

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

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

### **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Oxycodon-HCl Accord Retard 5 mg tabletten met verlengde afgifte:  
Elke tablet met verlengde afgifte bevat 5 mg oxycodonhydrochloride overeenkomend met 4,5 mg oxycodon.  
Hulpstof met bekend effect: De tabletten met verlengde afgifte bevatten maximaal 15 mg sucrose.

Oxycodon-HCl Accord Retard 10 mg tabletten met verlengde afgifte:  
Elke tablet met verlengde afgifte bevat 10 mg oxycodonhydrochloride overeenkomend met 9,0 mg oxycodon.  
Hulpstof met bekend effect: De tabletten met verlengde afgifte bevatten maximaal 30 mg sucrose.

Oxycodon-HCl Accord Retard 20 mg tabletten met verlengde afgifte:  
Elke tablet met verlengde afgifte bevat 20 mg oxycodonhydrochloride overeenkomend met 17,9 mg oxycodon.  
Hulpstof met bekend effect: De tabletten met verlengde afgifte bevatten maximaal 12 mg sucrose.

Oxycodon-HCl Accord Retard 40 mg tabletten met verlengde afgifte:  
Elke tablet met verlengde afgifte bevat 40 mg oxycodonhydrochloride overeenkomend met 36 mg oxycodon.  
Hulpstof met bekend effect: De tabletten met verlengde afgifte bevatten maximaal 24 mg sucrose.

Oxycodon-HCl Accord Retard 80 mg tabletten met verlengde afgifte:  
Elke tablet met verlengde afgifte bevat 80 mg oxycodonhydrochloride overeenkomend met 72 mg oxycodon.  
Hulpstof met bekend effect: De tabletten met verlengde afgifte bevatten maximaal 48 mg sucrose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Tablet met verlengde afgifte.

*Oxycodon-HCl Accord Retard 5 mg tabletten met verlengde afgifte*  
Witte tot gebroken witte, ronde, biconvexe, tabletten met verlengde afgifte van 5,2 – 5,3 mm

*Oxycodon-HCl Accord Retard 10 mg tabletten met verlengde afgifte*

Roze, ellipsvormige, biconvexe tabletten met verlengde afgifte van 10,3 – 10,4 mm lengte en 4,7 – 4,8 mm breedte, met een breukstreep aan beide kanten.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

*Oxycodon-HCl Accord Retard 20 mg tabletten met verlengde afgifte*

Witte tot gebroken witte, ellipsvormige, biconvexe tabletten met verlengde afgifte van 10,3 – 10,4 mm lengte en 4,7 – 4,8 mm breedte, met een breukstreep aan beide kanten.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

*Oxycodon-HCl Accord Retard 40 mg tabletten met verlengde afgifte*

Lichtroze, ellipsvormige, biconvexe tabletten met verlengde afgifte van 12,4 – 12,5 mm lengte en 5,8 – 5,9 mm breedte, met een breukstreep aan beide kanten. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

*Oxycodon-HCl Accord Retard 80 mg tabletten met verlengde afgifte*

Rode, ellipsvormige, biconvexe tabletten met verlengde afgifte van 15,6 – 15,7 mm lengte en 7,5 – 7,6 mm breedte met een breukstreep aan beide kanten.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Ernstige pijn, die alleen afdoende kan worden bestreden met opioïde analgetica.

Dit geneesmiddel is geïndiceerd voor volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder.

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

#### Dosering

De dosering hangt af van de intensiteit van de pijn en de individuele gevoeligheid van de patiënt voor de behandeling. Voor een dosering die met dit geneesmiddel niet haalbaar of praktisch is zijn er andere sterktes en andere geneesmiddelen verkrijgbaar.

Dit geneesmiddel is geïndiceerd voor volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder.

De volgende algemene doseringen worden aanbevolen:

#### Volwassenen en adolescenten (>12 jaar)

##### *Dosistitratie en -aanpassing*

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

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

Oxycodon-HCl Accord tabletten met verlengde afgifte zijn niet geïndiceerd voor pro re nata (PRN) behandeling.

Volgens goed gecontroleerde klinische onderzoeken komt 10-13 mg oxycodon-HCl overeen met ongeveer 20 mg morfinesulfaat beide in een preparaat met verlengde afgifte.

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

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

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

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

#### Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Oxycodon-HCl Accord met verlengde afgifte moet tweemaal daags worden ingenomen op basis van een vast doseringsschema in de vastgestelde dosering.

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

*(Voor Oxycodon-HCl Accord Retard 5 mg tabletten met verlengde afgifte)*

Oxycodon-HCl Accord met verlengde afgifte moet heel doorgeslikt worden en mogen niet gekauwd of vernalen.

*(Voor Oxycodon-HCl Accord Retard 10 mg, 20 mg, 40 mg en 80 mg tabletten met verlengde afgifte)*

Oxycodon-HCl Accord tabletten met verlengde afgifte moeten in hun geheel of in stukken gebroken worden ingeslikt (de tablet kan alleen doormidden gebroken worden als daarvoor de breukstreep wordt gebruikt) en mogen niet worden gekauwd of vernalen.

Toediening van gekauwde of vernalen tabletten heeft snelle afgifte en absorptie van een mogelijk fatale dosis oxycodon tot gevolg (zie rubriek 4.4 en 4.9).

Oxycodon-HCl Accord met verlengde afgifte mag niet worden ingenomen met alcohol (zie rubriek 4.4).

#### Pediatrische patiënten

Oxycodon-HCl Accord met verlengde afgifte wordt niet aanbevolen voor kinderen jonger dan 12 jaar.

#### Patiënten ouder dan 65 jaar

Bij oudere patiënten zonder klinische manifestatie van een verminderde lever- en/of nierfunctie is gewoonlijk geen aanpassing van de dosering nodig. Echter, in het algemeen is de startdosering bij verzwakte, opioïd-naïeve, oudere patiënten 5 mg oxycodon-HCl elke 12 uur.

*Patiënten met nier- of leverinsufficiëntie:*

De plasmaconcentratie kan in deze patiëntenpopulatie hoger zijn. De dosistitratie voor deze patiënten dient een conservatieve benadering te volgen. De aanbevolen startdosering voor volwassenen dient te worden verminderd met 50% (de totale dagelijkse dosis voor patiënten die nooit eerder opioïden hebben gebruikt is 10 mg oxycodon). Elke patiënt dient op basis van de klinische situatie te worden getitreerd totdat het pijnstillende effect bereikt is.

*Gebruik voor niet-maligne pijn*

Opioïden zijn niet de eerstelijns behandeling voor chronische niet-maligne pijn en worden ook niet aanbevolen als de enige behandeling. De soorten chronische pijn die door sterke opioïden worden verlicht, zijn onder andere chronische osteoartritis pijn en tussenwervelschijfaandoeningen.

Behandeldoelen en stopzetting

Voordat de behandeling met Oxycodon-HCl Accord 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).

Gebruiksduur

Oxycodon-HCl Accord met verlengde afgifte dient niet langer dan nodig te worden gebruikt.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Oxycodon mag niet worden gebruikt in situaties waarin opioïden gecontra-indiceerd zijn:

- ernstige ademhalingsdepressie met hypoxie,
- verhoogde niveaus van kooldioxide in het bloed ernstige
- chronische obstructieve pulmonale ziekte,
- cor pulmonale,
- ernstige astma bronchiale,
- paralytische ileus,
- acute buik, vertraagde maaglediging,
- elke situatie waarin opioïden gecontra-indiceerd zijn,
- matige tot ernstige leverinsufficiëntie,
- chronische obstipatie.

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp-lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

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

Toediening van gekauwde of vermalen tabletten heeft snelle afgifte en absorptie van een mogelijk fatale dosis oxycodon tot gevolg (zie rubriek 4.9).

Oxycodon-HCl Accord met verlengde afgifte is niet onderzocht bij kinderen jonger dan 12 jaar. De veiligheid en werkzaamheid van de tabletten is niet vastgesteld bij kinderen jonger dan 12 jaar en het gebruik wordt derhalve in deze leeftijdsgroep niet aanbevolen.

Het grootste risico van overmatig gebruik van opioïden is ademhalingsdepressie. Voorzichtigheid is geboden bij het toedienen van oxycodon bij verzwakte, oudere patiënten; patiënten met ernstig verminderde longfunctie, patiënten met nier- en leverfunctiestoornissen, myxoedeem, hypothyreoïdie, ziekte van Addison, delirium tremens, pancreatitis, aandoeningen aan de galwegen, hypotensie, hypovolemie, toxische psychose, ontstekingen aan de darmen, prostaathypertrofie, bijnierschorsinsufficiëntie, verhoogde intracraniale druk, hoofdletsel (vanwege het risico op verhoogde intracraniale druk) of patiënten die MAO-remmers gebruiken.

#### Lever- en galaandoeningen

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

Oxycodon-HCl Accord met verlengde afgifte mag niet worden gebruikt als de mogelijkheid bestaat dat er paralytische ileus optreedt. Als tijdens de behandeling paralytische ileus wordt vermoed of wordt vastgesteld, dient het gebruik van Oxycodon-HCl Accord met verlengde afgifte onmiddellijk te worden gestaakt.

Oxycodon-HCl Accord met verlengde afgifte wordt niet aanbevolen voor pre-operatief gebruik of binnen de eerste 12-24 uur na een operatie.

Zoals bij alle opioïdepreparaten het geval is, moeten geneesmiddelen die oxycodon bevatten met voorzichtigheid worden gebruikt na een abdominale ingreep, omdat opioïden de darmmotiliteit belemmeren. Daarom mogen deze preparaten niet worden gebruikt tot de arts heeft vastgesteld dat de darmfunctie normaal is.

Patiënten die bijkomstige pijnverlichtende procedures ondergaan (zoals chirurgie, plexusblokkade) mogen vanaf 12 uur vóór de ingreep geen Oxycodon-HCl Accord met verlengde afgifte toegediend krijgen. Als verdere behandeling met Oxycodon-HCl Accord met verlengde afgifte nodig is, moet de dosis worden aangepast aan de nieuwe, post-operatieve vereisten.

Oxycodon-HCl Accord Retard 80 mg tabletten met verlengde afgifte mogen niet worden gebruikt bij patiënten die nog niet eerder zijn blootgesteld aan opioïden. Deze tabletsterkte kan na toediening aan opioïd-naïeve patiënten fatale ademhalingsdepressie veroorzaken.

Voor patiënten met chronische niet-maligne pijn die daarvoor in aanmerking komen, moeten opioïden worden toegepast als onderdeel van een uitgebreid behandelingsprogramma waarin andere geneesmiddelen en behandelingsmodaliteiten zijn opgenomen. Bij patiënten met chronische niet-maligne pijn is het belangrijk om na te gaan of er verslaving en/of misbruik in de voorgeschiedenis voorkomen.

Indien de behandeling met een opioïd geschikt wordt geacht, is het belangrijk om niet te proberen de dosering zo laag mogelijk te houden, maar om de dosering te vinden die een adequate pijnstilling geeft met zo weinig mogelijk bijwerkingen.

Chronisch gebruik van oxycodon kan tot tolerantie leiden, waardoor hogere doseringen gebruikt moeten worden om het gewenste analgetische effect te bereiken. Langdurig gebruik van dit middel kan fysieke afhankelijkheid veroorzaken. Na abrupt staken van de behandeling kunnen

ontweningsverschijnselen optreden. Als behandeling met oxycodon niet langer nodig is, kan het raadzaam zijn de dagelijkse dosering geleidelijk te verlagen om ontweningsverschijnselen te voorkomen. Ontweningsverschijnselen kunnen bestaan uit een aantal of alle van de volgende verschijnselen: rusteloosheid, tranenvloed, loopneus, geeuwen, transpiratie, rillingen, myalgie, mydriasis en palpataties. Er kunnen ook andere symptomen optreden, waaronder: geïrriteerdheid, angst, rugpijn, gewrichtspijn, zwakte, buikkrampen, slapeloosheid, misselijkheid, anorexia, braken, diarree of verhoging van de bloeddruk, snellere ademhaling of snellere hartslag.

Hyperalgesie die niet reageert op een verdere dosisverhoging van oxycodon kan met name bij hoge doseringen optreden. Het kan nodig zijn de dosis oxycodon hydrochloride 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 Accord 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 Accord kan leiden tot een overdosis en/of overlijden. Het risico op het ontwikkelen van OUD is verhoogd bij patiënten met een persoonlijke of een familiegeschiedenis (ouders of broers en zussen) van middelenmisbruikstoornissen (waaronder alcoholmisbruikstoornis), bij huidige tabaksgebruikers of bij patiënten met een persoonlijke geschiedenis van andere psychische stoornissen (bijv. depressie, angst- en persoonlijkheidsstoornissen).

Voordat de behandeling met Oxycodon-HCl Accord 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.

Zoals ook bij andere opioïden het geval is, kunnen baby's van verslaafde moeders ontweningsverschijnselen krijgen en bij de geboorte ademhalingsdepressie vertonen.

Misbruik van orale toedieningen via parenterale toediening kan leiden tot ernstige bijwerkingen, zoals necrose van het plaatselijke weefsel, infectie, verhoogd risico op endocarditis, pulmonale granulomen en mogelijk fataal hartklepletsel. Toediening van gekauwde of fijngestampte tabletten kan tot snelle afgifte en absorptie van een mogelijk fatale dosis oxycodon leiden (zie rubriek 4.9).

Het gelijktijdige gebruik van alcohol en Oxycodon-HCl Accord met verlengde afgifte kan de bijwerkingen van Oxycodon-HCl Accord met verlengde afgifte versterken; gelijktijdig gebruik moet worden vermeden.

#### 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 opioïden te verlagen.

### Risico bij gelijktijdig gebruik van sedatieve geneesmiddelen zoals benzodiazepinen of aanverwante geneesmiddelen:

Gelijktijdig gebruik van Oxycodon-HCl Accord en sedatieve geneesmiddelen zoals benzodiazepinen of aanverwante geneesmiddelen kan leiden tot sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's dient gelijktijdig voorschrijven met deze sedatieve geneesmiddelen voorbehouden te worden aan patiënten voor wie alternatieve behandelingsopties niet mogelijk zijn. Als er een besluit wordt genomen om Oxycodon-HCl Accord gelijktijdig met sedatieve geneesmiddelen voor te schrijven, dient de laagste effectieve dosering te worden gebruikt en dient de behandeling zo kort mogelijk te zijn.

De patiënten dienen nauwlettend gecontroleerd te worden op tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. In dit opzicht wordt het sterk aanbevolen patiënten en hun verzorgers te informeren om zich bewust te zijn van deze symptomen (zie rubriek 4.5).

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

### Middelen die het centrale zenuwstelsel remmen en andere opioïden

Het centraal dempend effect kan worden vergroot door gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die het centraal zenuwstelsel dempen zoals tranquillizers, anaesthetica, hypnotica, antidepressiva, sedativa, fenothiazines, neuroleptica, andere opioïden, spierrelaxantia en antihypertensiva.

### Anticholinergica

Door gelijktijdige toediening van oxycodon met anticholinergica of geneesmiddelen met anticholinerge werking (bv. tricyclische antidepressiva, antihistaminica, antipsychotica, spierrelaxantia, anti-Parkinsonmiddelen) kunnen de anticholinerge bijwerkingen worden versterkt. Bij patiënten die deze geneesmiddelen gebruiken, moet oxycodon met voorzichtigheid worden gebruikt en kan dosisverlaging aangewezen zijn.

### Alcohol

Alcohol kan de farmacodynamische effecten van Oxycodon-HCl Accord met verlengde afgifte versterken; gelijktijdig gebruik moet worden vermeden.

### MAO-remmers

Het is bekend dat MAO-remmers de werking van narcotische analgetica beïnvloeden. MAO-remmers veroorzaken CZS-stimulatie of -remming, wat in verband wordt gebracht met hyper- of hypotensieve crisis (zie rubriek 4.4). Oxycodon moet met uiterste voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die MAO-remmers krijgen of in de voorafgaande twee weken MAO-remmers hebben gekregen (zie rubriek 4.4).

Oxycodon wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A4, waarbij CYP2D6 ook een bijdrage levert. Gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen of voedingssupplementen kan het metabolisme remmen of induceren.

### CYP3A4-remmers

CYP3A4-remmers, zoals macrolide-antibiotica (b.v. clarithromycine, erythromycine en telithromycine), azool-antimycotica (b.v. ketoconazol, voriconazol, itraconazol en posaconazol), proteaseremmers (bijvoorbeeld boceprevir, ritonavir, indinavir, nelfinavir en saquinavir), cimetidine en grapefruitsap kunnen de eliminatie van oxycodon reduceren, wat verhoogde plasmaconcentraties van oxycodon tot gevolg kan hebben. Daarom kan het nodig zijn om de dosis oxycodon dienovereenkomstig aan te passen.

Hieronder worden een paar specifieke voorbeelden gegeven:

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

#### CYP3A4-inductoren

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

Hieronder worden een paar specifieke voorbeelden gegeven:

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

Geneesmiddelen die de CYP2D6-activiteit remmen, zoals paroxetine, fluoxetine en kinidine, kunnen de eliminatie van oxycodon reduceren, wat verhoogde plasmaconcentraties van oxycodon tot gevolg kan hebben.

Gelijktijdige toediening van kinidine, een remmer van cytochroom P450-2D6, resulteerde in een toename van de C<sub>max</sub> van oxycodon van 11%, van de AUC van 13% en van de eliminatiehalfwaardetijd van 14%. Ook werd een stijging van de noroxycodonconcentratie waargenomen (de C<sub>max</sub> steeg met 50%, de AUC met 85% en de eliminatiehalfwaardetijd met 42%).

Sedatieve geneesmiddelen zoals benzodiazepinen of aanverwante geneesmiddelen:

Het gelijktijdig gebruik van opioïden met sedatieve geneesmiddelen zoals benzodiazepinen of aanverwante geneesmiddelen verhoogt het risico van sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden vanwege een additief CZS-onderdrukkend effect. De dosering en duur van gelijktijdig gebruik dienen beperkt te worden (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.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

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

##### Zwangerschap

Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van oxycodon bij zwangere vrouwen. Neonaten van wie de moeder in de laatste 3-4 weken voor de bevalling met opioïden werden behandeld moeten nauwlettend worden gemonitord, vanwege mogelijke ademhalingsdepressie. Gebruik van oxycodon door de moeder kan bij de pasgeborene ontweningsverschijnselen veroorzaken.

##### Borstvoeding

Oxycodon kan overgaan in de moedermelk en kan ademhalingsdepressie veroorzaken bij het kind dat borstvoeding krijgt. Oxycodon mag daarom niet worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven.

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

Oxycodon-HCl Accord met verlengde afgifte heeft grote invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Dit is met name het geval bij de start van de behandeling met Oxycodon-HCl Accord met verlengde afgifte, na dosisverhoging of productrotatie, en als Oxycodon-HCl Accord met verlengde afgifte wordt gecombineerd met alcohol of andere CZS-onderdrukkende middelen. Bij een stabiele behandeling is een algemeen verbod op het besturen van voertuigen niet nodig. De behandelend arts moet de individuele situatie beoordelen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

Bijwerkingen komen algemeen voor bij volledige opioïde-agonisten. Er kan gewenning en afhankelijkheid optreden (zie rubriek 4.4). Obstipatie kan worden voorkomen met een geschikt laxeermiddel. Als misselijkheid en braken een probleem vormt, kan oxycodon worden gecombineerd met een anti-emeticum.

De volgende frequentiegroepen volgen de basis voor de classificatie van 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 ( $< 1/10.000$ )

Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

##### Immuunsysteemaandoeningen

*Soms:* overgevoeligheid

*Niet bekend:* anafylactische reactie, anafylactoïde reactie.

##### Voedings- en stofwisselingsstoornissen

*Vaak:* verminderde eetlust

*Soms:* uitdroging

### Psychische stoornissen

*Vaak:* angst, verwardheid, depressie, slapeloosheid, nervositeit, abnormale dromen, abnormale gedachten.

*Soms:* hallucinaties, agitatie, stemmingsveranderingen, rusteloosheid, desoriëntatie, dysforie, euforische stemming, verminderd libido, emotionele instabiliteit, geneesmiddelafhankelijkheid (zie rubriek 4.4).

*Niet bekend:* agressie.

### Zenuwstelselaandoeningen

*Zeer vaak:* slaperigheid, duizeligheid, hoofdpijn.

*Vaak:* tremor, lethargie, sedatie.

*Soms:* amnesie, hypertonie, hypesthesie, spraakstoornissen, convulsies, onwillekeurige spiercontracties; paresthesie, smaakveranderingen (dysgeusie), syncope,

*Niet bekend:* hyperalgesie

### Oogaandoeningen

*Soms:* miose, visusstoornis

### Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

*Soms:* Vertigo

### Hartaandoeningen

*Soms:* supraventriculaire tachycardie, palpitaties (als ontweningsverschijnsel)

### Bloedvataandoeningen

*Soms:* vasodilatatie, blozen

*Zelden:* hypotensie, orthostatische hypotensie

### Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

*Vaak:* minder hoesten, bronchospasme, dyspnoe

*Soms:* ademhalingsdepressie, hikken

*Niet bekend:* Centraal slaap apneu syndroom

### Maagdarmstelselaandoeningen

*Zeer vaak:* obstipatie, misselijkheid, braken

*Vaak:* droge mond, buikpijn, diarree, dyspepsie.

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

*Niet bekend:* tandbederf

### Lever- en galaandoeningen

*Soms:* verhoogde leverenzymen, galblaas kolieken

*Niet bekend:* cholestase, Sfincter van Oddi-disfunctie

### Huid- en onderhuidaandoeningen

*Zeer vaak:* pruritus

*Vaak:* uitslag, hyperhidrose.

*Soms:* droge huid, exfoliatieve dermatitis

*Zelden:* urticaria.

### Nier- en urinewegaandoeningen

*Soms:* urineretentie, ureterspasme

### Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

*Soms:* erectiestoornissen, hypogonadisme

*Niet bekend:* amenorroe

#### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

*Vaak:* asthenie, vermoeidheid

*Soms:* ontwenningssyndroom, malaise, oedeem, perifeer oedeem, geneesmiddelgewenning, dorst, pyrexie, rillingen.

*Niet bekend:* neonataal ontwenningssyndroom

#### Drugsafhankelijkheid

Herhaald gebruik van Oxycodon-HCl Accord 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)

### **4.9 Overdosering**

#### Symptomen van overdosering

Acute overdosering met oxycodon kan zich uiten in miose, ademhalingsdepressie, hypotensie en hallucinaties. In ernstige gevallen kunnen circulatoire collaps en somnolentie die kan verergeren tot stupor of steeds dieper wordende coma, hypotensie, bradycardie, longoedeem en de dood. 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 vooral gericht zijn op het openhouden van de luchtwegen en het instellen van ondersteunende of gecontroleerde ventilatie. 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.

Bij overdosering kan intraveneuze toediening van een opiaatantagonist (bijvoorbeeld 0,4-2 mg intraveneus naloxon voor volwassenen en 0,01 mg/kg lichaamsgewicht voor kinderen) geïndiceerd zijn als de patiënt in coma ligt of als er ademhalingsdepressie is opgetreden. De toediening van enkelvoudige doseringen moet met tussenpozen van 2 tot 3 minuten worden herhaald, afhankelijk van de klinische situatie. Als herhaalde doseringen nodig zijn, is een infuus van 60% van de startdosering per uur een goed begin. Met een oplossing van 10 mg in 50 ml dextrose wordt een 200 microgram/ml oplossing voor infusie verkregen, die met een IV-pomp kan worden toegediend (waarbij de dosis moet worden aangepast op geleide van de klinische respons). Infusies zijn geen vervanging voor frequente controle van de klinische toestand van de patiënt. Mocht iv-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 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 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 secundair aan de overdosis met oxycodon geen klinisch significante ademhalings- of circulatoire depressie optreedt. Naloxon moet met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten van wie bekend is of vermoed wordt dat ze lichamenlijk afhankelijk zijn van oxycodon. In zulke gevallen kan de abrupte omkering van de opioïde effecten pijn en acute ontwenningsverschijnselen veroorzaken.

Extra/overige overwegingen:

- Als een aanzienlijke hoeveelheid is ingenomen, kan actieve kool (50 g bij volwassenen en 10-15 g bij kinderen) overwogen worden binnen 1 uur, mits de luchtwegen beschermd kunnen worden. Men kan redelijkerwijs aannemen dat een late toediening van actieve kool een gunstig effect kan hebben bij middelen met een vertraagde afgifte, maar er zijn geen aanwijzingen die deze aanname ondersteunen.
- Oxycodon-HCl Accord met verlengde afgifte blijft maximaal 12 uur na de toediening nog oxycodon afgeven en de oxycodonlading vergroten. De behandeling van overdosering van oxycodon moet dienovereenkomstig worden aangepast. Het kan noodzakelijk zijn om de maaginhoud te ledigen omdat dit nuttig kan zijn bij het verwijderen van nog niet geabsorbeerd oxycodon, met name als de formulatie met verlengde afgifte is ingenomen.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: analgetica, opioïden, natuurlijke opiumalkaloïden ATC-code: N02AA05

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

Gastro-intestinaal systeem

Opioïden kunnen spasmen in de sfincter van Oddi induceren.

Endocrien systeem

Opioïden 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.

Andere farmacologische effecten

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

Klinische studies

De werkzaamheid van Oxycodon-HCl Accord met verlengde afgifte is aangetoond bij kankerpijn, postoperatieve pijn en ernstige niet-maligne pijn, zoals diabetische neuropathie, posttherpetische neuralgie, pijn in de onderrug en artrose. Voor de laatstgenoemde indicatie werd de behandeling tot maximaal 18 maanden voortgezet en is deze effectief gebleken bij patiënten bij wie NSAIDs alleen niet voldoende pijnverlichting bewerkstelligden. De werkzaamheid van

Oxycodon-HCl Accord met verlengde afgifte bij neuropathische pijn werd bevestigd in drie placebogecontroleerde studies.

Bij patiënten met chronische niet-maligne pijn werd het onderhoud van de analgesie bij stabiele dosering maximaal drie jaar lang aangetoond.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Vergeleken met morfine, dat een absolute biologische beschikbaarheid heeft van ongeveer 30%, heeft oxycodon een hoge absolute beschikbaarheid van maximaal 87% na orale toediening. Oxycodon heeft een eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 3 uur en wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd tot noroxycodon en oxymorfon. Oxymorfon heeft een enigermate analgetische werking, maar is slechts in lage concentraties in het plasma aanwezig en wordt niet geacht bij te dragen aan de farmacologische werking van oxycodon.

### Absorptie

De relatieve biologische beschikbaarheid van Oxycodon-HCl Accord met verlengde afgifte is vergelijkbaar met die van oxycodon met snelle afgifte, met maximale plasmaconcentraties na ongeveer 3 uur na inname van de tabletten met verlengde afgifte in vergelijking met 1-1,5 uur. De maximale plasmaconcentraties en de schommelingen van de concentraties oxycodon uit de tabletten met verlengde afgifte zijn vergelijkbaar met die van de tabletten met snelle afgifte als ze in dezelfde dagelijkse doseringen gegeven worden met tussenpozen van resp. 12 en 6 uur. Een vetrijke maaltijd voordat de tabletten worden ingenomen heeft geen invloed op de maximale concentratie of de duur van de absorptie van oxycodon.

De tabletten mogen niet worden fijngestampd of gekauwd omdat dit tot snelle oxycodonafgifte leidt tengevolge van de beschadiging van de eigenschappen (verlengde afgifte) van de tabletten.

### 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 plasma-eiwitten is 38-45%; de eliminatiehalfwaardetijd 4-6 uur en de plasmaklaring 0,8 l/min. De eliminatiehalfwaardetijd van de oxycodontabletten met verlengde afgifte is 4-5 uur, en de steady statewaarden worden gemiddeld na 1 dag bereikt.

### Biotransformatie

De voornaamste metabole routes van oxycodon zijn de N-demethylatie (CYP3A4) tot het inactieve noroxycodon en de O-demethylatie (CYP2D6) tot het actieve oxymorfon. Oxycodon wordt via meerdere metabole routes uitgebreid gemetaboliseerd tot noroxycodon, oxymorfon en noroxymorfon, die vervolgens worden geglucuronideerd. Noroxycodon en noroxymorfon zijn de voornaamste metabolieten in de bloedsomloop. De door CYP3A-gemedieerde N-demethylatie tot noroxycodon is de voornaamste metabole route van oxycodon; de door CYP2D6-gemedieerde O-demethylatie tot oxymorfon levert een kleinere bijdrage. Derhalve kan de vorming van deze en vergelijkbare metabolieten in theorie door andere geneesmiddelen worden beïnvloed (zie rubriek 4.4).

Noroxycodon heeft een heel zwakke antinociceptische werking vergeleken met oxycodon. Het wordt echter verder geoxideerd tot noroxymorfon, dat werkzaam is op opioïdereceptoren. Hoewel noroxymorfon een actieve metaboliet is en in relatief hoge concentraties in de bloedsomloop aanwezig is, lijkt het niet in significante hoeveelheden de bloed-hersenbarrière te passeren. Oxymorfon is slechts in lage concentraties in het plasma aanwezig en wordt verder gemetaboliseerd tot zijn glucuronide en tot noroxymorfon. Het is aangetoond dat oxymorfon actief is en een analgetische werking heeft, maar de bijdrage aan de pijnbestrijding na toediening van oxycodon wordt niet klinisch significant geacht. Andere metabolieten ( $\alpha$ - en  $\beta$ -oxycodol, noroxycodol en oxymorfol) kunnen in zeer lage concentraties aanwezig zijn en vergeleken met oxycodon in beperkte mate tot de hersenen doordringen. Het is niet vastgesteld welke enzymen

verantwoordelijk zijn voor de ketoreductie- en glucuronidatieroutes in de metabolisering van oxycodon.

Genetische CYP2 D6 polymorfie kan de farmacodynamische eigenschappen van oxycodon beïnvloeden. Er zijn verschillende meldingen gedaan waarin een verminderd analgetisch effect van oxycodon wordt beschreven bij patiënten met slechte CYP2D6-metabolisatie (zie Samer CF *et al*). Genetische polymorfie en geneesmiddeleninteracties die de werking van CYP2D6 en CYP3A4 moduleren, hebben een groot effect op de analgetische effectiviteit en de veiligheid van oxycodon. (Br J Pharmacol. 2010. 160:919-930, en referenties daarin).

#### Eliminatie

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

#### Lineariteit/non-lineariteit

De tabletten van 5, 10, 20, 40 en 80 mg met verlengde afgifte zijn bio-equivalent op een dosisproportionele manier wat betreft de gesorbeerde hoeveelheid werkzaam bestanddeel, en ook vergelijkbaar wat de resorptiesnelheid betreft.

#### Ouderen

De AUC bij ouderen is 15% groter dan die bij jongeren.

#### Geslacht

Vrouwen hebben gemiddeld maximaal 25% hogere oxycodon-plasmaconcentraties dan mannen na aanpassing op basis van lichaamsgewicht. De reden voor dit verschil is niet bekend.

#### Patiënten met nierinsufficiëntie

Voorlopige gegevens uit een studie onder patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie duiden op piekplasmaconcentraties van oxycodon en noroxycodon van respectievelijk ongeveer 50% en 20% hoger dan bij gezonde personen, en AUC-waarden voor oxycodon, noroxycodon en oxymorfon van respectievelijk ongeveer 60%, 60% en 40% hoger. De eliminatiehalfwaardetijd van oxycodon nam slechts met 1 uur toe.

#### Patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie

Bij patiënten met lichte tot matige leverfunctiestoornis waren de piekplasmaconcentraties van oxycodon en noroxycodon respectievelijk ongeveer 50% en 20% hoger dan bij gezonde personen. De AUC-waarden waren respectievelijk ongeveer 95% en 75% hoger. De piekplasmaconcentraties en AUC-waarden van oxymorfon waren 15 tot 50% lager. De eliminatiehalfwaardetijd van oxycodon werd 2,3 uur langer.

### **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 pre- en postnatale ontwikkeling van ratten waren F1-lichaams gewichten 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. In een studie naar peri- en postnatale ontwikkeling bij ratten waren de parameters voor maternaal lichaamsgewicht en voedselinname vergeleken met de controlegroep verminderd bij doses  $\geq 2$  mg/kg/dag. Het lichaamsgewicht was lager in de F1-generatie van moederratten in de doseringsgroep van 6 mg/kg/dag. Er waren geen effecten op lichamelijke, reflexologische en sensorische ontwikkelingsparameters of op de gedrags- en reproductie-indices onder de F1-jongen. (NOEL voor F1-jongen was 2 mg/kg/dag op basis van effecten op het lichaamsgewicht, die werden gezien bij doses van 6 mg/kg/dag). Bij geen enkele dosis in de studie traden er effecten op in de F2-generatie.

#### Carcinogeniteit

Langetermijn carcinogeniteitsstudies zijn niet uitgevoerd.

Vanwege de lange klinische ervaring met oxycodon zijn er met oxycodon geen dierstudies uitgevoerd om het carcinogene potentieel te onderzoeken.

#### Mutageniteit

De resultaten van *in-vitro* en *in-vivo* onderzoek wijzen op een minimaal of geen genotoxisch risico van oxycodon op mensen bij therapeutisch bereikte systemische oxycodonconcentraties.

Oxycodon was niet genotoxisch in een bacterieel mutageniteit-assay of in een *in-vivo* micronucleus-assay in de muis. Oxycodon gaf een positieve respons in de *in-vitro* lymfoomassay in de muis in de aanwezigheid van metabole activatie van rattenlever S9, bij dosisniveaus groter dan 25  $\mu\text{g/ml}$ . Er zijn twee *in-vitro* chromosoomafwijking-assays uitgevoerd met menselijke lymfocyten. In de eerste assay was oxycodon negatief zonder metabole activatie, maar positief met S9 metabole activatie na 24 uur, maar niet op andere tijdstippen of 48 uur na blootstelling. In de tweede assay vertoonde oxycodon geen clastogeniteit met of zonder metabole activatie, in welke concentratie en op welk tijdstip dan ook.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

*Tabletkern:* Suikerbolletjes (bevat sucrose, maïszetmeel, zetmeelhydrolysaten en kleurstoffen)

Hypromellose

Talk

Ethylcellulose

Hydroxypropylcellulose

Propyleenglycol

Carmellose natrium

Microkristallijne cellulose

Magnesiumstearaat

Colloïdaal watervrij siliciumdioxide

*Tabletomhulling:*

*Oxycodon-HCl Accord Retard 5 mg/ 20 mg tabletten met verlengde afgifte*

Titaandioxide (E171)

Macrogol 3350

Talk

*Oxycodon-HCl Accord Retard 10 mg/ 40 mg tabletten met verlengde afgifte*

Titaandioxide (E171)

Macrogol 3350

Talk

Rood ijzeroxide (E 172)

*Oxycodon-HCl Accord Retard 80 mg tabletten met verlengde afgifte*  
Macrogol 3350  
Talk  
Rood ijzeroxide (E 172)

## **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.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

PVC/PE/PVDC-aluminium blisterverpakkingen bestaande uit een witte, opake met PVC/PE/PVDC gelamineerde folie en aluminiumfolie.  
HDPE-flesjes met PP draaidoppen.

Verpakkingsgroottes:

10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100, 120 tabletten met verlengde afgifte in blisterverpakkingen.  
10, 20, 30, 50, 100 tabletten met verlengde afgifte in HDPE-flesjes.

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**

Accord Healthcare B.V.,  
Winthontlaan 200,  
3526 KV Utrecht,  
Nederland

## **8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Oxycodon-HCl Accord Retard 5 mg tabletten met verlengde afgifte	RVG 109541
Oxycodon-HCl Accord Retard 10 mg tabletten met verlengde afgifte	RVG 109542
Oxycodon-HCl Accord Retard 20 mg tabletten met verlengde afgifte	RVG 109543
Oxycodon-HCl Accord Retard 40 mg tabletten met verlengde afgifte	RVG 109544
Oxycodon-HCl Accord Retard 80 mg tabletten met verlengde afgifte	RVG 109545



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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 september 2011

Datum van laatste hernieuwing: 31 december 2013

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4: 19 februari 2025