

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

OxyContin 5 mg, tabletten met verlengde afgifte
OxyContin 10 mg, tabletten met verlengde afgifte
OxyContin 20 mg, tabletten met verlengde afgifte
OxyContin 40 mg, tabletten met verlengde afgifte
OxyContin 80 mg, tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

OxyContin 5 mg:

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 5 mg oxycodonhydrochloride, overeenkomend met 4,5 mg oxycodone.

OxyContin 10 mg:

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 10 mg oxycodonhydrochloride, overeenkomend met 9 mg oxycodone.

OxyContin 20 mg:

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 20 mg oxycodonhydrochloride, overeenkomend met 17,9 mg oxycodone.

OxyContin 40 mg:

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

OxyContin 80 mg:

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

Hulpstof met bekend effect

OxyContin 5 mg tabletten met verlengde afgifte bevat 73,4 mg lactose.

OxyContin 10 mg tabletten met verlengde afgifte bevat 65,8 mg lactose.

OxyContin 20 mg tabletten met verlengde afgifte bevat 56,3 mg lactose.

OxyContin 40 mg tabletten met verlengde afgifte bevat 33,5 mg lactose.

OxyContin 80 mg tabletten met verlengde afgifte bevat 74,6 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten met verlengde afgifte.

OxyContin 5 mg zijn ronde, lichtblauwe, convexe tabletten zonder breukgleuf, met een diameter van ongeveer 7 mm, met de opdruk OC en 5.

OxyContin 10 mg zijn ronde, witte, convexe tabletten zonder breukgleuf, met een diameter van ongeveer 7 mm, met de opdruk OC en 10.

OxyContin 20 mg zijn ronde, roze, convexe tabletten zonder breukgleuf, met een diameter van ongeveer 7 mm, met de opdruk OC en 20.

OxyContin 40 mg zijn ronde, gele, convexe tabletten zonder breukgleuf, met een diameter van ongeveer 7 mm, met de opdruk OC en 40.

OxyContin 80 mg zijn ronde, groene, convexe tabletten zonder breukgleuf, met een diameter van ongeveer 9 mm, met de opdruk OC en 80.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

OxyContin 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 dosis dient te worden aangepast aan de mate van pijn en de gevoeligheid van de individuele patiënt. De juiste dosering per individuele patiënt is de laagste dosis die de pijn voldoende onder controle houdt met geen of verdraagbare bijwerkingen.

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

Tenzij anders voorgeschreven, dient OxyContin als volgt te worden toegediend:

Volwassenen

Startdosering

De normale aanvangsdosering voor patiënten die nooit eerder opioïden hebben gebruikt of voor patiënten met ernstige pijn die niet beheersbaar is met zwakkere opioïden, is 10 mg oxycodonhydrochloride per dosis per 12 uur.

Patiënten die al eerder opioïden gebruikten, kunnen met een hogere dosis OxyContin starten, afhankelijk van de eerdere ervaring met opioïden.

Conversie naar morfine:

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 orale oxycodon staat gelijk aan 20 mg orale morfine.

Dosisaanpassingen

Sommige patiënten die 24-uurs gecontroleerde afgifte pijnstilling met opioïden krijgen, zullen een analgeticum met directe afgifte nodig hebben als 'rescue' medicatie voor doorbraakpijn.

OxyContin is niet bedoeld voor de behandeling van doorbraakpijn. Enkelvoudige 'rescue' medicatie is meestal 1/4 van de equianalgetische dagelijkse dosering en kan iedere 6 uur worden toegediend. Als er meer dan 2 maal per dag 'rescue' medicatie nodig is, is dit meestal een aanwijzing dat de dosering OxyContin omhoog getitreerd moet worden. Er moet worden getitreerd totdat een stabiele 12-uurs dosering is bereikt, maar niet sneller dan 1 tot 2 dagen per titratiestap. Als de dosering na een verhoging van 10 naar 20 mg iedere 12 uur nog verder verhoogd moet worden, dient dit met stappen van ongeveer 1/3 te gebeuren totdat het gewenste effect is bereikt. Het doel is om een patiëntspecifieke 12-uurs dosering te verkrijgen die

voldoende pijnstilling geeft met acceptabele bijwerkingen en minimaal gebruik van 'rescue' medicatie en zo lang als er pijncontrole nodig is.

Hoewel een symmetrische dosering ('s morgens en 's avonds dezelfde dosis) 'around-the-clock' met een tijdsinterval van 12 uur nodig is voor de meeste patiënten, kunnen sommige patiënten baat hebben bij een asymmetrisch doseringsschema dat aan hun pijnpatroon is aangepast. In het algemeen dient de laagste effectieve dosis gekozen te worden. Bij patiënten zonder kanker is een dagelijkse dosis van 40 mg meestal voldoende, hogere doseringen kunnen nodig zijn. Patiënten met kankerpijn kunnen hogere doseringen van 80 tot 120 mg, in individuele gevallen tot 400 mg, nodig hebben.

Duur van de behandeling

OxyContin mag niet langer dan nodig worden gebruikt. Zie rubriek 4.4 "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik" voor de noodzaak van nauwkeurige opvolging van ontwikkeling van afhankelijkheid en misbruik.

Ouderen

Aanpassing van de dosis is meestal niet nodig bij oudere patiënten die geen klinisch aantoonbare lever- of nierfunctiestoornis hebben.

Nier- of leverfunctiestoornissen

De dosistitratie voor deze patiënten dient een conservatieve benadering te volgen. De aanbevolen startdosering voor volwassen dient te worden verminderd met 50% (bijvoorbeeld een totale dagelijkse dosis van 10 mg oraal bij patiënten die niet eerder met opioïden zijn behandeld). Elke patiënt dient op basis van de klinische situatie te worden getitreerd totdat het pijnstillende effect bereikt is. Bijgevolg is de laagst aangeraden dosering in deze Samenvatting van Productkenmerken, namelijk 10 mg, mogelijk niet geschikt als startdosering. In deze gevallen kan de OxyContin 5 mg tablet met verlengde afgifte worden gebruikt.

Andere risicopatiënten

Bij patiënten met een laag lichaamsgewicht, of patiënten met een vertraagde metabolisatie moeten - indien zij niet eerder met opioïden zijn behandeld - in eerste instantie worden behandeld met de helft van de dosis die normaal wordt aangeraden voor volwassenen. Daarom is voor deze risicopatiënten, de laagst aangeraden dosering in de Samenvatting van Productkenmerken, namelijk 10 mg, niet geschikt als startdosering. In deze gevallen kan OxyContin 5 mg worden gebruikt.

Pediatrische patiënten

Opioïden mogen enkel voor gepaste indicaties gebruikt worden en voorgeschreven worden door een specialist die ervaren is in het behandelen van ernstige pijn bij kinderen, met een zorgvuldige beoordeling van de voordelen en risico's.

Adolescenten (van 12 jaar en ouder)

Als een formulering met verlengde afgifte nodig is als initiële behandeling voor patiënten die nooit eerder opioïden hebben gebruikt, is de normale aanvangsdosering 10 mg oxycodonhydrochloride per dosis per 12 uur. Met inachtnaam van de richtlijnen voor bijzondere populaties kunnen sommige pediatrie patiënten voordeel halen uit een startdosering van 5 mg om de incidentie van bijwerkingen te minimaliseren.

Patiënten die al eerder opioïden gebruikten, kunnen met een hogere dosis OxyContin starten, afhankelijk van de eerdere ervaring met opioïden.

Kinderen jonger dan 12 jaar

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

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

OxyContin verlengde afgifte tabletten worden in de vastgestelde dosering 2 maal daags op een vast tijdstip ingenomen.

De verlengde afgifte tabletten kunnen met en zonder voedsel worden ingenomen, met voldoende vloeistof. OxyContin dient niet gebroken, verdeeld, gekauwd of fijn gemalen te worden.

Behandeldoelen en stopzetting

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

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Ernstige chronische obstructieve longziekte,
- Cor pulmonale,
- Ernstige astma bronchiale,
- Ernstige ademhalingsdepressie met hypoxie en/of hypercapnie,
- Paralytische ileus.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Oxycodon moet met voorzichtigheid worden toegediend bij patiënten met:

- Ernstig verminderde ademhalingsfunctie
- Slaapapneu
- Gelijktijdige toediening van middelen die het CZS onderdrukken (zie hieronder en rubriek 4.5)
- Monoamine-oxidase remmers (MAO-remmers, zie hieronder en rubriek 4.5)
- Tolerantie, fysieke afhankelijkheid en terugtrekking (zie hieronder)
- Psychische afhankelijkheid [verslaving], misbruikprofiel en geschiedenis van middelen- en / of alcoholmisbruik (zie hieronder)
- Verzwakte ouderen
- Hoofdletsel, intracraniale laesies of verhoogde intracraniale druk, verminderd bewustzijn met onbekende oorzaak
- Hypotensie
- Hypovolemie
- Epileptische stoornis of aanleg voor convulsies
- Pancreatitis
- Obstructieve en inflammatoire darmziekten
- Verminderde leverfunctie
- Verminderde nierfunctie
- Myxoedeem
- Hypothyreoïdie

- De ziekte van Addison
- Prostaathypertrofie
- Alcoholisme
- Toxische psychose
- Delirium tremens
- Obstipatie
- Galwegaandoeningen

Bij het optreden of verdenking van een paralytische ileus, dient de behandeling met OxyContin direct te worden gestaakt.

Ademhalingsdepressie

Het voornaamste risico van overmatig gebruik van opioïden is ademhalingsdepressie.

Slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen

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

Risico's van gelijktijdig gebruik met sedativa zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen
 Gelijktijdig gebruik van opiaten, waaronder oxycodonhydrochloride en sedativa zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen kan leiden tot diepe sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden. Omwille van deze risico's mogen opiaten en deze sedativa alleen gelijktijdig worden voorgeschreven aan patiënten voor wie er geen andere adequate behandelingsmogelijkheden zijn. Indien beslist wordt om oxycodonhydrochloride gelijktijdig met sedativa voor te schrijven, moet de laagst mogelijke effectieve dosis worden gebruikt en moet de duur van het gelijktijdig gebruik zo kort mogelijk zijn.

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

Uitsluitend voor OxyContin 80 mg tabletten met verlengde afgifte

OxyContin 80 mg tabletten met verlengde afgifte worden niet aangeraden bij patiënten die nooit eerder met opioïden zijn behandeld omdat deze sterkte een levensbedreigende ademhalingsdepressie kan veroorzaken.

Om te vermijden dat de eigenschappen van gereguleerde afgifte van de tabletten worden aangetast, dienen de tabletten met verlengde afgifte in hun geheel te worden ingenomen en niet te worden gebroken, gekauwd of fijn gemalen. Het innemen van gebroken, gekauwde of fijn gemalen OxyContin tabletten met verlengde afgifte leidt tot een snelle afgifte en absorptie van een potentieel dodelijke dosis oxycodon (zie rubriek 4.9).

MAO-remmers

Oxycodon moet met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten die MAO-remmers gebruiken of bij toediening binnen 2 weken nadat met toediening van MAO-remmers werd gestopt.

Opiaatgebruiksstoornis (misbruik en afhankelijkheid)

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

Gewenning en ontwenning

Er kan gewenning optreden bij patiënten die het geneesmiddel chronisch gebruiken. Zij zullen een hogere dosering nodig hebben om de pijnstilling te handhaven. Langdurig gebruik van dit product kan leiden tot lichamelijke afhankelijkheid en ontwenningssverschijnselen kunnen optreden bij het abrupt stoppen van de therapie. Wanneer een patiënt niet langer wordt behandeld met oxycodon, wordt geadviseerd de dosering in stappen af te bouwen om zo ontwenningssverschijnselen te voorkomen. Ontwenningssverschijnselen kunnen bestaan uit geeuwen, mydriasis, tranenvloed, loopneus, spiertrillingen, zweten, angst, agitatie, convulsies, slapeloosheid of myalgie.

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.

Opioïden zijn geen eerstelijnsbehandeling voor chronische, niet-kwaadaardige pijn, en zijn ook niet geïndiceerd als enige behandeling. Opioïden moeten worden gebruikt als onderdeel van een uitgebreid behandelprogramma met andere medicatie en andere behandelmethoden. Bij patiënten met chronische, niet-kwaadaardige pijn moet worden gewaakt voor tekenen van verslaving of middelenmisbruik.

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

Hyperalgesie die niet reageert op een verdere dosisverhoging van oxycodon kan zeer zelden optreden met name bij hoge doseringen. Een verlaging van de dosering of een verandering van opioïd kan dan noodzakelijk zijn.

OxyContin wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 12 jaar wegens onvoldoende gegevens over de veiligheid en werkzaamheid.

OxyContin wordt niet aangeraden voor pre-operatief gebruik of binnen de eerste 12-24 uur post-operatief. Het exacte tijdstip voor het starten van de postoperatieve behandeling met OxyContin is een zorgvuldige risico-baten afweging voor iedere individuele patiënt, die afhankelijk is van de aard en de ernst van de ingreep, de geselecteerde verdovingsmethode, andere co-medicatie en de individuele toestand van de patiënt.

Opioïden, zoals oxycodonhydrochloride, kunnen de hypothalame-hypofysaire-adrenale of gonadale assen beïnvloeden. Veranderingen die kunnen worden waargenomen, zijn verhoging van het serum prolactine en verlaging van de plasma cortisol en testosteron. Deze hormonale veranderingen kunnen klinische symptomen teweegbrengen.

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

OxyContin bestaat uit een dubbel-polymeer matrix die alleen voor oraal gebruik is bedoeld. Parenteraal misbruik van toedieningsvormen die niet zijn goedgekeurd zijn voor parenterale toediening kan leiden tot ernstige, mogelijk fatale, bijwerkingen.

De lege matrix van de tablet kan worden waargenomen in de ontlasting.

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

Het gebruik van OxyContin kan bij dopingcontrole tot positieve resultaten leiden. Het gebruik van OxyContin als dopingmiddel kan een gezondheidsrisico vormen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik van opioïden met sedativa zoals benzodiazepines of verwante geneesmiddelen verhoogt het risico op sedatie, respiratoire depressie, coma en dood omwille van het additief CZS onderdrukkend effect. De dosering en duur van gelijktijdig gebruik moet beperkt worden (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddelen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken omvatten, maar zijn niet beperkt tot: andere opioïden, gabapentinoïden zoals pregabaline, anxiolytica, hypnotica en sedativa (incl. benzodiazepinen), antipsychotica, antidepressiva, fenothiazinen en alcohol. Alcohol kan de farmacodynamische effecten van OxyContin versterken; gelijktijdig gebruik moet worden vermeden.

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

Geneesmiddelen met een anticholinerge werking (b.v. antipsychotica, tricyclische antidepressiva, antihistaminica, anti-emetica, spierrelaxantia, geneesmiddelen ter behandeling van de ziekte van Parkinson) kunnen de anticholinerge bijwerkingen van oxycodone zoals constipatie, droge mond of dysfunctie van de urinaire excretie verder versterken.

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

Klinisch relevante veranderingen in de International Normalised Ratio (INR) in beide richtingen zijn waargenomen wanneer oxycodone gelijktijdig werd gebruikt met coumarine derivaten.

Oxycodon wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A4 en deels door CYP2D6. De werking van deze metabole wegen kan geremd of geïnduceerd worden door gelijktijdige toediening van tal van geneesmiddelen of voedingssupplementen. De interacties worden hieronder meer in detail besproken.

CYP3A4 remmers, zoals macrolide antibiotica (bv. clarithromycine, erythromycine, telithromycine), schimmeldodende middelen van het azool-type (bv. ketoconazol, voriconazol, itraconazol en 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.

Geneesmiddelen die de werking van CYP2D6 remmen, zoals paroxetine en kinidine, kunnen de klaring van oxycodon verminderen wat kan leiden tot verhoogde oxycodon plasmaconcentraties.

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

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

Zwangerschap

Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van oxycodon bij zwangere vrouwen. Pasgeborenen dienen gecontroleerd 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 ontwenningssverschijnselen worden waargenomen.

Borstvoeding

Oxycodon kan worden uitgescheiden in de moedermelk en kan sedatie en ademhalingsdepressie veroorzaken bij het zogende kind. OxyContin mag daarom niet worden gebruikt door moeders die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens bij de mens over het effect van oxycodon op de vruchtbaarheid. 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 of het vermogen om machines te gebruiken verminderen. Dit is met name waarschijnlijk bij het opstarten van de behandeling met OxyContin, na een dosisverhoging of rotatie en als OxyContin wordt gecombineerd met andere geneesmiddelen die een centraal dempend effect hebben.

Patiënten die zijn ingesteld op een bepaalde dosering zijn niet noodzakelijkerwijs beperkt in dit vermogen. Daarom dient de arts te bepalen of het de patiënt is toegestaan om machines te bedienen of voertuigen te besturen.

4.8 Bijwerkingen

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

De meest frequent gerapporteerde bijwerkingen zijn misselijkheid (met name aan het begin van de behandeling) en obstipatie.

Ademhalingsdepressie is het belangrijkste nadelige effect van een opioïd-overdosering en komt het meeste voor bij oudere of verzwakte patiënten. Opioïden kunnen ernstige hypotensie veroorzaken bij gevoelige patiënten.

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

Zeer vaak:	≥ 1/10
Vaak:	≥ 1/100 tot < 1/10
Soms:	≥ 1/1.000 tot < 1/100
Zelden:	≥ 1/10.000 tot < 1/1.000
Zeer zelden:	kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

Infecties en parasitaire aandoeningen

Zelden: herpes simplex

Immuunsysteemaandoeningen

Soms: overgevoeligheid
Niet bekend: anafylactische reactie, anafylactoïde reactie

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak: verminderde eetlust tot verlies van eetlust

Soms: dehydratie
Zelden: toegenomen eetlust

Psychische stoornissen

Vaak: angst, verwarde toestand, depressie, verminderde activiteit, rusteloosheid, psychomotorische hyperactiviteit, nervositeit, insomnia, denkstoornissen
Soms: agitatie, stemmingsveranderingen, euforie, waarnemingsstoornissen (bijv. hallucinaties, derealisatie), verminderd libido, geneesmiddelfafhankelijkheid (zie rubriek 4.4)
Niet bekend: agressie

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: slaperigheid, sedatie, duizeligheid, hoofdpijn
Vaak: tremor, lethargie
Soms: amnesie, epileptische aanvallen (met name bij personen die een epileptische stoornis hebben of de neiging hebben tot convulsies), verminderde concentratie, migraine, hypertonie, onwillekeurige spiercontracties, hypo-esthesie, coördinatiestoornissen, spraakstoornis, syncope, paresthesie, dysgeusie
Niet bekend: hyperalgesie

Oogaandoeningen

Soms: visusstoornis, miosis

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Soms: verminderd gehoor, vertigo

Hartaandoeningen

Soms: tachycardie, palpities (als ontweningsverschijnsel)

Bloedvataandoeningen

Soms: vaatverwijding
Zelden: hypotensie, orthostatische hypotensie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Vaak: dyspnoe
Soms: ademhalingsdepressie, verandering van stem, hoest
Niet bekend: centraal slaapapneu syndroom

Maagdarmstelselaandoeningen

Zeer vaak: constipatie, braken, misselijkheid
Vaak: abdominale pijn, diarree, droge mond, de hik, dyspepsie
Soms: ulceratie in de mond, stomatitis, dysfagie, flatulentie, eructatie, ileus
Zelden: melaena, afwijkingen aan de tanden, bloedingen aan het tandvlees
Niet bekend: tandbederf

Lever- en galaandoeningen

Soms: verhoogde leverenzymen
Niet bekend: cholestasis, galsteenkoliëken, sfincter van Oddi-disfunctie

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zeer vaak: jeuk
Vaak: huidreacties / rash, zweten

Soms: droge huid
Zelden: urticaria

Nier- en urinewegaandoeningen

Vaak: dysurie, mictiedrang
Soms: urineretentie

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Soms: erectiele dysfunctie, hypogonadisme
Niet bekend: amenorrhoe

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: asthenie, vermoeidheid
Soms: koude rillingen, lichamelijke afhankelijkheid met
ontwenningverschijnselen, pijn (bijv. op de borst), malaise,
oedeem, perifeer oedeem, gewenning, dorst
Zelden: verandering van gewicht (toename of afname)
Niet bekend: neonataal onthoudingssyndroom

Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties

Soms: accidentele verwonding

Drugsafhankelijkheid

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

Pediatrische populatie

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxemburg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Overdosering

Symptomen van overdosering

Acute overdosering met oxycodon kan zich uiten in ademhalingsdepressie, slaperigheid verergerend tot stupor of coma, hypotonie, miosis, bradycardie, hypotensie, longoedeem en sterfte.

Toxische leuko-encefalopathie is waargenomen bij een overdosis oxycodon.

Behandeling van overdosering

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

Naloxon: Bijvoorbeeld naloxon 0,4-2 mg intraveneus. Naar behoefte met tussenpozen van 2-3 minuten herhalen dan wel een infuus van 2 mg in 500 ml normale fysiologische zoutoplossing of 5% dextrose (0,004 mg/ml naloxon) geven. De snelheid van het infuus moet gerelateerd zijn aan de reeds toegediende bolusdoseringen en de reactie van de patiënt.

Andere ondersteunende maatregelen: dit zijn onder meer kunstmatige beademing, zuurstof, vasopressors en vochtinfusie bij de behandeling van circulatoire shock die met overdosering gepaard gaat. Hartstilstand of aritmie kan hartmassage of defibrillatie vereisen. Het vocht- en elektrolytenmetabolisme dient te worden gehandhaafd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: natuurlijke opiumalkaloïden, ATC-code: N02AA05

Oxycodon heeft affiniteit voor de kappa-, mu- en delta-opiaatreceptoren in de hersenen, het ruggenmerg en de perifere organen. Oxycodon is een opioïd-agonist zonder antagonistische eigenschappen. Het therapeutisch effect is hoofdzakelijk analgetisch en sedatief. Vergeleken met normale oxycodon formuleringen geeft OxyContin verlengde afgifte tabletten als monotherapie of in combinatie, een veel langere pijnstilling zonder een toename van de bijwerkingen.

Endocrien systeem

Zie rubriek 4.4.

Maag-darmstelsel

Opioïden kunnen spasme van de sfincter van oddi veroorzaken.

Pediatrische populatie

Over het algemeen laten de veiligheidsgegevens, verkregen met oxycodon in klinische, farmacodynamische en farmacokinetische studies zien dat oxycodon in het algemeen goed wordt verdragen door pediatrie patiënten met bijwerkingen op voornamelijk het gastro-intestinaal stelsel en het zenuwstelsel. De bijwerkingen waren consistent met het bekende veiligheidsprofiel van oxycodon en ook met andere vergelijkbare sterke opioïden (zie rubriek 4.8 "Bijwerkingen"). Er zijn geen gegevens uit klinische studies over het gebruik op lange termijn bij kinderen van 12 tot 18 jaar.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De absorptie van oxycodon vanuit de OxyContin tablet met verlengde afgifte, wordt bifasisch berekend met een initiële relatief snelle halfwaardetijd van 0,6 uur waarin een klein deel van het werkzame bestanddeel wordt geabsorbeerd, en een langzamere halfwaardetijd van 6,9 uur waarin het merendeel van het werkzame bestanddeel wordt geabsorbeerd.

Om de geregleerde afgifte eigenschappen van de verlengde afgifte tablet te behouden, dient deze niet te worden gebroken, verdeeld, fijngemalen of gekauwd te worden. Dit leidt tot snelle afgifte van oxycodon.

OxyContin heeft een relatieve biologische beschikbaarheid die vergelijkbaar is met de directe afgifte formulering van oxycodon, maar bij OxyContin worden maximale plasmaconcentraties na 3 uur bereikt, terwijl deze bij de directe afgifte formulering na 1 tot 1,5 uur worden bereikt. Pieken en dalpiegels van de verlengde afgifte en directe afgifte formuleringen zijn bij dezelfde dagelijkse dosis gelijk wanneer ze met intervallen van respectievelijk 12 en 6 uur worden toegediend. De absolute biologische beschikbaarheid van oxycodone is ongeveer 2/3 in vergelijking met parenterale toediening van het geneesmiddel. De tabletten van 10, 20, 40 en 80 mg zijn bio-equivalent, zowel wat betreft absorptiesnelheid als mate van absorptie, en de doses zijn evenredig met de mate van absorptie. Na het nuttigen van een maaltijd met veel vet kunnen de piekplasmaconcentraties verhoogd zijn vergeleken met toediening in nuchtere toestand.

Distributie

OxyContin heeft bij steady-state een verdelingsvolume van 2,6 l/kg. De plasma eiwitbinding ligt binnen een bereik van 38 tot 45%, de eliminatiehalfwaardetijd bedraagt 4 tot 6 uur en de totale plasma klaring is 0.8l/min. De schijnbare eliminatie halfwaardetijd van oxycodon uit de OxyContin tablet met verlengde afgifte is 4,5 uur met een steady state die gemiddeld binnen 1 dag bereikt wordt.

Metabolisme

Oxycodon wordt in het maagdarmkanaal en de lever via CYP3A4 en CYP2D6 gemetaboliseerd tot noroxycodon, oxymorfon en noroxymorfon, die daarna worden geglucuronideerd. Geen van deze metabolieten lijkt significant bij te dragen aan het pijnstillende effect van oxycodon.

In vitro studies geven aan dat therapeutische doseringen van cimetidine waarschijnlijk geen significante invloed hebben op de vorming van noroxycodon. Kinidine vermindert de vorming van oxymorfon bij de mens zonder de farmacodynamiek van oxycodon substantieel te beïnvloeden. De bijdrage van metabolieten aan het totale farmacodynamische effect van oxycodon is niet significant.

Eliminatie

Oxycodon en de metabolieten worden uitgescheiden in zowel urine als de faeces. Oxycodon passeert de placenta en kan worden waargenomen in de moedermelk. Bij vrouwelijke proefpersonen waren de plasmaconcentraties van oxycodon gemiddeld tot 25% hoger dan bij mannen, waarbij gecorrigeerd is voor lichaamsgewicht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Reproductieve en ontwikkelingstoxicologie

OxyContin had geen effect op vruchtbaarheid of de vroege embryogene ontwikkeling in mannelijke en vrouwelijke ratten bij doseringen tot wel 8 mg/dag. Daarnaast induceerde oxycodon geen misvormingen in ratten bij doseringen tot wel 8 mg/kg/dag of in konijnen bij doseringen tot wel 125 mg/kg/dag. Bij analyse van de gegevens van individuele foetussen werd dosisgerelateerde toename (verhoogde incidentie van extra (27) presacrale wervels en extra paren ribben) van de ontwikkelingsvariatie waargenomen bij konijnen. 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.

Bij een pre- en postnatale ontwikkelingsstudie van ratten namen maternaal lichaamsgewicht en voedselinname af bij doses ≥ 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-jongens (de NOEL voor F1-jongens was 2 mg/kg/dag, gebaseerd op geobserveerde effecten op lichaamsgewicht bij 6 mg/kg/dag). Er waren in de studie bij geen enkele dosering effecten op de F2-generatie.

Genotoxiciteit

De resultaten van *in vitro* en *in vivo* studies laten zien dat het genotoxische risico van oxycodon voor mensen minimaal of afwezig is bij de systemische oxycodon-concentraties die gedurende de behandeling worden bereikt. Oxycodon was niet genotoxisch bij een bacteriële mutageniciteitstest of in een *in vivo* micronucleustest in de muis. Oxycodon leidde tot een positieve respons in de *in vitro* muizenlymfomtest bij metabolische activatie van rattenlever S9 bij doseringsniveaus boven de 25 µg/ml. Er zijn twee *in vitro* chromosomale aberratietests uitgevoerd met menselijke lymfocyten. In de eerste test was oxycodon negatief zonder metabolische activatie, maar positief met metabolische activatie van S9 op het tijdstip van 24 uur, maar niet op 48 uur na blootstelling. In de tweede test vertoonde oxycodon ook geen clastogeniciteit, met of zonder metabolische activatie, bij welke concentratie en op welk tijdstip dan ook.

Carcinogeniciteit

De carcinogeniciteit is geëvalueerd in een 2-jarige studie naar orale sondevoeding bij Sprague-Dawley-ratten. Oxycodon verhoogde de incidentie van tumoren in mannelijke en vrouwelijke ratten niet bij doseringen tot 6 mg/kg/dag. De doses werden beperkt door opioïdegerelateerde farmacologische effecten van oxycodon.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van de tablet:
lactose monohydraat
magnesiumstearaat
ammonium metacryl zuur co-polymeer dispersie
stearylalcohol
povidon K30
talk
triacetine
sorbinezuur (E200)

Omhulling van de tablet:
OxyContin 5 mg:
hypromellose (E464)
titaandioxide (E171)
macrogol 400
briljantblauw (E133)

OxyContin 10 mg:
hypromellose (E464)
hydroxypropylcellulose
macrogol 400
titaandioxide (E171)

OxyContin 20 mg:
hypromellose (E464)
macrogol 400
polysorbaat 80
rood ijzeroxide (E172)
titaandioxide (E171)

OxyContin 40 mg: hypromellose (E464)
macrogol 400
polysorbaat 80
geel ijzeroxide hydraat (E172)
titaandioxide (E171)

OxyContin 80 mg: hypromellose (E464)
hydroxypropylcellulose
macrogol 400
titaandioxide (E171)
geel ijzeroxide (E172)
indigokarmijn (E132)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

OxyContin 5 mg: bewaren beneden 30°C.

OxyContin 10, 20, 40,80 mg: voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC blisterverpakking met aluminiumfolie aan de onderzijde; OxyContin 10 mg, 20 mg, 40 mg en 80 mg daarnaast ook HDPE flacons en PP flacons.

5 mg:

10 tabletten met verlengde afgifte, blisterverpakking
20 tabletten met verlengde afgifte, blisterverpakking
28 tabletten met verlengde afgifte, blisterverpakking
30 tabletten met verlengde afgifte, blisterverpakking
50 tabletten met verlengde afgifte, blisterverpakking
56 tabletten met verlengde afgifte, blisterverpakking
98 tabletten met verlengde afgifte, blisterverpakking
100 tabletten met verlengde afgifte, blisterverpakking
Ziekenhuisverpakking: 10 x 10 tabletten met verlengde afgifte, blisterverpakking

10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg:

10 tabletten met verlengde afgifte, blisterverpakking
20 tabletten met verlengde afgifte, tabletflacon/blisterverpakking
25 tabletten met verlengde afgifte, tabletflacon
28 tabletten met verlengde afgifte, tabletflacon/blisterverpakking
30 tabletten met verlengde afgifte, tabletflacon/blisterverpakking
50 tabletten met verlengde afgifte, blisterverpakking
56 tabletten met verlengde afgifte, blisterverpakking
98 tabletten met verlengde afgifte, blisterverpakking
100 tabletten met verlengde afgifte, blisterverpakking
Ziekenhuisverpakking: 10 x 10 tabletten met verlengde afgifte, blisterverpakking

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Mundipharma BV
De Kleetlaan 4
1831 Diegem
België

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

België

OxyContin 5 mg	BE274942
OxyContin 10 mg	BE253197
OxyContin 20 mg	BE253242
OxyContin 40 mg	BE253276
OxyContin 80 mg	BE253303

Luxemburg

OxyContin 5 mg 2009010135

- 0415523: 1*10 tabletten
- 0415537: 1*20 tabletten
- 0415541: 1*28 tabletten
- 0415554: 1*30 tabletten
- 0415568: 1*50 tabletten
- 0415571: 1*56 tabletten
- 0415585: 1*98 tabletten
- 0415599: 1*100 tabletten
- 0415604: 10*10 tabletten

OxyContin 10 mg 2009010136

- 0354252: 1*10 tabletten
- 0354266: 1*20 tabletten
- 0354283: 1*25 tabletten
- 0354297: 1*28 tabletten
- 0354302: 1*30 tabletten
- 0354316: 1*50 tabletten
- 0354333: 1*98 tabletten
- 0354347: 1*100 tabletten

OxyContin 20 mg 2009010137

- 0354351: 1*10 tabletten
- 0354364: 1*20 tabletten
- 0354378: 1*25 tabletten
- 0354381: 1*28 tabletten
- 0354395: 1*30 tabletten
- 0354401: 1*50 tabletten
- 0354414: 1*98 tabletten
- 0354428: 1*100 tabletten

OxyContin 40 mg 2009010138

- 0354431: 1*10 tabletten
- 0354445: 1*20 tabletten
- 0354459: 1*25 tabletten
- 0354462: 1*28 tabletten
- 0354476: 1*30 tabletten
- 0354493: 1*50 tabletten
- 0354509: 1*98 tabletten
- 0354512: 1*100 tabletten

OxyContin 80 mg 2009010139

- 0354526: 1*10 tabletten
- 0354543: 1*20 tabletten
- 0354557: 1*25 tabletten
- 0354561: 1*28 tabletten
- 0354574: 1*30 tabletten
- 0354588: 1*50 tabletten
- 0354591: 1*98 tabletten
- 0354607: 1*100 tabletten

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30 juni 2003

Datum van laatste verlenging: 30 juni 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

04/2024

Goedkeuringsdatum: 04/2024