

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Oxycodon Kalceks 10 mg/ml oplossing voor injectie/infusie

Oxycodon Kalceks 50 mg/ml oplossing voor injectie/infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Oxycodon Kalceks **10 mg/ml**:

Elke ampul van 1 ml bevat 10 mg oxycodonhydrochloride (overeenkomend met 9 mg oxycodon).

Elke ampul van 2 ml bevat 20 mg oxycodonhydrochloride (overeenkomend met 18 mg oxycodon).

Oxycodon Kalceks **50 mg/ml**:

Elke ampul van 1 ml bevat 50 mg oxycodonhydrochloride (overeenkomend met 45 mg oxycodon).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie/infusie (injectie/infusie).

Heldere, kleurloze oplossing, vrij van zichtbare deeltjes.

pH van de oplossing is 4,5-5,5.

Osmolaliteit is ongeveer 285 mOsmol/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Voor de behandeling van matige tot ernstige pijn bij patiënten met kanker en postoperatieve pijn.

Voor de behandeling van hevige pijn die het gebruik van sterke opioïden vereist.

Oxycodon Kalceks is uitsluitend geïndiceerd bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosis moet worden aangepast op grond van de ernst van de pijn, de totale conditie van de patiënt, en eerdere en gelijktijdige medicatie.

Volwassenen ouder dan 18 jaar:

De volgende startdoseringen worden aanbevolen. Een geleidelijke verhoging van de dosering kan noodzakelijk zijn als het analgetisch effect onvoldoende is of als de ernst van de pijn toeneemt.

i.v. (bolus): Verdun tot 1 mg/ml in natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie, 50 mg/ml (5%) dextrose of water voor injecties. Dien een bolusdosering van 1 tot 10 mg langzaam toe gedurende 1-2 minuten.

Er dient niet vaker dan om de 4 uur een dosis te worden toegediend.

i.v. (infusie): Verdun tot 1 mg/ml in natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie, 50 mg/ml (5%) dextrose of water voor injecties.

Een startdosis van 2 mg/uur wordt aanbevolen.

i.v. (patiëntgecontroleerde analgesie; PCA): Verdun tot 1 mg/ml in natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie, 50 mg/ml (5%) dextrose of water voor injecties.
Bolusdoseringen van 0,03 mg/kg dienen te worden toegediend met een minimale lock-out tijd van 5 minuten.

s.c. (bolus): Gebruik als 10 mg/ml concentratie. Verdun Oxycodon Kalceks 50 mg/ml in natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie, 50 mg/ml (5%) dextrose of water voor injecties. Een startdosis van 5 mg wordt aanbevolen, zo nodig om de 4 uur te herhalen.

s.c. (infusie): Verdun in natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie, 50 mg/ml (5%) dextrose of water voor injecties indien nodig.

Een startdosering van 7,5 mg/dag wordt aanbevolen bij opioïde-naïeve patiënten, geleidelijk te verhogen op grond van de symptoombestrijding.

Kankerpatiënten die overstappen van oraal oxycodon hebben veel hogere doses nodig (zie onder).

Patiënten laten switchen tussen oraal en parenteraal oxycodon:

De dosis moet gebaseerd zijn op de volgende verhouding: 2 mg oraal oxycodon komt overeen met 1 mg parenteraal oxycodon. Het moet benadrukt worden dat dit een leidraad is voor de vereiste dosis. De variabiliteit tussen de patiënten vereist bij elke patiënt een nauwkeurige titratie tot de geschikte dosis. De patiënt dient nauwkeurig in de gaten te worden gehouden tot de patiënt stabiel is wanneer op andere opioïden wordt overgeschakeld.

Overzetten van patiënten van i.v. morfine naar i.v. oxycodon:

Bij patiënten die i.v. morfine hebben gekregen voorafgaand aan behandeling met i.v. oxycodon, moet de dagelijkse dosering worden gebaseerd op een equivalentieverhouding van 1:1. Het moet benadrukt worden dat dit een leidraad is voor de vereiste dosis. De variabiliteit tussen de patiënten vereist bij elke patiënt een nauwkeurige titratie tot de geschikte dosis. De patiënt dient nauwkeurig in de gaten te worden gehouden tot de patiënt stabiel is wanneer op andere opioïden wordt overgeschakeld.

Oudere patiënten:

Oudere patiënten moeten met voorzichtigheid worden behandeld. De laagste dosis moet worden toegediend, met voorzichtige titratie tot de pijn onder controle is.

Patiënten met een verminderde nier- of leverinsufficiëntie:

De startdosering voor deze patiënten dient een conservatieve benadering te volgen. De aanbevolen startdosering voor volwassenen dient te worden verminderd met 50% (bijvoorbeeld een totale dagelijkse dosering van 10 mg oraal bij opioïde-naïeve patiënten), en elke patiënt dient op basis van zijn klinische situatie te worden getitreerd totdat het pijnstillende effect bereikt is (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten:

Er zijn geen gegevens over het gebruik van oxycodon-injectie bij patiënten jonger dan 18 jaar.

Gebruik bij niet-maligne pijn:

Opioïden zijn geen eerstelijns therapie voor chronische niet-maligne pijn, noch worden ze aanbevolen als enige behandeling. Soorten chronische pijn die aantoonbaar worden verlicht door sterke opioïden zijn onder andere chronische osteoartritis pijn en tussenwervelschijfaandoeningen.

Behandeldoelen en stopzetting

Voordat de behandeling met Oxycodon Kalceks 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).

Duur van de behandeling:

Oxycodon mag niet langer dan nodig worden gebruikt.

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan de toediening, zie rubriek 6.6.

Wijze van toediening

Subcutane injectie of infusie.

Intraveneuze injectie of infusie.

4.3 Contra-indicaties

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

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

- bekende gevoeligheid voor morfine of andere opioïden;
- ernstige ademhalingsdepressie met hypoxie;
- ernstige chronische obstructieve longziekte (COPD);
- cor pulmonale;
- ernstige bronchiaal astma;
- verhoogd kooldioxidegehalte in het bloed;
- paralytische ileus;
- acute buik;
- chronische constipatie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij overmatig gebruik van opioïden is ademhalingsdepressie een groot risico. Voorzichtigheid is geboden bij het toedienen van oxycodon aan verzwakte ouderen; patiënten met ernstige longfunctieproblemen, patiënten met nier- of leverfunctieproblemen; patiënten met myxoedeem, hypothyreoïdie, ziekte van Addison, toxische psychose, prostaathypertrofie, bijnierschorsinsufficiëntie, alcoholisme, delirium tremens, aandoeningen van de galwegen, pancreatitis, ontstekingen aan de darmen, hypotensie, hypovolemie, verhoogde intracraniale druk, hoofddletsel (vanwege het risico op verhoogde intracraniale druk) of patiënten die MAO-remmers gebruiken.

Het risico van gelijktijdig gebruik van sedativa zoals benzodiazepines of verwante geneesmiddelen

Gelijktijdig gebruik van benzodiazepines en opioïden kan leiden tot sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's dient gelijktijdig gebruik van sedativa zoals benzodiazepines of verwante geneesmiddelen met opioïden uitsluitend worden voorgeschreven aan patiënten voor wie alternatieve behandelingsopties niet mogelijk zijn. Als besloten wordt om benzodiazepines gelijktijdig met opioïden voor te schrijven, dient de laagste effectieve dosis te worden gebruikt, en dient de behandelingsduur zo kort mogelijk te zijn (zie ook algemene doseringsaanbeveling in rubriek 4.2). De patiënten moeten nauwgezet worden gevolgd op tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. In dit verband wordt het sterk aanbevolen om patiënten en hun omgeving te informeren dat zij alert moeten zijn op deze symptomen (zie rubriek 4.5).

Oxycodon Kalceks mag niet gebruikt worden als er risico bestaat op paralytische ileus. Als paralytische ileus wordt vermoed of als dit optreedt tijdens het gebruik, moet de behandeling met Oxycodon Kalceks onmiddellijk worden gestopt.

Chirurgische procedures

Oxycodon Kalceks moet vóór, tijdens en gedurende de eerste 12-24 uur na een operatie met voorzichtigheid worden gebruikt.

Zoals bij alle opioïde-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.

Niet-maligne pijn

Bij geschikte patiënten die lijden aan chronische niet-maligne pijn, dienen opioïden deel uit te maken van een uitgebreid behandelingsprogramma waarin ook andere medicatie en behandelingsvormen zijn opgenomen. Een essentieel onderdeel van de beoordeling van een patiënt met chronische niet-maligne pijn is de voorgeschiedenis van de patiënt op het gebied van verslaving en middelenmisbruik.

Indien behandeling met een opioïde geschikt wordt geacht voor de patiënt, is het belangrijkste behandelingsdoel niet om de dosering zo laag mogelijk te houden, maar om de dosering te vinden die een adequate pijnstilling geeft met zo min mogelijk bijwerkingen.

Endocriene systeem

Opioïden kunnen de hypothalamus-hypofyse-bijnieras of de gonadale as beïnvloeden. De gemelde veranderingen zijn o.a. een stijging van het serumprolactine en een daling van de plasmaspiegel van cortisol en testosteron. Door deze hormonale veranderingen kunnen klinische symptomen optreden.

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.

Opiaatgebruiksstoornis (misbruik en afhankelijkheid)

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

Herhaald gebruik van Oxycodon Kalceks 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 Kalceks 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 Kalceks 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.

Tolerantie

De patiënt kan bij chronisch gebruik een tolerantie voor het geneesmiddel ontwikkelen en steeds hogere doses nodig hebben om de pijnbeheersing te handhaven. Langdurig gebruik van dit middel kan leiden tot lichamelijke afhankelijkheid en er kan een onthoudingssyndroom optreden bij abrupte stopzetting van de behandeling.

Ontwenningssyndroom

Als een patiënt behandeling met oxycodon niet langer nodig heeft, kan het raadzaam zijn om de dosering geleidelijk af te bouwen om ontwenningssymptomen te voorkomen. Het opioïdenabstinentie- of ontwenningssyndroom wordt gekenmerkt door enkele of alle van de volgende

punten: rusteloosheid, lacrimatie, rinorroe, geeuwen, transpiratie, koude rillingen, myalgie, mydriase en palpitaties. Er kunnen ook andere symptomen optreden, waaronder: prikkelbaarheid, angst, rugpijn, gewrichtspijn, zwakte, buikkrampen, insomnie, nausea, anorexie, braken, diarree, of verhoogde bloeddruk, ademhalingsfrequentie of hartslag.

Net als bij andere opioïden, kunnen zuigelingen van afhankelijke moeders bij de geboorte ontweningsverschijnselen en ademhalingsdepressie krijgen.

Hyperalgesie

Hyperalgesie die niet reageert op een verdere dosisverhoging van oxycodon kan voorkomen, vooral bij hoge doses. Een dosisverlaging van oxycodon of verandering van opioïde kan nodig zijn.

Alcohol

Gelijktijdig gebruik van alcohol en Oxycodon Kalceks kan de bijwerkingen van Oxycodon Kalceks versterken; gelijktijdig gebruik moet worden vermeden.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik van sedativa zoals benzodiazepines of verwante geneesmiddelen met opioïden vergroot het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden vanwege de additief onderdrukkende werking op het centrale zenuwstelsel (CZS). De dosering en duur van het gelijktijdige gebruik dienen beperkt te zijn (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddelen die het CZS beïnvloeden zijn o.a. tranquillizers, anestetica, hypnotica, antidepressiva, niet-benzodiazepine sedativa, fenothiazines, antipsychotica, alcohol, andere opioïden, spierrelaxantia en antihypertensiva.

Gelijktijdige toediening van oxycodon met anticholinergica of geneesmiddelen met anticholinergische werking (bijv. tricyclische antidepressiva, antihistaminica, antipsychotica, spierrelaxantia, antiparkinsongeneesmiddelen) kunnen leiden tot een toename van anticholinergische bijwerkingen. Oxycodon moet met voorzichtigheid worden gebruikt en de dosering moet mogelijk worden verlaagd bij patiënten die deze geneesmiddelen gebruiken.

Het is bekend dat MAO-remmers de werking van narcotische analgetica beïnvloeden. MAO-remmers veroorzaken CZS-excitatie of -depressie, gepaard gaande met hyper- of hypotensieve crisis (zie rubriek 4.4). Oxycodon moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die MAO-remmers toegediend krijgen of die in de afgelopen twee weken MAO-remmers hebben gekregen (zie rubriek 4.4).

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.

Alcohol kan de farmacodynamische effecten van oxycodon versterken; gelijktijdig gebruik moet worden vermeden.

Oxycodon wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A4, met een bijdrage van CYP2D6. De activiteiten van deze metabole routes kunnen worden geremd of opgewekt door diverse gelijktijdig toegediende geneesmiddelen of onderdelen van de voeding.

CYP3A4-remmers, zoals macroliden (bijv. claritromycine, erytromycine en telitromycine), schimmeldodende middelen van het azooltype (bijv. ketoconazol, voriconazol, itraconazol en posaconazol), proteaseremmers (bijv. boceprevir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, en saquinavir), cimetidine en grapefruitsap kunnen de klaring van oxycodon verminderen, wat kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van oxycodon. Daarom kan het nodig zijn om de dosis oxycodon dienovereenkomstig aan te passen.

Een paar specifieke voorbeelden worden hieronder gegeven:

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

CYP3A4-inductors, zoals rifampicine, carbamazepine, fenytoïne en sint-janskruid kunnen het metabolisme van oxycodon induceren en derhalve de eliminatie van oxycodon vergroten, wat verlaagde plasmaconcentraties van oxycodon tot gevolg kan hebben. Het kan nodig zijn om de dosis oxycodon dienovereenkomstig aan te passen.

Een paar specifieke voorbeelden worden hieronder gegeven:

- Sint-janskruid, een CYP3A4-inductor, toegediend als 300 mg drie maal per dag gedurende vijftien dagen, verlaagde de AUC van oraal oxycodon. Gemiddeld was de AUC ongeveer 50% lager (bereik 37-57%).
- Rifampicine, een CYP3A4-inductor, toegediend als 600 mg eenmaal daags gedurende zeven dagen, verlaagde de AUC van oraal oxycodon. Gemiddeld was de AUC ongeveer 86% lager.

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Gebruik van dit geneesmiddel moet zo veel mogelijk worden vermeden bij patiënten die zwanger zijn of borstvoeding geven en tijdens de bevalling.

Zwangerschap

Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van oxycodon door 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.

Ontwenningssverschijnselen kunnen waargenomen worden bij pasgeborenen van moeders die behandeling met oxycodon ondergaan.

Borstvoeding

Oxycodon kan worden uitgescheiden in de moedermelk en kan ademhalingsdepressie bij de pasgeborene veroorzaken. Daarom mag oxycodon niet worden gebruikt door moeders die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Er is geen onderzoek gedaan naar de postnatale effecten van intra-uteriene blootstelling.

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

Oxycodon kan invloed hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Oxycodon kan in verschillende mate de reacties van patiënten beïnvloeden, afhankelijk van de dosering en de individuele gevoeligheid. Daarom dienen patiënten geen voertuigen te besturen of machines te bedienen, indien hun reactievermogen beïnvloed is.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen komen algemeen voor bij volledige opioïde-agonisten. Er kunnen tolerantie en afhankelijkheid ontstaan (zie rubriek 4.4). Constipatie kan worden voorkomen met een geschikt laxermiddel. Als misselijkheid en braken in hinderlijke mate optreden, kan oxycodon worden gecombineerd met een anti-emeticum.

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

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

Immuunsysteemaandoeningen:

Soms: overgevoeligheid.

Frequentie niet bekend: anafylactische reactie, anafylactoïde reactie.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Vaak: verminderde eetlust.

Soms: dehydratie.

Psychische stoornissen:

Vaak: angst, verwarde toestand, depressie, insomnie, nervositeit, abnormale gedachten, abnormale dromen.

Soms: agitatie, affectabiliteit, euforische stemming, hallucinaties, verminderd libido, geneesmiddelafhankelijkheid (zie rubriek 4.4), desoriëntatie, stemming veranderd, rusteloosheid, dysforie.

Frequentie niet bekend: agressie.

Zenuwstelselaandoeningen:

Zeer vaak: slaperigheid, duizeligheid, hoofdpijn.

Vaak: tremor, lethargie, sedatie.

Soms: amnesie, convulsie, hypertonie, hypo-esthesie, onwillekeurige spiercontracties, spraakstoornis, syncope, paresthesie, dysgeusie, hypotonie.

Frequentie niet bekend: hyperalgesie.

Oogaandoeningen:

Soms: verminderd zicht, miose.

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:

Soms: vertigo.

Hartaandoeningen:

Soms: hartkloppingen (in het kader van ontwenningsyndroom), supraventriculaire tachycardie.

Bloedvataandoeningen:

Soms: vasodilatatie, roodheid van het gelaat.

Zelden: hypotensie, orthostatische hypotensie.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Vaak: dyspneu, bronchospasme, verminderde hoestreflex.

Soms: ademhalingsdepressie, hikken.

Frequentie niet bekend: centraal slaap apneu syndroom.

Maagdarmstelselaandoeningen:

Zeer vaak: constipatie, misselijkheid, braken.

Vaak: buikpijn, diarree, droge mond, dyspepsie.

Soms: dysfagie, flatulentie, eructatie, ileus, gastritis.

Frequentie niet bekend: tandcariës.

Lever- en galaandoeningen:

Soms: leverenzymen verhoogd, galkoliek.

Frequentie niet bekend: cholestase.

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Zeer vaak: pruritus.

Vaak: huiduitslag, hyperhidrose.

Soms: droge huid, exfoliatieve dermatitis.

Zelden: urticaria.

Nier- en urinewegaandoeningen:

Vaak: urineretentie, uretraal spasme.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:

Soms: erectiele disfunctie, hypogonadisme.

Frequentie niet bekend: amenorroe.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Vaak: asthenie, vermoeidheid.

Soms: geneesmiddelontwenningssyndroom, malaise, oedeem, perifeer oedeem, geneesmiddelintolerantie, dorst, pyrexie, koude rillingen.

Frequentie niet bekend: neonataal abstinentiesyndroom.

Drugsafhankelijkheid

Herhaald gebruik van Oxycodon Kalceks 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. 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 overdosering

Acute overdosering met oxycodon kan zich uiten in mirose, ademhalingsdepressie, hypotensie en hallucinaties. In minder ernstige gevallen komen misselijkheid en braken vaak voor. Niet-cardiaal longoedeem en rhabdomyolyse komen met name vaak voor na intraveneuze injectie van opioïde analgetica. In ernstiger gevallen kunnen circulatoir falen en somnolentie voorkomen. Deze bijwerkingen kunnen verergeren tot stupor of coma, hypotonie, bradycardie, longoedeem en de dood optreden. Toxische leuko-encefalopathie is waargenomen bij een overdosis oxycodon.

De effecten van een overdosis worden versterkt door gelijktijdige inname van alcohol of andere psychotrope middelen.

Behandeling van overdosering

De aandacht moet in de eerste plaats gericht zijn op het openhouden van de luchtwegen en het instellen van ondersteunende of gecontroleerde beademing. Zuivere opioïdantagonisten zoals naloxon zijn specifieke antidota tegen symptomen van overdosering met een opioïde. Andere ondersteunende maatregelen dienen te worden gebruikt als dat nodig is.

Bij sterke overdosering: dien naloxon intraveneus toe (0,4 tot 2 mg voor een volwassene en 0,01 mg/kg lichaamsgewicht voor kinderen) als de patiënt in coma ligt of als er sprake is van ademhalingsdepressie. Herhaal de dosis om de 2 minuten als er geen respons is. Als herhaalde doses nodig zijn, is een infuus van 60% van de startdosis per uur een goed begin. Een oplossing van 10 mg in 50 ml dextrose levert 200 microgram/ml op voor infusie, die met een infuuspomp kan worden toegediend (waarbij de dosis moet worden aangepast op grond van de klinische respons). Infusies zijn geen vervanging voor frequente controle van de klinische toestand van de patiënt.

Mocht een i.v. toegang niet mogelijk zijn, dan is intramusculair naloxon een alternatief. Aangezien de werkingsduur van naloxon relatief kort is, moet de patiënt zorgvuldig worden gecontroleerd tot er weer betrouwbare spontane ademhaling optreedt. Naloxon is een competitieve antagonist en bij ernstige vergiftigingen kunnen grote doses (4 mg) nodig zijn.

Bij minder ernstige overdosering dient 0,2 mg naloxon intraveneus te worden toegediend, indien nodig gevolgd door verhogingen van 0,1 mg om de 2 minuten.

De patiënt moet na de laatste dosis naloxon nog minstens 6 uur worden geobserveerd.

Naloxon mag niet worden toegediend als er geen klinisch significante ademhalings- of circulatoire depressie optreedt ten gevolge van de overdosis oxycodon. 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 een abrupte of complete omkering van de opioïde effecten pijn en acute ontweningsverschijnselen veroorzaken.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: natuurlijke opiumalkaloïden.

ATC-code: N02AA05

Oxycodon een volledige opioïde-agonist zonder antagonistische eigenschappen. Het heeft affiniteit voor kappa-, mu- en delta-opioïdereceptoren in de hersenen en in het ruggenmerg. De werking van oxycodon is vergelijkbaar met die van morfine. Het therapeutisch effect is voornamelijk analgetisch, anxiolytisch, antitussief en sedatief.

Gastro-intestinaal systeem

Opioïden kunnen spasmen in de oddisfincter induceren.

Endocrien systeem

Zie rubriek 4.4.

Andere farmacologische effecten

In-vitro- en dieronderzoek wijzen erop dat natuurlijke opioïden, zoals morfine, verschillende effecten hebben op onderdelen van het immuunsysteem; de klinische significantie van deze bevindingen is niet bekend. Of oxycodon, een semisynthetische opioïde, met morfine vergelijkbare immunologische effecten heeft is niet bekend.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Farmacokinetische onderzoeken bij gezonde proefpersonen hebben een equivalente beschikbaarheid aangetoond van oxycodon wanneer het werd toegediend als 5 mg dosis via de intraveneuze en subcutane routes, als enkele bolusdosis of als continu infuus gedurende 8 uur.

Vrouwelijke proefpersonen hebben gemiddeld maximaal 25% hogere plasmaconcentraties oxycodon dan mannen na aanpassing op basis van lichaamsgewicht.

Distributie

Na absorptie wordt oxycodon over het hele lichaam gedistribueerd. Ongeveer 45% is gebonden aan plasma-eiwitten. Het geneesmiddel passeert de placenta en wordt in de moedermelk uitgescheiden.

Biotransformatie en eliminatie

Het wordt in de lever gemetaboliseerd tot noroxycodon, oxymorfon en diverse geconjugeerde glucuroniden. De analgetische effecten van de metabolieten zijn klinisch niet significant. De werkzame stof en zijn metabolieten worden hoofdzakelijk uitgescheiden met de urine en de feces.

Speciale patiëntencategorieën

Ouderen

De plasmaconcentraties van oxycodon worden slechts minimaal beïnvloed door leeftijd, en zijn bij ouderen 15% hoger dan bij jongeren.

Lever- en nierinsufficiëntie

Vergeleken met normale proefpersonen, kunnen patiënten met een milde tot ernstige leverdisfunctie hogere plasmaconcentraties van oxycodon en noroxycodon hebben en lagere plasmaconcentraties van oxymorfon. Er kan een toename zijn in de eliminatiehalfwaardetijd van oxycodon en dit kan gepaard gaan met een toename van de effecten van het geneesmiddel.

Vergeleken met normale proefpersonen kunnen patiënten met een milde tot ernstige nierdisfunctie hogere plasmaconcentraties van oxycodon en zijn metabolieten hebben. Er kan een toename zijn in de eliminatiehalfwaardetijd van oxycodon en dit kan gepaard gaan met een toename van de effecten van het geneesmiddel.

Anders dan bij morfinepreparaten leidt de toediening van oxycodon niet tot significante niveaus van actieve metabolieten. De plasmaconcentratie van oxycodon kan bij deze patiëntenpopulatie echter hoger zijn dan bij patiënten met een normale nier- of leverfunctie. In de literatuur zijn onderzoeken gemeld met andere intraveneuze oxycodonpreparaten, toegediend via bolusinjectie aan zes patiënten met eindstadium van levercirrose en tien patiënten met eindstadium nierfalen. In elk van deze gevallen was de eliminatie van oxycodon verminderd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In onderzoek bij ratten had oxycodon geen effect op de vruchtbaarheid en vroege embryonale ontwikkeling. Bij konijnen werd echter, bij dosisniveaus die tot maternale toxiciteit leidden, een dosisgerelateerde toename van ontwikkelingsvariaties waargenomen (toegenomen aantal presacrale wervels, extra paren ribben). In een onderzoek naar pre- en postnatale ontwikkeling van ratten waren er geen effecten op de fysieke, reflexologische en sensorische ontwikkelingsparameters noch op gedrags- en reproductie-indices.

Gegevens uit genotoxiciteitsonderzoeken met oxycodon wijzen niet op een speciaal risico voor mensen. Er is geen langetermijnonderzoek met betrekking tot carcinogeniciteit uitgevoerd.

Oxycodon vertoonde clastogeen potentieel in sommige in-vitro-onderzoeken. Onder in-vivo-omstandigheden zijn echter geen dergelijke effecten waargenomen, zelfs niet bij toxische doseringen.

De resultaten geven aan dat het mutagene risico van oxycodon voor mensen in therapeutische concentraties met voldoende zekerheid kan worden uitgesloten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Citroenzuurmonohydraat
Natriumcitraat
Natriumchloride
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)
Geconcentreerd zoutzuur (voor pH-aanpassing)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet worden vermengd met andere geneesmiddelen dan de geneesmiddelen die worden vermeld in rubriek 6.6.

Wanneer cyclizine in concentraties van 3 mg/ml of minder vermengd wordt met Oxycodon Kalceks, hetzij onverdund hetzij verdund met water voor injecties, vertoont het geen teken van precipitatie gedurende een periode van 24 uur opslag bij kamertemperatuur. Precipitatie bleek op te treden bij mengsels met Oxycodon Kalceks bij hogere cyclizineconcentraties dan 3 mg/ml of wanneer het verdund was met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie. Als de dosis Oxycodon Kalceks injectie echter wordt verlaagd en de oplossing voldoende wordt verdund met water voor injecties, zijn hogere concentraties dan 3 mg/ml mogelijk. Het wordt aanbevolen om water voor injecties te gebruiken als verdunner wanneer cyclizine en oxycodonhydrochloride tegelijk worden toegediend hetzij intraveneus hetzij subcutaan als infusie.

Prochlorperazine is chemisch onverenigbaar met Oxycodon Kalceks.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende ampul: 2 jaar

Houdbaarheid na eerste opening: het geneesmiddel dient direct na het openen van de ampul te worden gebruikt.

Houdbaarheid na verdunning:

Chemische en fysische stabiliteit in gebruik is aangetoond gedurende 24 uur bij 25°C en bij 2-8°C. Uit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden tijdens het gebruik en de voorwaarden vóór het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Deze zouden normaal niet langer moeten zijn dan 24 uur bij 2 tot en met 8 °C, tenzij het verdunnen onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden plaatsvond.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities. Niet in de vriezer bewaren.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning of eerste opening, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Type I kleurloze glazen ampullen van 1 ml of 2 ml.

De ampullen zijn gemarkeerd met een specifieke kleurringcode voor elke sterkte en hoeveelheid.

Verpakkingsgrootte:

Oxycodon Kalceks **10 mg/ml**
5, 10 of 25 ampullen van 1 ml
5 of 10 ampullen van 2 ml

Oxycodon Kalceks **50 mg/ml**
5 of 10 ampullen van 1 ml

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De injectie dient direct na het openen van de ampul te worden toegediend. Na opening moet een eventueel ongebruikt restant worden weggegooid.

Oxycodon Kalceks 10 mg/ml, onverdund of verdund tot 1 mg/ml met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie, 50 mg/ml (5%) dextrose of water voor injecties en Oxycodon Kalceks 50 mg/ml, onverdund of verdund tot 3 mg/ml met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie, 50 mg/ml (5%) dextrose of water voor injecties, is fysisch en chemisch stabiel wanneer het in contact komt met representatieve merken van polypropyleen of polycarbonaat spuitens, polyethyleen of PVC slangen, en PVC of EVA infusiezakken, gedurende 24 uur bij kamertemperatuur (25 °C) en bij 2-8°C.

Oxycodon Kalceks, onverdund of verdund in de infusievloeistoffen die in deze onderzoeken werden gebruikt en bewaard in de verschillende materialen, hoeft niet te worden beschermd tegen licht.

Het product is ook verenigbaar met de volgende geneesmiddelen: hyoscinebutylbromide, hyoscinehydrobromide, dexamethasonnatriumfosfaat, haloperidol, midazolamhydrochloride, metoclopramidehydrochloride, levomepromazinehydrochloride, glycopyrroniumbromide, ketaminehydrochloride.

Verkeerd gebruik van de onverdunde oplossing na opening van de originele ampul of van de verdunde oplossingen kan de steriliteit van het product in gevaar brengen.

Dit geneesmiddel mag niet worden gebruikt als er zichtbare tekenen van bederf zijn (bijv. deeltjes).

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

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

AS KALCEKS
Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Letland
Tel.: +371 67083320
e-mail: kalceks@kalceks.lv

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

Oxycodon Kalceks 10 mg/ml RVG 122432
Oxycodon Kalceks 50 mg/ml RVG 122435

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 februari 2019.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.2, 4.4, 4.8 en 4.9: 16 augustus 2022