

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
<i>Oxycodon HCl retard CF, tabletten met verlengde afgifte</i>	DE/H/3641/003/005 RVG 112600/602	
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 1 van 15

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Oxycodon HCl retard CF 15 mg, tabletten met verlengde afgifte

Oxycodon HCl retard CF 30 mg, tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Oxycodon HCl retard CF 15 mg, tabletten met verlengde afgifte

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 15 mg oxycodonhydrochloride, overeenkomend met 13,5 mg oxycodon.

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 51 mg lactose (als monohydraat).

Oxycodon HCl retard CF 30 mg, tabletten met verlengde afgifte

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 30 mg oxycodonhydrochloride, overeenkomend met 26,9 mg oxycodon.

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 36 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte

Oxycodon HCl retard CF 15 mg, tabletten met verlengde afgifte

Grijze ronde biconvexe tabletten met verlengde afgifte met een diameter van 6,9 – 7,3 mm en een hoogte van 3,2 – 3,9 mm.

Oxycodon HCl retard CF 30 mg, tabletten met verlengde afgifte

Bruine ronde biconvexe tabletten met verlengde afgifte met een diameter van 6,9 – 7,3 mm en een hoogte van 3,2 – 3,9 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ernstige pijn, die alleen op adequate wijze onder controle gehouden kan worden met opioïden-analgetica.

Oxycodon HCl retard CF is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en voor adolescenten van 12 jaar en ouder.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosering is afhankelijk van de intensiteit van de pijn en de individuele gevoeligheid van de patiënt voor de behandeling. De volgende algemene doseringsaanbevelingen zijn van toepassing:

Department of Regulatory Affairs	Date: 01-2024	Authorisation	Disk: NB/130434	Rev. 9.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Oxycodon HCl retard CF, tabletten met verlengde afgifte	DE/H/3641/003/005 RVG 112600/602	
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 2 van 15

Volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder

Dosistitratie en aanpassing

De aanbevolen doseringen zijn niet allemaal mogelijk met onze producten, echter er zijn producten met een lagere/andere sterkte dan onze producten beschikbaar.

Over het algemeen is de aanvangsdosis voor opioïde-naïeve patiënten 10 mg oxycodonhydrochloride dat gegeven wordt met tussenpozen van 12 uur. Sommige patiënten kunnen baat hebben bij een aanvangsdosis van 5 mg oxycodonhydrochloride om de incidentie van bijwerkingen tot een minimum te beperken.

Patiënten die al opioïden ontvangen kunnen de behandeling beginnen met hogere doseringen waarbij rekening gehouden moet worden met hun ervaring met eerdere behandelingen met opioïden.

Volgens goed gecontroleerde klinische onderzoeken komt 10-13 mg oxycodonhydrochloride overeen met ongeveer 20 mg morfinesulfaat, beide in de formulering met verlengde afgifte.

Door individuele verschillen in gevoeligheid voor verschillende opioïden wordt geadviseerd patiënten conservatief te laten beginnen met Oxycodon HCl retard CF na een overstap van andere opioïden, met 50-75% van de berekende oxycodondosis.

Sommige patiënten die Oxycodon HCl retard CF innemen volgens een vast schema hebben analgetica met snelle afgifte nodig als reddingsmedicatie om doorbraakpijn onder controle te houden. Oxycodon HCl retard CF zijn niet geïndiceerd voor het behandelen van acute pijn en/of doorbraakpijn. De enkele dosis van het reddingsgeneesmiddel dient overeen te komen met 1/6 van de dagelijkse equivalente analgetische dosis van Oxycodon HCl retard CF. Meer dan twee keer per dag gebruik van het reddingsgeneesmiddel geeft aan dat de dosis Oxycodon HCl retard CF dient te worden verhoogd. De dosis dient niet vaker dan om de 1-2 dagen te worden aangepast tot een stabiele tweemaal daagse toediening is bereikt.

Na een dosisverhoging van 10 mg tot 20 mg die om de 12 uur wordt ingenomen, dienen dosisaanpassingen plaats te vinden in stappen van ongeveer een derde van de dagelijkse dosis. Het doel is een patiënt-specifieke dosering die, bij een tweemaal daagse toediening, adequate analgesie mogelijk maakt met draaglijke bijwerkingen en zo min mogelijk reddingsmedicatie voor zolang de pijnbehandeling nodig is.

Gelijkmatige verdeling (dezelfde dosis in de ochtend als in de avond) volgens een vast schema (om de 12 uur) is geschikt voor de meerderheid van de patiënten. Voor sommige patiënten kan het nuttig zijn de doses niet gelijkmatig te verdelen. Over het algemeen dient de laagste effectieve analgetische dosis te worden gekozen. Voor de behandeling van pijn die niet het gevolg is van maligne tumoren is een dagelijkse dosis van 40 mg over het algemeen voldoende; maar hogere doseringen zijn mogelijk nodig. Patiënten met pijn als gevolg van kanker kunnen doseringen nodig hebben van 80 tot 120 mg, die in individuele gevallen kunnen worden verhoogd tot maximaal 400 mg. Wanneer nog hogere doses nodig zijn, dient de dosis individueel te worden bepaald waarbij werkzaamheid in evenwicht wordt gebracht met de draagbaarheid en het risico van bijwerkingen.

Oudere patiënten

Oudere patiënten zonder klinische manifestaties van lever- en/of nierfunctiestoornis hebben gewoonlijk geen dosisaanpassingen nodig.

Risicopatiënten

Department of Regulatory Affairs	Date: 01-2024	Authorisation	Disk: NB/130434	Rev. 9.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Oxycodon HCl retard CF, tabletten met verlengde afgifte	DE/H/3641/003/005 RVG 112600/602	
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 3 van 15

Risicopatiënten, bijvoorbeeld patiënten met een laag lichaamsgewicht of traag metabolisme van geneesmiddelen, dienen aanvankelijk de helft van de aanbevolen dosis voor volwassenen te ontvangen wanneer zij opioïde-naïef zijn. Daarom is de laagst aanbevolen dosering, dat wil zeggen de 10 mg, mogelijk niet geschikt als aanvangsdosis. Dosistitratie dient te worden uitgevoerd in overeenstemming met de individuele klinische situatie.

Nier- of leverfunctiestoornissen

De dosis initiatie moet een conservatieve benadering hebben bij deze patiënten. De aanbevolen aanvangsdosering voor volwassenen moet worden verminderd met 50% (bijvoorbeeld een totale dagelijkse dosis van 10 mg oraal bij opioïd-naïeve patiënten), en elke patiënt moet worden getitreerd op basis van hun klinische situatie om een adequate pijnbestrijding te bereiken.

Pediatrie patiënten

Kinderen jonger dan 12 jaar

Er is geen onderzoek gedaan bij patiënten onder de leeftijd van 12 jaar. De veiligheid en werkzaamheid van Oxycodon HCl retard CF is niet aangetoond en daarom wordt het gebruik bij kinderen onder de 12 jaar niet aanbevolen.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Oxycodon HCl retard CF moet tweemaal daags worden ingenomen op basis van een vast doseringsschema bij de vastgestelde dosering.

De tabletten met verlengde afgifte kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen met een voldoende hoeveelheid vloeistof. Oxycodon HCl retard CF tabletten moeten in hun geheel worden ingenomen en mogen niet gekauwd, gebroken of fijn gemaakt worden. De toediening van gekauwde, gebroken of vernalen tabletten kan leiden tot een versnelde afgifte en absorptie van een mogelijk fatale dosis.

Oxycodon HCl retard CF mag niet worden ingenomen met alcoholische dranken.

Behandeldoelen en stopzetting

Voordat de behandeling met Oxycodon HCl retard CF 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 ontweningsverschijnselen 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).

Duur van de behandeling

Oxycodon HCl retard CF dient niet langer dan noodzakelijk te worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

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

Department of Regulatory Affairs	Date: 01-2024	Authorisation	Disk: NB/130434	Rev. 9.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Oxycodon HCl retard CF, tabletten met verlengde afgifte	DE/H/3641/003/005 RVG 112600/602	
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 4 van 15

- Ernstige ademhalingsdepressie met hypoxie en/of verhoogde niveaus van koolstofdioxide in het bloed (hypercapnie).
- Ernstige chronische obstructieve longziekte.
- Cor pulmonale.
- Ernstige bronchiale astma.
- Paralytische ileus
- Acute buik, vertraagde maaglediging.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ademhalingsdepressie en hartfalen

Respiratoire depressie is het meest significante risico dat wordt geïnduceerd door opioïden en doet zich het meest voor bij oudere of verzwakte patiënten. Het respiratoire depressieve effect van oxycodon kan leiden tot verhoogde kooldioxideconcentraties in het bloed en vandaar in cerebrospinaal vocht. Bij patiënten die daarvoor vatbaar zijn kunnen opioïden een ernstige daling van de bloeddruk veroorzaken.

Tolerantie en afhankelijkheid

Langdurig gebruik van Oxycodon HCl retard CF kan de ontwikkeling van tolerantie veroorzaken en dit leidt tot het gebruik van hogere doses om het gewenste analgetische effect te bereiken. Er bestaat een kruistolerantie voor andere opioïden. Chronisch gebruik van Oxycodon HCl retard CF kan fysieke afhankelijkheid veroorzaken. Na abrupt staken van de behandeling kunnen ontwenningssverschijnselen optreden.

Als behandeling met oxycodon niet langer nodig is, kan het raadzaam zijn de dagelijkse dosering geleidelijk te verlagen om ontwenningssverschijnselen te voorkomen.

Ontwenningssverschijnselen kunnen bestaan uit geeuwen, mydriasis, tranenvloed, rinorroe, tremor, hyperhidrosis, angst, agitatie, convulsies en slapeloosheid.

Hyperalgesie die niet reageert op een verdere dosisverhoging van oxycodonhydrochloride kan zeer zelden optreden 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 CF 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 CF 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 middenmisbruikstoornissen (waaronder alcoholmisbruikstoornis), bij huidige tabaksgebruikers of bij patiënten met een persoonlijke geschiedenis van andere psychische stoornissen (bijvoorbeeld depressie, angst- en persoonlijkheidsstoornissen).

Voordat de behandeling met Oxycodon HCl retard CF wordt gestart en tijdens de behandeling, dienen de behandeldoelen en een stopzettingsplan te worden overeengekomen met de patiënt (zie rubriek

Department of Regulatory Affairs	Date: 01-2024	Authorisation	Disk: NB/130434	Rev. 9.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Oxycodon HCl retard CF, tabletten met verlengde afgifte	DE/H/3641/003/005 RVG 112600/602	
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 5 van 15

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 (bijvoorbeeld 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.

Oxycodon HCl retard CF kan een primaire afhankelijkheid veroorzaken

Misbruik

Bij parenteraal injectiemisbruik kunnen de hulpstoffen in de tablet (met name talk) leiden tot necrose van het plaatselijke weefsel, granulomen van de long of andere ernstige, mogelijke fatale reacties. De tabletten mogen niet gekauwd, gebroken of fijngemaakt worden omdat daardoor de retard-eigenschappen beschadigd worden. De inname van gekauwde of fijngemaakte tabletten kan leiden tot een snelle afgifte en absorptie van een mogelijk fatale dosis oxycodon.

Alcohol

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

Risico's bij gelijktijdig gebruik met opioïden

Gelijktijdig gebruik van Oxycodon HCl retard CF en op opioïden kan leiden tot sedatie, respiratoire depressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's moeten sedativa, zoals benzodiazepines of verwante geneesmiddelen zoals Oxycodon HCl retard CF, alleen gelijktijdig met opioïden worden voorgeschreven aan patiënten indien er geen alternatieve behandelingsopties mogelijk zijn. Als er een beslissing wordt genomen om Oxycodon HCl retard CF gelijktijdig met opioïden voor te schrijven, moet de laagste effectieve dosis worden gebruikt en de duur van de behandeling zo kort mogelijk zijn (zie ook het algemene doseringsadvies in rubriek 4.2). De patiënten moeten nauwlettend gevolgd worden voor tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. Naar aanleiding hiervan wordt het sterk aanbevolen om patiënten en hun zorgverleners (indien van toepassing) op de hoogte te stellen van deze symptomen (zie rubriek 4.5).

Speciale patiënten groepen

Men dient voorzichtig te zijn bij het toedienen aan oudere of verzwakte patiënten, aan patiënten met ernstige long-, lever- of nierfunctiestoornis, myxoedeem, hypothyreoïdie, ziekte van Addison (bijnierschorsinsufficiëntie), intoxicatiepsychose (bijvoorbeeld alcohol), prostaathypertrofie, adrenocortical ontoereikendheid, alcoholisme, bekende afhankelijkheid van opioïden, delirium tremens, pancreatitis, galwegziekten, gal- of ureterkoliek, inflammatoire darmaandoeningen, aandoeningen met toenemende druk op de hersenen, storingen in de regeling van de bloedsomloop, epilepsie of aanleg voor aanvallen en bij patiënten die de laatste twee weken MAO-remmers gebruiken. Patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis moeten zorgvuldig gecontroleerd worden.

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.

Department of Regulatory Affairs	Date: 01-2024	Authorisation	Disk: NB/130434	Rev. 9.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Oxycodon HCl retard CF, tabletten met verlengde afgifte	DE/H/3641/003/005 RVG 112600/602	
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 6 van 15

Operaties

Men moet extra voorzichtig zijn als oxycodon wordt toegediend aan patiënten die een darmoperatie moeten ondergaan. Opioiden mogen alleen postoperatief worden toegediend als de darmfunctie weer hersteld is.

De veiligheid van Oxycodon HCl retard CF bij pre-operatief gebruik is niet aangetoond.

Het gebruik van Oxycodon HCl retard CF voorafgaand aan en tijdens de eerste 12-24 uur na een operatie wordt niet aanbevolen.

Endocriene effecten

Opioiden kunnen de hypothalamus-hypofyse-bijnier of -gonade assen beïnvloeden. Enkele veranderingen die te zien zijn, zijn onder andere een verhoging van prolactine in serum en een daling van cortisol en testosteron in plasma. Klinische verschijnselen en symptomen kunnen manifesteren als gevolg van deze hormonale veranderingen.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Oxycodon HCl retard CF is niet aangetoond bij kinderen onder de 12 jaar. Oxycodon HCl retard CF moet daarom niet worden gebruikt bij kinderen onder de 12 jaar.

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.

Hulpstoffen

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Depressors van het centrale zenuwstelsel (bijvoorbeeld sedativa, hypnotica, fenothiazines, neuroleptica, anesthetica, antidepressiva, spierrelaxantia) en andere opioiden of alcohol kunnen de bijwerkingen van oxycodon versterken, met name respiratoire depressie.

Opioiden:

Het gelijktijdig gebruik van kalmerende geneesmiddelen zoals benzodiazepines of verwante geneesmiddelen zoals Oxycodon HCl retard CF met opioiden verhoogt het risico op sedatie, ademdepressie, coma en overlijden als gevolg van het additief dempende effect op het centraal zenuwstelsel. De dosering en de duur van gelijktijdig gebruik moeten worden beperkt (zie rubriek 4.4). Geneesmiddelen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken omvatten, maar zijn niet beperkt tot: andere opioiden, gabapentinoïden zoals pregabaline, anxiolytica, hypnotica en sedativa (inclusief benzodiazepines), antipsychotica, antidepressiva, fenothiazines en alcohol.

Van MAO-remmers is bekend dat zij interactie geven met narcotische analgetica en CZS-excitatie of depressie produceren met hyper- of hypotensieve crisis (zie rubriek 4.4). Oxycodon HCl retard CF moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die MAO-remmers gebruiken of die tijdens de laatste twee weken MAO-remmers hebben ontvangen (zie rubriek 4.4).

Department of Regulatory Affairs	Date: 01-2024	Authorisation	Disk: NB/130434	Rev. 9.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Oxycodon HCl retard CF, tabletten met verlengde afgifte	DE/H/3641/003/005 RVG 112600/602	
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 7 van 15

Oxycodon wordt voornamelijk gemetaboliseerd door cytochroom P450 3A4, met een bijdrage van CYP2D6. De activiteiten van deze metabole routes kan worden geremd of geïnduceerd door verschillende gelijktijdig toegediende geneesmiddelen of voedingssupplementen. Geneesmiddelen die CYP2D6 remmen, zoals paroxetine en kinidine, kunnen verminderde klaring van oxycodon veroorzaken die kunnen leiden tot een verhoging van oxycodon plasmaconcentraties.

CYP3A4-remmers, zoals macrolide antibiotica (bijvoorbeeld claritromycine, erythromycine en telithromycine), azolantifungals (bv. ketoconazol, voriconazol, itraconazol en posaconazol), proteaseremmers (bijvoorbeeld boceprevir, ritonavir, indinavir, nelfinavir en saquinavir), cimetidine en grapefruitsap kunnen een verminderde klaring van oxycodon veroorzaken dat weer een verhoging van de plasmaconcentraties van oxycodon kan veroorzaken. Daarom moet de oxycodon dosis dienovereenkomstig worden aangepast. Enkele specifieke voorbeelden worden hieronder gegeven:

- Itraconazol, een sterke CYP3A4-remmer, toegediend 200 mg oraal gedurende vijf dagen, verhoogde de AUC van orale oxycodon. Gemiddeld was de AUC ongeveer 2,4 maal hoger (spreiding 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 orale oxycodon. Gemiddeld was de AUC ongeveer 3,6 maal hoger (spreiding 2,7-5,6).
- Telithromycine, een CYP3A4-remmer, toegediend 800 mg oraal gedurende vier dagen, verhoogde de AUC van orale oxycodon. Gemiddeld was de AUC ongeveer 1,8 maal hoger (spreiding 1,3-2,3).
- grapefruitsap, een CYP3A4-remmer, toegediend als 200 ml drie keer per dag gedurende vijf dagen, verhoogde de AUC van orale oxycodon. Gemiddeld was de AUC ongeveer 1,7 maal hoger (spreiding 1,1-2,1).

CYP3A4-inducers, zoals rifampicine, carbamazepine, fenytoïne en St. Janskruid kunnen het metabolisme van oxycodon induceren en leiden tot een verhoogde klaring van oxycodon dat tot een verlaging van de plasmaconcentraties van oxycodon kan leiden. De oxycodon dosis moet dienovereenkomstig worden aangepast. Enkele specifieke voorbeelden worden hieronder gegeven:

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

Het effect van andere relevante isoenzym inhibitoren op het metabolisme van oxycodon is niet bekend. Met potentiële interacties dient rekening te worden gehouden.

Klinisch relevante veranderingen in de International Normalised Ratio (INR) in beide richtingen zijn waargenomen bij patiënten die coumarine derivaten samen met oxycodon gebruikten.

Er zijn geen studies die het effect van oxycodon op CYP gekatalyseerde metabolisme van andere geneesmiddelen onderzochten.

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

Gelijktijdige toediening van oxycodon met serotonerge middelen zoals een selectieve serotonineheropnameremmer (SSRI) of een serotonine-norepinefrineheropnameremmer (SNRI) kan

Department of Regulatory Affairs	Date: 01-2024	Authorisation	Disk: NB/130434	Rev. 9.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Oxycodon HCl retard CF, tabletten met verlengde afgifte	DE/H/3641/003/005 RVG 112600/602	
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 8 van 15

serotoninetoxiciteit veroorzaken. De symptomen van serotoninetoxiciteit kunnen onder andere een verandering van de mentale toestand (bijvoorbeeld agitatie, hallucinaties, coma), autonome instabiliteit (bijvoorbeeld tachycardie, labiele bloeddruk, hyperthermie), neuromusculaire afwijkingen (bijvoorbeeld hyperreflexie, incoördinatie, stijfheid) en/of gastro-intestinale symptomen (bijvoorbeeld 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.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Het gebruik van dit geneesmiddel moet worden vermeden voor zover mogelijk bij patiënten die zwanger zijn of borstvoeding geven.

Zwangerschap

Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van oxycodon tijdens de zwangerschap bij zwangere vrouwen. Pasgeborenen van moeders die opioïden hebben gebruikt gedurende de laatste 3 tot 4 weken voor de geboorte moeten in de gaten worden gehouden ten aanzien van ademhalingsdepressie. Ontwenningssymptomen kunnen optreden bij pasgeborenen van moeders die behandeld werden met oxycodon.

Borstvoeding

Oxycodon kan worden uitgescheiden in de moedermelk en kan ademhalingsdepressie veroorzaken bij pasgeborenen. Oxycodon dient daarom niet te worden gebruikt bij moeders die borstvoeding geven.

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

Oxycodon HCl retard CF heeft grote invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen, dit is vooral het geval bij het begin van de behandeling met Oxycodon HCl retard CF of na een dosisverhoging. Alertheid en reactievermogen kunnen zodanig beïnvloed zijn dat de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen zijn verminderd of geheel zijn verdwenen. Bij een stabiele behandeling is een algemeen verbod om auto te rijden niet nodig. In deze gevallen heeft oxycodon een geringe invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. De behandelend arts moet de situatie per individu beoordelen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

De bijwerkingen die op zijn minst mogelijk verband houden met de behandeling worden hieronder per systeem/orgaanklasse en absolute frequentie vermeld.

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak ($\geq 1/10$),

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

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

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

Zeer zelden ($< 1/10.000$),

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

	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer	Niet bekend
Department of Regulatory Affairs	Date: 01-2024	Authorisation	Disk: NB/130434	Rev. 9.0	Approved MEB	

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Oxycodon HCl retard CF, tabletten met verlengde afgifte	DE/H/3641/003/005 RVG 112600/602	
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 9 van 15

					zelden	
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen				lymfadenopathie		
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoeligheid			Anafylactische reactie
Endocriene aandoeningen			Syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon			
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Anorexia, afgenomen eetlust	dehydratie			
Psychische stoornissen		Diverse psychische bijwerkingen, waaronder stemmingswisselingen (bijvoorbeeld angst, depressie); veranderingen in de activiteit (meestal onderdrukking, soms met lethargie, zo nu en dan een verhoogde activiteit met nervositeit en slapeloosheid) en veranderingen in de cognitieve functies (abnormale gedachten, verwardheid, geïsoleerde gevallen van spraakstoornissen)	Veranderingen in de perceptie, zoals depersonalisatie, hallucinaties, getroffen labiliteit, smaakveranderingen, gezichtsstoornissen, hyperacusis, euforie, agitatie, afgenomen libido, geneesmiddelafhankelijkheid (zie rubriek 4.4)			agressie
Zenuwstelselaandoeningen	Slaperigheid, duizeligheid, hoofdpijn	Asthenie, Tremor	Zowel verhoogde als verlaagde spiertonus, amnesie, convulsies, hypertonie, onwillekeurige spiercontracties, hyperesthesie, spraakstoornissen, syncope, paresthesie, dysgeusie,	Toevallen, vooral bij epileptische patiënten of patiënten met een neiging tot convulsies; spierspasmen		hyperalgesie

Department of Regulatory Affairs	Date: 01-2024	Authorisation	Disk: NB/130434	Rev. 9.0	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Oxycodon HCl retard CF, tabletten met verlengde afgifte	DE/H/3641/003/005 RVG 112600/602	
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 10 van 15

			coördinatiestoornissen			
Oogaandoeningen			Lacrimatiestoornis, visusstoornissen, miosis			
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			Vertigo, tinnitus			
Hartaandoeningen			Supraventriculaire tachycardie, palpaties (als ontweningsverschijnsel)			
Bloedvataandoeningen			vasodilatatie	Hypotensie, orthostatische hypotensie		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Dyspneu, bronchospasme	Ademhalingsdepressie; vaker hoesten, faryngitis, rhinitis, veranderingen in de stem			Centraal slaapapneusyndroom
Maagdarmstelselaandoeningen	Constipatie, misselijkheid, braken	Droge mond, zelden met dorst en problemen bij het slikken, maagdarmstoornissen zoals buikpijn, diarree, dyspepsie	Zweertjes in de mond, gingivitis, stomatitis, flatulentie, eructatie, dysfagie, ileus	Bloedend tandvlees, verhoogde eetlust, teerachtige ontlasting, vlekken op en beschadiging van tanden en kiezen		
Lever- en galvaandoeningen			Verhoogde leverenzymen			Cholestase, spasmen van de galwegen, sfincter van Oddi-disfunctie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Jeuk	Huiderupties zoals rash, hyperhidrosis, in zeldzame gevallen een verhoogde fotosensibiliteit, in geïsoleerde gevallen urticaria of exfoliatieve	Droge huid	Herpes simplex, urticaria		

Department of Regulatory Affairs	Date: 01-2024	Authorisation	Disk: NB/130434	Rev. 9.0	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Oxycodon HCl retard CF, tabletten met verlengde afgifte	DE/H/3641/003/005 RVG 112600/602	
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 11 van 15

		dermatitis			
Nier- en urineweg-aandoeningen		Mictiestoornissen (verhoogde drang tot urineren)	urineretentie		
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen			Erectiestoornissen en zoals verminderd libido, impotentie hypogonadisme		Amenorroe
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Asthenie	Letsel door ongelukjes, pijn (bijvoorbeeld pijn op de borst), malaise, oedeem, perifere oedeem, migraine, fysieke afhankelijkheid met ontwenningsverschijnselen, geneesmiddelen tolerantie, allergische reactie, rillingen, dorst	Veranderingen in het gewicht (toename of afname), cellulitis	Geneesmiddelen ontwenningssyndroom bij pasgeborenen

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Drugsafhankelijkheid

Herhaald gebruik van Oxycodon HCl retard CF 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).

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. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen en intoxicatie

Miosis, ademhalingsdepressie, slaperigheid, verminderde tonus van de skeletspieren en bloeddrukdaling. In ernstige gevallen kunnen circulaire collaps, stupor, coma, bradycardie en niet-cardiaal longoedeem optreden; misbruik van hoge doses sterke opioïden zoals oxycodon kan fataal zijn. Toxische leuko-encefalopathie is waargenomen bij een overdosis oxycodon.

Behandeling van intoxicaties

Department of Regulatory Affairs	Date: 01-2024	Authorisation	Disk: NB/130434	Rev. 9.0	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Oxycodon HCl retard CF, tabletten met verlengde afgifte	DE/H/3641/003/005 RVG 112600/602	
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 12 van 15

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

Bij overdosering kan intraveneuze toediening van een opiaatantagonist (bijvoorbeeld 0,4-2 mg intraveneus naloxon) geïndiceerd zijn. 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.

Naloxon mag niet worden toegediend als er secundair aan de overdosis met oxycodon geen klinische significante ademhalings- of circulatoire depressie optreedt. Naloxon moet met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten van wie bekend is of vermoed wordt dat ze lichamelijk afhankelijk zijn van oxycodon. In zulke gevallen kan de abrupte omkering van de opioïde effecten pijn en acute ontwenningverschijnselen veroorzaken.

Ook maagspoeling kan overwogen worden. Als binnen 1 uur een aanzienlijke hoeveelheid is ingenomen, kan actieve kool (50 g bij volwassenen en 10-15 g bij kinderen) overwogen worden, 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 is geen bewijs die deze aanname ondersteunt.

Om de stoelgang te versnellen kan een geschikt laxeermiddel gebruikt worden (bijvoorbeeld 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 groep: Analgetica; Opioïden; Natuurlijke opium alkaloiden
ATC code: N02A A05

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

Andere farmacologische effecten

In vitro en dieronderzoek wijst erop dat natuurlijke opioïden, zoals morfine, verschillende effecten hebben op onderdelen van het immuunsysteem; de klinische betekenis van deze resultaten is onbekend.

Department of Regulatory Affairs	Date: 01-2024	Authorisation	Disk: NB/130434	Rev. 9.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Oxycodon HCl retard CF, tabletten met verlengde afgifte	DE/H/3641/003/005 RVG 112600/602	
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 13 van 15

Of oxycodon, een semisynthetisch opioïden, immunologische effecten heeft die lijken op die van morfine, is onbekend.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie:

De relatieve biologische beschikbaarheid van Oxycodon HCl retard CF 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.

De tabletten mogen niet fijngemaakt, gebroken of gekauwd worden, omdat dit leidt tot een snelle afgifte van oxycodon en de absorptie van een mogelijk fatale dosis oxycodon doordat de verlengde afgifte niet meer werkt.

Distributie:

De absolute 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 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 4-5 uur, en de steady state waarden worden gemiddeld na 1 dag bereikt.

Biotransformatie:

Oxycodon wordt in de darmen en de lever via het P450 cytochroomstelsel gemetaboliseerd tot noroxycodon en oxymorfon en 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 5 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

Oxycodon had geen effect op de vruchtbaarheid en vroege embryonale ontwikkeling van mannelijke en vrouwelijke ratten bij doseringen tot 8 mg/kg lichaamsgewicht en veroorzaakte geen misvormingen bij ratten bij doseringen tot 8 mg/kg en bij konijnen bij doseringen van 125 mg/kg lichaamsgewicht. In 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 125 mg/kg groep; een dosisniveau dat ernstige farmacotoxische effecten in zwangere dieren veroorzaakte. Bij een studie naar

Department of Regulatory Affairs	Date: 01-2024	Authorisation	Disk: NB/130434	Rev. 9.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Oxycodon HCl retard CF, tabletten met verlengde afgifte	DE/H/3641/003/005 RVG 112600/602	
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 14 van 15

pre- en postnatale ontwikkeling van ratten waren F1-lichaamsgewichten lager bij 6 mg/kg/d dan bij lichaamsgewichten van 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. Langetermijn carcinogeniteitsstudies zijn niet uitgevoerd. Oxycodon vertoont een clastogene potentie in *in vitro* assays. Onder *in vivo* omstandigheden zijn echter geen vergelijkbare effecten waargenomen, zelfs niet bij toxische doseringen. De resultaten geven aan dat het mutagenen risico van oxycodon bij de mens bij therapeutische concentraties met voldoende zekerheid kan worden uitgesloten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van de tablet
Lactose monohydraat
Ammoniomethacrylaatcopolymeer, type B
Povidon (K29/32)
Talk (E 553 B)
Triacetine
Stearylalcohol
Magnesiumstearaat (E 572)

Omhuiling van de tablet
Oxycodon HCl retard CF 15 mg, tabletten met verlengde afgifte
Hypromellose (E 464)
Talk (E 553 B)
Macrogol 400
Titaandioxide (E171)
IJzeroxide zwart (E172)

Oxycodon HCl retard CF 30 mg, tabletten met verlengde afgifte
Hypromellose (E 464)
Talk (E 553 B)
Macrogol 400
Titaandioxide (E171)
IJzeroxide bruin (E172)
IJzeroxide zwart (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities

Department of Regulatory Affairs	Date: 01-2024	Authorisation	Disk: NB/130434	Rev. 9.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
<i>Oxycodon HCl retard CF, tabletten met verlengde afgifte</i>	<i>DE/H/3641/003/005</i> <i>RVG 112600/602</i>	
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 15 van 15

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Een PVC/PVdC-Aluminium, per eenheid geperforeerde blister met 10x1, 14x1, 20x1, 25x1, 28x1, 30x1, 40x1, 50x1, 56x1, 60x1, 98x1 en 100x1 tabletten met verlengde afgifte.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Centrafarm B.V.
Van de Reijtsstraat 31-E
4814 NE Breda
Nederland

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

RVG 112600 Oxycodon HCl retard CF 15 mg, tabletten met verlengde afgifte
RVG 112602 Oxycodon HCl retard CF 30 mg, tabletten met verlengde afgifte

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 januari 2014
Datum van laatste verlenging: 11 oktober 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 14 maart 2024

Department of Regulatory Affairs	Date: 01-2024	Authorisation	Disk: NB/130434	Rev. 9.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------