogen pas worden toegediend nadat de arts heeft vastgesteld dat de darmfunctie weer normaal is.

Alcohol

Gelijktijdig gebruik van Oxycodon HCl Sandoz retard en alcohol kan het optreden van bijwerkingen van oxycodon doen toenemen; gelijktijdig gebruik moet worden vermeden.

Lege matrix (tabletten) kunnen worden waargenomen in de ontlasting.

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Sedatieve geneesmiddelen zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen:

Het gelijktijdig gebruik van opioïden met sedativa zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen verhoogt het risico op sedatie, respiratoire depressie, coma en overlijden als gevolg van een versterkt centraal zenuwstelsel (CZS)-dempend effect. De dosis en de duur van gelijktijdig gebruik moeten beperkt zijn (zie rubriek 4.4).

Werkzame stoffen die werken als CNS-depressiva zijn bijvoorbeeld sedativa (waaronder benzodiazepines), hypnotica, fenothiazinen, neuroleptica, antidepressiva, antihistaminica, anti-emetica of andere opioïden, die de bijwerkingen.

Alcohol kan de farmacodynamische effecten van Oxycodon HCl Sandoz retard versterken; gelijktijdig gebruik moet worden vermeden.

Gelijktijdige toediening van oxycodon en serotonerge middelen zoals een selectieve serotonine-heropnameremmer (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.

Geneesmiddelen met anticholinerge effecten (bijv. tricyclische antidepressiva, antihistaminica, anti-emetica, psychotrope geneesmiddelen, spierontspanners, middelen tegen Morbus Parkinson) kunnen de anticholinerge bijwerkingen van oxycodon versterken, zoals constipatie, een droge mond of disfunctie van de urinaire excretie.

Oxycodon moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die MAO-remmers krijgen of die MAO-remmers hebben gekregen gedurende de laatste twee weken.

Een klinisch relevante afname of toename in de *International Normalized Ratio* (INR) is waargenomen in individuele gevallen bij gelijktijdig gebruik van oxycodon en cumarine-anticoagulantia.

Oxycodon wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A4 en deels door CYP2D6. Gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen of voedingssupplementen kan het metabolisme remmen of induceren. In de volgende paragrafen worden deze interacties in detail uitgelegd.

CYP3A4 remmers, zoals macrolide antibiotica (bijv. clarithromycine, erythromycine of telithromycine), schimmeldodende middelen van het azol-type (bijv. ketoconazol, voriconazol, itraconazol of posaconazol), proteaseremmers (bijv. boceprevir, ritonavir, indinavir, nelfinavir of saquinavir), cimetidine en grapefruitsap kunnen de klaring van oxycodon verminderen wat kan leiden tot verhoogde oxycodon plasmaconcentraties. Een aanpassing van de Oxycodon dosering kan noodzakelijk zijn.

Enkele specifieke voorbeelden van CYP3A4-enzyminhibitie zijn als volgt:

- Itraconazol (een CYP3A4-remmer), 200 mg oraal toegediend gedurende 5 dagen verhoogd de AUC van oraal toegediend oxycodon. De gemiddelde AUC was 2,4 maal hoger (range 1,5 – 3,4).
- Voriconazol (een CYP3A4-remmer), 200 mg toegediend tweemaal daags gedurende 4 dagen (400 mg toegediend als eerste twee doses) verhoogd de AUC van oraal toegediend oxycodon. De gemiddelde AUC was 3,6 maal hoger (range 2,7 – 5,6).
- Telithromycine (een CYP3A4-remmer), 800 mg oraal toegediend gedurende 4 dagen verhoogd de AUC van oraal toegediend oxycodon. De gemiddelde AUC was 1,8 maal hoger (range 1,3 – 2,3).
- Grapefruitsap (een CYP3A4-remmer), toegediend als 200 ml driemaal daags gedurende 5 dagen verhoogd de AUC van oraal toegediend oxycodon. De gemiddelde AUC was 1,7 maal hoger (range 1,1 – 2,1).

CYP3A4-induceerders, zoals rifampicine, carbamazepine, fenytoïne of Sint-janskruid kunnen het metabolisme van oxycodon induceren en de klaring van het geneesmiddel doen toenemen, wat resulteert in een vermindering van de oxycodon plasmaconcentraties. Een aanpassing van de Oxycodon dosering kan noodzakelijk zijn.

Enkele specifieke voorbeelden van CYP3A4-enzyminductie worden hieronder genoemd:

- Sint-janskruid (een CYP3A4-induceerder), toegediend als 300 mg driemaal daags gedurende 15 weken verminderde de AUC van oraal toegediend oxycodon. De AUC was gemiddeld 50% lager (range 37-57%).
- Rifampicine (een CYP3A4-induceerder), toegediend als 600 mg eenmaal daags gedurende 7 dagen verminderde de AUC van oraal toegediend oxycodon. De AUC was gemiddeld 86% lager.

Geneesmiddelen die de CYP2D6-activiteit remmen, zoals paroxetine of 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 moet zoveel mogelijk worden vermeden bij patiënten die zwanger zijn of borstvoeding geven.

Zwangerschap

Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van Oxycodon bij zwangere vrouwen. Oxycodon passeert de placenta. Neonaten van wie de moeder in de laatste 3-4 weken voor de bevalling met Oxycodon

worden behandeld moeten nauwlettend worden gecontroleerd, vanwege de mogelijke ademhalingsdepressie. Gebruik van Oxycodon door de moeder kan bij de pasgeborene ontwenningverschijnselen veroorzaken.

Borstvoeding

Oxycodon wordt uitgescheiden in de moedermelk en kan verdoving en ademhalingsdepressie veroorzaken bij het kind dat borstvoeding krijgt. Daarom mag oxycodon niet worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

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

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

Oxycodon kan de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen verslechteren. Dit is vooral waarschijnlijk bij het starten van de behandeling met oxycodon, na een dosisverhoging of medicijnrotatie en wanneer oxycodon gecombineerd wordt met andere CNS-depressiva. Patiënten die gestabiliseerd zijn op een specifieke dosis hoeven niet noodzakelijk beperkt te worden. Daarom moet de arts besluiten of de patiënt mag rijden of machines mag bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Als gevolg van de farmacologische eigenschappen kan oxycodon ademhalingsdepressie, miose, bronchiale spasmen en spasmen van de gladde spieren veroorzaken en de hoestreflex onderdrukken.

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

Ademhalingsdepressie is het voornaamste gevaar van een overdosis opioïden en komt het meest voor bij oudere of verzwakte patiënten.

Opioïden kunnen bij daarvoor gevoelige personen ernstige hypotensie veroorzaken.

De volgende frequentiecategorieën vormen de basis voor classificatie van de ongewenste effecten:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Infecties en parasitaire aandoeningen

Zelden: herpes simplex

Immuunsysteemaandoeningen

Soms: overgevoeligheid

Niet bekend: anafylactische reactie, anafylactoïde reacties

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak: verminderde eetlust tot verdwijnen van de eetlust

Soms: dehydratie

Zelden: toegenomen eetlust

Psychische stoornissen

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

Soms: agitatie, emotionele labiliteit, euforie, waarnemingsstoornissen zoals hallucinaties, derealisatie, verminderd libido, drugsverslaving (zie rubriek 4.4)

Niet bekend: agressie

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: slaperigheid, verdoving, duizeligheid, hoofdpijn

Vaak: tremor, loomheid

Soms: amnesie, convulsies (vooral bij personen met een epileptische stoornis of aanleg voor convulsies), verminderde concentratie, migraine, hypertonie, onwillekeurige spiercontracties, hypesthesie, coördinatiestoornissen, spraakstoornissen, syncope, paresthesie, dysgeusie

Niet bekend: hyperalgesie

Oogaandoeningen

Soms: visusstoornissen, miosis

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Soms: slechthorendheid, vertigo

Hartaandoeningen

Soms: tachycardie, palpities (als ontweningsverschijnsel)

Bloedvataandoeningen

Soms: vasodilatatie

Zelden: hypotensie, orthostatische hypotensie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Vaak: dyspnoe, bronchospasmen

Soms: ademhalingsdepressie, dysfonie, hoest

Niet bekend: centraal slaap apneu syndroom

Maagdarmstelselaandoeningen

Zeer vaak: constipatie, misselijkheid, braken

Vaak: buikpijn, diarree, droge mond, hikken, dyspepsie

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

Zelden: melena, tandaandoeningen, bloedend tandvlees

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: pruritus

Vaak: huidreacties/rash, hyperhidrose

Soms: droge huid

Zelden: urticaria

Nier- en urinewegaandoeningen

Vaak: dysurie, mictie-urgentie

Soms: urineretentie

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Soms: erectiele dysfunctie, hypogonadisme

Niet bekend: amenorroe

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: asthenie, vermoeidheid

Soms: rillingen, ontweningsverschijnselen, pijn (bijv. pijn op de borst), malaise, oedeem, perifeer oedeem, gewenning, dorst

Zelden: gewichtstoename, gewichtsafname

Niet bekend: neonatale ontweningsverschijnselen

Verwonding, vergiftiging en procedurele complicaties

Soms: letsel door ongelukken

Drugsafhankelijkheid

Herhaald gebruik van Oxycodon HCl Sandoz retard 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 patiënten

De frequentie, het type en de ernst van de bijwerkingen bij patiënten jonger dan 12 jaar zullen naar verwachting niet verschillen van die bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder.

Voor baby's van moeders die oxycodon krijgen, zie rubriek 4.6.

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 intoxicatie

Een acute overdosis van oxycodon kan worden gemanifesteerd door ademhalingsdepressie, slaperigheid progressief leidend tot stupor of coma, hypotonie, miose, bradycardie, hypotensie, longoedeem en overlijden.

Toxische leuko-encefalopathie is waargenomen bij een overdosis oxycodon.

Behandeling van intoxicatie

Er moet een vrije luchtweg worden gehandhaafd. De zuivere opioïde antagonisten zoals naloxon zijn specifieke antidota tegen symptomen van een opioïde overdosis. Andere ondersteunende maatregelen moeten waar nodig worden ingezet.

Opioïde antagonisten: Naxolon (bijvoorbeeld naloxon 0,4-2 mg intraveneus). Toediening dient zo nodig met tussenpozen van 2-3 minuten te worden herhaald, of door een infusie van 2 mg in 500 ml 0,9% natriumchloride of 5% dextrose (0,004 mg/ml naloxon). De infusie moet worden uitgevoerd met een snelheid die gerelateerd is aan de eerder toegediende bolusdoses en moet in overeenstemming zijn met de reactie van de patiënt.

Andere ondersteunende maatregelen: kunstmatige beademing, zuurstof, vasopressoren en vloeistofinfusies bij het beheer van circulaire shock die gepaard gaan met een overdosis. Hartstilstand

of hartritmestoornissen kunnen cardiale massage of defibrillatie vereisen. Het metabolisme van vloeistoffen en elektrolyten moet worden gehandhaafd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Analgetica; Opioiden; Natuurlijke opiumalkaloïden
ATC-code: N02AA05

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

Endocrien systeem

Opioiden kunnen de hypothalamus-hypofyse-bijnier- of -gonadale assen beïnvloeden. Sommige veranderingen die kunnen worden waargenomen, omvatten een toename van serumprolactine en afnamen in plasma cortisol en testosteron. Klinische symptomen kunnen zich uit deze hormonale veranderingen manifesteren.

Maagdarmstelsel

Opioiden kunnen spasmen van de sfincter van Oddi veroorzaken.

5.2 Farmacokinetische gegevens

Absorptie

De absorptie van oxycodon uit Oxycodon HCl Sandoz retard tabletten met verlengde afgifte kon bifasisch worden berekend, waarbij de minderheid van de werkzame stof aanvankelijk een relatief snelle halfwaardetijd had van 0,6 uur en waarbij de meerderheid van de werkzame stof een langzamere halfwaardetijd had van 6,9 uur.

Om beschadiging van de eigenschappen van de tabletten met verlengde afgifte te voorkomen, moeten Oxycodon HCl Sandoz retard tabletten met verlengde afgifte in hun geheel worden doorgeslikt en niet worden gedeeld, gebroken, gemalen of gekauwd. De toediening van gebroken, gemalen of gekauwde tabletten leidt tot een snelle afgifte en absorptie van een mogelijk fatale dosis oxycodon (zie rubriek 4.9).

De relatieve biologische beschikbaarheid van oxycodon-tabletten met verlengde afgifte is vergelijkbaar met die van oxycodon met snelle afgifte, met maximale plasmaconcentraties 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.

Een vetrijke maaltijd vóór inname van de tabletten heeft geen invloed op de maximale concentratie of de mate van absorptie van oxycodon.

Distributie

Bij *steady state* is het distributievolume van oxycodon 2,6 l/kg; de binding aan plasmaproteïnen is 38-45%, de eliminatiehalfwaardetijd 4-6 uur en de plasmaklaring 0,8 l/min. De eliminatiehalfwaardetijd

van de oxycodon tabletten met verlengde afgifte is 4 tot 5 uur, en de *steady state* waarden worden gemiddeld na 1 dag bereikt.

Biotransformatie

Oxycodon wordt gemetaboliseerd tot noroxycodon en oxymorfon in de darmen en de lever via het P450 cytochromsysteem, en tot diverse glucuronideconjugaten. *In vitro* onderzoek geeft aan 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 via de urine en feces uitgescheiden. Oxycodon passeert de placenta en wordt aangetroffen in de moedermelk.

Lineariteit/niet-lineariteit:

Over het doseringsbereik van 10 tot 80 mg is lineariteit van de plasmaconcentraties van oxycodon tabletten met verlengde afgifte aangetoond voor wat betreft snelheid en mate van absorptie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen, gebaseerd op conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit.

Oxycodon liet geen effect zien op de vruchtbaarheid en vroege embryonale ontwikkeling van mannelijke en vrouwelijke ratten bij doseringen tot 8 mg/kg lichaamsgewicht, en veroorzaakte geen misvorming bij ratten bij doseringen tot 8 mg/kg en bij konijnen bij doseringen van 125 mg/kg lichaamsgewicht. Bij konijnen werd echter, bij de statistische evaluatie van individuele foetussen, een dosisgerelateerde toename van ontwikkelingsvariaties waargenomen (toegenomen incidenties van 27 presacrale wervels, extra paar ribben). Wanneer deze parameters statistisch werden geëvalueerd per nest, was alleen de incidentie van 27 presacrale wervels toegenomen en dan alleen in de groep die 125 mg/kg kreeg; een dosisniveau dat ernstige farmacotoxische effecten in zwangere dieren veroorzaakte. Bij een studie naar pre- en postnatale ontwikkeling van ratten waren F1-lichaamsgewichten lager bij 6 mg/kg/d dan bij de controlegroep bij doseringen die het maternale gewicht en voedselinname verminderden (NOAEL 2 mg/kg lichaamsgewicht). Er waren geen effecten op lichamelijke, reflexologische en sensorische ontwikkelingsparameters, noch op gedrags- en reproductie-indices. Er waren geen effecten op de F2-generatie.

Langetermijn carcinogeniteitsstudies zijn niet uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van de tablet

Gehydrogeneerde castorolie
Copovidon
Behenoyl polyoxyglyceriden
Lactosemonohydraat
Magnesiumstearaat
Maïszetmeel
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide
Triglyceriden, middellange keten

Omhulling van de tablet

Microkristallijne cellulose
Hypromellose
Stearinezuur
Titaniumdioxide (E171)

Alleen voor Oxycodon HCl Sandoz retard 40 mg tabletten:
Geel ijzeroxide (E172)

Alleen voor Oxycodon HCl Sandoz retard 60 mg tabletten:
Rood ijzeroxide (E172)

Alleen voor Oxycodon HCl Sandoz retard 80 mg tabletten:
Zwart ijzeroxide (E172)
Indigokarmijn aluminiumlak (E132)
Chinolinegeel aluminiumlak (E104)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

Flessen:
Houdbaarheid na eerste opening: 6 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PE/PVDC-aluminium blisterverpakking met wit, ondoorzichtig PVC/PE/PVDC gelamineerd folie en aluminiumfolie, of HDPE flessen, afgesloten met een draaidop van polypropyleen (HDPE of PP) die moeilijk te openen is voor kinderen, met of zonder vocht absorberende capsule van polyethyleen (PE), die silicagel als droogmiddel bevat.

Verpakkingsgrootten:
Blisterverpakking: 10, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 100 en 112 tabletten met verlengde afgifte
Fles: 50 en 100 tabletten met verlengde afgifte

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen bij verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
Almere
Nederland

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

40 mg: RVG 109612
60 mg: RVG 109613
80 mg: RVG 109614

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunning: 24 augustus 2012
Datum van laatste verlenging: 8 augustus 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 21 februari 2024