

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Oxycodon Accord 20 mg Retardtabletten  
Oxycodon Accord 40 mg Retardtabletten  
Oxycodon Accord 80 mg Retardtabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Retardtablette enthält 20 mg Oxycodonhydrochlorid entsprechend 17,9 mg Oxycodon.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 Retardtablette enthält maximal 12 mg Saccharose.

1 Retardtablette enthält 40 mg Oxycodonhydrochlorid entsprechend 36mg Oxycodon.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 Retardtablette enthält maximal 24 mg Saccharose.

1 Retardtablette enthält 80 mg Oxycodonhydrochlorid entsprechend 72mg Oxycodon.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 Retardtablette enthält maximal 48 mg Saccharose.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

20mg:

Weiß bis weißliche, oblonge, 10,3 – 10,4 mm lange und 4,7 – 4,8 mm breite, bikonvexe Retardtabletten mit einer Bruchkerbe auf beiden Seiten.

Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

40mg:

Rosa, oblonge, 12,4 – 12,5 mm lange und 5,8 – 5,9 mm breite, bikonvexe Retardtabletten mit einer Bruchkerbe auf beiden Seiten.

Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

80 mg:

Rote, oblonge, bikonvexe, 15,6 – 15,7 mm kange und 7,5 – 7,6 mm breite Retardtabletten mit einer Bruchkerbe auf beiden Seiten.

Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Starke Schmerzen, die nur mit Opioidanalgetika angemessen behandelt werden können.

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Dosierung ist abhängig von der Schmerzintensität und der individuellen Empfindlichkeit des Patienten. Für Dosierungen, die mit diesem Arzneimittel nicht realisiert werden können, stehen andere Wirkstärken und Arzneimittel zur Verfügung. Es gelten folgende allgemeine Dosierungsempfehlungen:

### Erwachsene und Jugendliche (> 12 Jahre)

#### *Dosiseinstellung und Dosisanpassung*

Die Anfangsdosis für nichtopioidgewöhnte Patienten beträgt im Allgemeinen 10 mg Oxycodonhydrochlorid in 12-stündlichen Abständen. Bei manchen Patienten reicht unter Umständen eine Anfangsdosis von 5 mg Oxycodonhydrochlorid, um das Auftreten von Nebenwirkungen zu minimieren.

Patienten, die bereits Opioide erhalten haben, können die Behandlung unter Berücksichtigung ihrer Opioid-Erfahrungen bereits mit höheren Dosierungen beginnen.

Anhand der Erfahrungen in gut kontrollierten klinischen Studien entsprechen 10-13 mg Oxycodonhydrochlorid etwa 20 mg Morphinsulfat, jeweils mit verzögerter Freisetzung.

Aufgrund der unterschiedlichen Empfindlichkeit gegenüber den einzelnen Opioiden wird empfohlen, dass die Patienten die Behandlung mit Oxycodon Accord Retardtabletten nach der Umstellung von einem anderen Opioid konservativ mit 50-75% der berechneten Oxycodon-Dosis beginnen.

Einige Patienten, die Oxycodon Accord Retardtabletten nach einem festen Zeitschema erhalten, benötigen schnell freisetzende Analgetika als Bedarfsmedikation zur Beherrschung von Durchbruchschmerzen. Oxycodon Accord Retardtabletten sind nicht angezeigt zur Behandlung von akuten und/oder Durchbruchschmerzen. Die Einzeldosis der Bedarfsmedikation soll 1/6 der äquianalgetischen Tagesdosis von Oxycodon Accord Retardtabletten betragen. Wird eine Bedarfsmedikation öfter als zweimal pro Tag benötigt, ist dies ein Anzeichen dafür, dass eine Dosiserhöhung von Oxycodon Accord Retardtabletten erforderlich ist. Die Dosisanpassung sollte nicht häufiger als alle 1-2 Tage bis zum Erreichen einer stabilen 2x täglichen Gabe erfolgen.

Nach einer Dosiserhöhung von 10 mg auf 20 mg alle 12 Stunden ist eine Anpassung in Schritten von etwa einem Drittel der Tagesdosis durchzuführen. Das Ziel ist eine patientenspezifische Dosierung, die bei 2x täglicher Gabe eine adäquate Analgesie mit tolerierbaren Nebenwirkungen und so wenig wie möglich Bedarfsmedikation so lange ermöglicht, wie eine Schmerztherapie notwendig ist.

Die gleichmäßige Gabe (gleiche Dosis morgens und abends) nach einem festen Zeitschema (alle 12 Stunden) ist für die Mehrzahl der Patienten angemessen. Für einige Patienten kann es von Vorteil sein, die Mengen ungleich zu verteilen. Im Allgemeinen sollte die geringste analgetisch wirksame Dosis ausgewählt werden. Bei der Behandlung von Nicht-Tumorschmerzen sind 40 mg im Allgemeinen eine ausreichende Tagesdosis; höhere Dosierungen können erforderlich sein. Patienten mit Tumorschmerzen benötigen unter Umständen Dosierungen von 80 bis 120 mg, die in Einzelfällen bis zu 400 mg gesteigert werden können. Sollte eine noch höhere Dosis notwendig sein, muss diese individuell festgelegt werden. Hierbei muss die Wirksamkeit gegenüber der Tolerierbarkeit und dem Risiko von unerwünschten Arzneimittelwirkungen abgewogen werden.

### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Oxycodon Accord Retardtabletten werden in der ermittelten Dosierung zweimal täglich nach einem festen Zeitschema eingenommen.

Die Retardtabletten sollen entweder zu den Mahlzeiten oder unabhängig davon mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen werden.

### *Oxycodon Accord 20 mg, 40 mg, 80 mg Retardtabletten:*

Oxycodon Accord Retardtabletten müssen im Ganzen oder zerteilt geschluckt werden und dürfen nicht zerkaut werden.

### Dauer der Anwendung

Oxycodon Accord Retardtabletten sollten nicht länger als unbedingt notwendig eingenommen werden. Falls in Abhängigkeit von Art und Schwere der Erkrankung eine Langzeitbehandlung erforderlich ist, soll eine sorgfältige und regelmäßige Beobachtung sicherstellen, ob und in welchem Ausmaß eine Weiterbehandlung notwendig ist. Falls eine Opioid-Therapie nicht länger angezeigt ist, kann es ratsam sein, die Tagesdosis allmählich zu reduzieren, um das Auftreten der Symptome eines Entzugssyndroms zu vermeiden.

#### Kinder unter 12 Jahren

Oxycodon Accord Retardtabletten werden für Kinder unter 12 Jahren nicht empfohlen.

#### Patienten über 65 Jahre

Bei älteren Patienten ohne klinisch manifeste Leber- und/oder Nierenfunktionsstörungen ist eine Dosisanpassung in der Regel nicht erforderlich. Im Allgemeinen beträgt die Initialdosis bei geschwächten, für Opiode naiven Patienten im höheren Lebensalter 5 mg Oxycodonhydrochlorid in Zeitabständen von 12 Stunden.

#### Risikopatienten

Bei Risikopatienten, z. B. Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen, geringem Körpergewicht oder langsamer Metabolisierung von Arzneimitteln, sollte initial - wenn sie nichtopioidgewöhnt sind - die Hälfte der normalerweise empfohlenen Dosis für Erwachsene gegeben werden.

Die empfohlene niedrigste Dosierung von 10 mg ist deshalb unter Umständen als Anfangsdosis nicht geeignet.

Eine Dosisanpassung sollte entsprechend der jeweiligen klinischen Situation erfolgen.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen Oxycodonhydrochlorid oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Schwere Atemdepression mit Hypoxie und/oder Hyperkapnie
- Schwere chronisch obstruktive Lungenerkrankung
- Cor pulmonale
- Schweres Bronchialasthma
- Paralytischer Ileus
- Akutes Abdomen, verzögerte Magenentleerung
- Jede Situation, in der die Gabe von Opioiden kontraindiziert ist
- Mittelschwere bis schwere Leberinsuffizienz
- Schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance <10 ml/min)
- Chronische Obstipation
- Nicht empfohlen wird die Gabe vor einer Operation oder in den ersten 24 Stunden nach einem chirurgischen Eingriff.
- Patienten mit seltener hereditärer Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Oxycodon Accord Retardtabletten sind bei Kindern unter 12 Jahren nicht untersucht worden. Sicherheit und Wirksamkeit der Tabletten sind daher nicht belegt, so dass eine Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren nicht empfohlen wird.

Wie bei allen Narkotika kann bei einer Schilddrüsen-Unterfunktion eine Dosisreduktion angeraten sein. Vorsicht ist geboten bei älteren, geschwächten und gebrechlichen Patienten, schwerer Beeinträchtigung von Lungen-, Leber- oder Nierenfunktion, Myxödem, Hypothyreose, Addisonscher Krankheit (Nebennierenrinden-Insuffizienz), Intoxikations-Psychose (z. B. Alkohol), Prostatahypertrophie, Alkoholismus, bekannter Opioidabhängigkeit, Delirium tremens, Pankreatitis,

Gallenwegserkrankungen, Gallen- oder Harnleiterkoliken, Zuständen mit erhöhtem Hirndruck, Hypotonie, Hypovolämie, toxische Psychose, entzündliche Darmerkrankungen, Prostatahypertrophie, Nebennierenrindeninsuffizienz, Kreislaufregulationsstörungen, Epilepsie oder Neigung zu Krampfanfällen und bei Patienten, unter MAO-Hemmern. Die Dosierung hat bei Patienten mit Kopfverletzungen mit Vorsicht zu erfolgen und sie sind engmaschig zu überwachen.

Oxycodon Accord Retardtabletten sollten nicht angewendet werden, wenn eine Möglichkeit für das Auftreten eines paralytischen Ileus besteht. Sollte während der Einnahme eine Darmlähmung vermutet werden oder faktisch auftreten, sind Oxycodon Accord Retardtabletten sofort abzusetzen. An Patienten, die zusätzlichen schmerzlindernden Verfahren (z. B. OP, Plexusblockade) unterzogen werden, dürfen 12 Stunden vor dem Eingriff keine Oxycodon Accord Retardtabletten genauso wenig andere Opioid-haltige Präparate abgegeben werden. Sollte die weitere Behandlung mit Oxycodon Accord Retardtabletten angezeigt sein, dann ist die Dosierung an die neuen, postoperativ gegebenen Anforderungen anzupassen.

Oxycodon Accord 80 mg Retardtabletten sollten nicht an Opioid-naive Patienten verabreicht werden. Diese Stärke kann bei zuvor nicht mit Opioiden behandelten Patienten zu einer letalen Atemdepression führen.

Besondere Vorsicht ist bei Gabe von Oxycodon an Patienten geboten, die sich einer Darmoperation unterziehen. Opiode sollten nur postoperativ nach Wiederherstellung der Darmfunktion gegeben werden.

Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion sind engmaschig zu überwachen.

Bei hierfür in Betracht kommenden Patienten mit chronischen nicht-malignen Schmerzen sollten Opiode als Bestandteil eines umfassenden Therapieprogramms genutzt werden, das auch andere Arzneimittel und Behandlungsmodalitäten vorsieht. Ein ausschlaggebender Bestandteil der Untersuchung eines chronischen Schmerzpatienten ist die Anamnese bezüglich seiner Abhängigkeit und seines Missbrauchs von Substanzen. Es besteht das Potential für eine psychologische Abhängigkeit von Opioidanalgetika – einschließlich Oxycodon. Bei Patienten mit vergangenem oder gegenwärtigem Alkohol- und Substanzmissbrauch sind Oxycodon Accord Retardtabletten wie alle Opiode zu meiden.

Wird eine Opioidtherapie für angemessen gehalten, dann besteht die Hauptzielsetzung der Behandlung nicht darin, die Dosis des Opioids so gering wie möglich zu halten, sondern eine Dosis zu finden, die angemessene Schmerzlinderung bei einem Minimum von Nebenwirkungen erreicht. Häufiger Kontakt zwischen behandelndem Arzt und Patient ist erforderlich, um Dosisanpassungen vorzunehmen. Es wird nachdrücklich empfohlen, ärztlicherseits die Ergebnisse der Behandlung anhand der Leitlinien zum Schmerzmanagement zu definieren, damit Arzt und Patient dann bei Nichterreichen dieser Ziele das Absetzen der Therapie vereinbaren können.

Das Missbrauchsprofil von Oxycodon Accord Retardtabletten ist demjenigen anderer stark wirksamer Opiode ähnlich. Personen mit latenten oder manifesten Suchterkrankungen können Oxycodon missbrauchen.

Wie bei anderen Opioiden können Säuglinge abhängiger Mütter Entzugssymptome zeigen und nach der Geburt kann eine Atemdepression auftreten.

Eine Atemdepression ist die bedeutsamste Gefährdung durch Opiode und tritt am ehesten bei älteren oder geschwächten Patienten auf. Die atemdämpfende Wirkung von Oxycodon kann zu einer Erhöhung der Kohlendioxid-Konzentration im Blut sowie sekundär in der Cerebrospinalflüssigkeit führen. Bei dafür anfälligen Patienten können Opiode schwere Blutdruckabfälle hervorrufen.

Bei längerfristiger Anwendung von Oxycodon Accord Retardtabletten kann es zur Entwicklung einer Toleranz mit der Erfordernis höherer Dosen zum Erzielen des erwünschten analgetischen Effektes kommen. Es besteht Kreuztoleranz zu anderen Opioiden. Die chronische Anwendung von Oxycodon Accord Retardtabletten kann zu physischer Abhängigkeit führen. Bei abrupter Beendigung der Therapie können Entzugsserscheinungen auftreten. Wenn die Therapie mit Oxycodon nicht mehr

länger erforderlich ist, kann es ratsam sein, die Tagesdosis allmählich zu reduzieren, um das Auftreten eines Entzugssyndroms zu vermeiden.

Entzugssymptome können Gähnen, Mydriasis, Tränenfluss, rinnende Nase, Tremor, Hyperhidrose, Ängstlichkeit, Unruhe, Krämpfe und Schlaflosigkeit umfassen.

Sehr selten kann eine Hyperalgesie auftreten, die auf eine weitere Steigerung der Oxycodondosis nicht anspricht, insbesondere bei hohen Dosen. Es kann erforderlich sein, die Oxycodondosis zu reduzieren oder auf ein anderes Opioid umzustellen.

Oxycodon Accord Retardtabletten besitzen ein primäres Abhängigkeitspotential. Bei bestimmungsgemäßer Anwendung bei chronischen Schmerzpatienten ist das Risiko physischer und psychischer Abhängigkeit jedoch deutlich reduziert bzw. differenziert zu bewerten. Daten zur tatsächlichen Inzidenz von psychischer Abhängigkeit bei chronischen Schmerzpatienten fehlen jedoch. Dieses Arzneimittel muss bei Patienten mit in der Vergangenheit liegendem Alkohol- und Drogenmissbrauch mit besonderer Sorgfalt verschrieben werden.

Die Anwendung von Oxycodon Accord Retardtabletten vor oder innerhalb der ersten 12 – 24 Stunden nach einer Operation wird nicht empfohlen.

Im Fall einer missbräuchlichen parenteralen Gabe (Injektion in eine Vene) von Oxycodon Accord Retardtabletten können die Tablettenbestandteile zur Nekrose lokalen Gewebes, zu Infektion, erhöhtem Risiko für eine Endokarditis und Herzklappenverletzungen mit potentiell letalem Ausgang, zu Lungengranulomen oder zu anderen schwerwiegenden, potentiell letalen unerwünschten Ereignissen führen. Um die Retardierung der Tabletten nicht zu zerstören, dürfen die Retardtabletten nicht zerrieben oder zerkaut eingenommen werden, da dies zu einer schnellen Freisetzung und Resorption einer potentiell letalen Dosis von Oxycodon führt (siehe Abschnitt 4.9).

Die gleichzeitige Einnahme von Oxycodon Accord Retardtabletten mit alkoholischen Getränken kann die Nebenwirkungen dieses Arzneimittels verstärken. Die gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden.

**Sportler:**

Die Anwendung dieses Arzneimittels kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von Oxycodon Accord Retardtabletten als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

Das Arzneimittel enthält Saccharose. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

##### Zentral dämpfend wirkende Arzneimittel und sonstige Opioide

Die gleichzeitige Anwendung zentral dämpfend wirkender Arzneimittel (z. B. Sedativa, Hypnotika, Phenothiazine, Neuroleptika, Anästhetika, Antidepressiva, Muskelrelaxantien, Antihistaminika, Antiemetika) sowie anderer Opioide oder Alkohol kann die ZNS-dämpfende Wirkung und die Nebenwirkungen von Oxycodon, insbesondere die Atemdepression, verstärken.

##### Alkohol

Alkohol kann die pharmakodynamischen Wirkungen von Oxycodon-HCL Accord Retardtabletten verstärken. Die gleichzeitige Anwendung ist zu vermeiden.

##### Anticholinergika

Arzneimittel mit anticholinerger Wirkung (z. B. Neuroleptika, Antihistaminika, Antiemetika, Arzneimittel bei Morbus Parkinson) können anticholinerge Nebenwirkungen von Oxycodon verstärken (wie z. B. Verstopfung, Mundtrockenheit oder Störungen beim Wasserlassen).

#### MAO-Hemmer

MAO-Hemmer interagieren bekanntlich mit Narkoanalgetika und können eine ZNS-Erregung oder Depression mit hyper- oder hypotensiver Krise verursachen (siehe Abschnitt 4.4). Oxycodon sollte mit besonderer Vorsicht an Patienten unter MAO-Hemmern oder während der vergangenen zwei Wochen mit diesen Arzneimitteln behandelten Patienten verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Oxycodon wird hauptsächlich durch CYP3A4 unter Mitwirkung von CYP2D6 verstoffwechselt. Die Aktivität dieser Stoffwechselwege kann durch die gleichzeitige Anwendung bestimmter Arzneimittel und durch Nahrungsbestandteile gehemmt oder induziert werden.

#### CYP3A4-Hemmer

CYP3A4-Hemmer wie Makrolid-Antibiotika (z. B. Clarithromycin, Erythromycin und Telithromycin), Azol-Antimykotika (z. B. Ketoconazol, Voriconazol, Itraconazol und Posaconazol), Proteasehemmer (z. B. Boceprevir, Ritonavir, Indinavir, Nelfinavir und Saquinavir), Cimetidin und Grapefruitsaft können die Clearance von Oxycodon herabsetzen, was seinerseits zu erhöhten Plasmaspiegel von Oxycodon führen könnte. Folglich kann eine Senkung der Oxycodon-Dosis angemessen und eine erneute Einstellung erforderlich sein.

Einige spezifische Beispiele werden im Folgenden angeführt:

- Die fünftägige orale Gabe von 200 mg Itraconazol, einem potenten CYP-3A4-Hemmer, vergrößerte die AUC von oralem Oxycodon. Die AUC war durchschnittlich etwa 2,4 Mal größer (im Bereich von 1,5 bis 3,4).
- Die viertägige Gabe von 2 x täglich 200 mg Voriconazol, einem CYP-3A4-Hemmer (wobei bei den ersten beiden Dosen 400 mg gegeben wurden), vergrößerte die AUC von oralem Oxycodon. Die AUC war durchschnittlich etwa 3,6 Mal größer (im Bereich von 2,7 bis 5,6).
- Die viertägige orale Gabe von 800 mg Telithromycin, einem CYP-3A4-Hemmer, vergrößerte die AUC von oralem Oxycodon. Die AUC war durchschnittlich etwa 1,8 Mal größer (im Bereich von 1,3 bis 2,3).
- Der Genuss von 3 x täglich 200 ml Grapefruitsaft, einem CYP-3A4-Hemmer, über fünf Tage vergrößerte die AUC von oralem Oxycodon. Die AUC war durchschnittlich etwa 1,7 Mal größer (im Bereich von 1,1 bis 2,1).

#### CYP3A4-Induktoren

CYP3A4-Induktoren wie Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin und Johanniskraut können den Metabolismus von Oxycodon auslösen und zu einer vermehrten Clearance von Oxycodon führen, die eine Verringerung der Oxycodon-Plasmakonzentrationen nach sich ziehen kann. Es ist folglich Vorsicht angebracht und für die Schmerzbekämpfung kann eine weitere Dosisanstellung erforderlich sein.

Einige spezifische Beispiele werden im Folgenden angeführt:

- Die Gabe von 3 x täglich 300 mg Johanniskraut, einem CYP-3A4-Induktor, über 15 Tage reduzierte die AUC von oralem Oxycodon. Die AUC war durchschnittlich etwa 50 % kleiner (im Bereich von 37 – 57 %).
- Die Gabe von 1 x täglich 600 mg Rifampicin, einem CYP-3A4-Induktor, über 7 Tage reduzierte die AUC von oralem Oxycodon. Die AUC war durchschnittlich etwa 86 % kleiner.

#### CYP2D6-Hemmer

Hemmer von CYP2D6, wie Paroxetin, Fluoxetin und Chinidin, können die Clearance von Oxycodon herabsetzen, was seinerseits zu erhöhten Plasmaspiegel von Oxycodon führen könnte.

### Chinidin

Die gleichzeitige Anwendung von Chinidin, einem Hemmer von Cytochrom P4502D6, bewirkte eine Erhöhung der  $C_{\max}$  von Oxycodon um 11 %, der AUC 13 % und von Eliminationshalbwertszeit ( $t_{1/2\text{elim.}}$ ) um 14 %. Eine Zunahme des Noroxycodon-Spiegels wurde ebenfalls beobachtet ( $C_{\max}$  um 50 %; AUC um 85 % und  $t_{1/2\text{elim.}}$  um 42 %). Eine Veränderung der pharmakodynamischen Wirkungen von Oxycodon trat nicht auf. Diese Wechselwirkung könnte auch bei anderen, wirkungsintensiven Hemmern des Cytochrom P450-2D6-Enzyms beobachtet werden

### Antikoagulantien vom Cumarin-Typ

In Einzelfällen wurde eine klinisch relevante Abnahme oder Zunahme der International Normalised Ratio (INR) bei gleichzeitiger Einnahme von Oxycodon Accord Retardtabletten und Antikoagulantien vom Cumarin-Typ beobachtet.

Es liegen keine Studien zum Einfluss von Oxycodon auf den CYP-vermittelten Stoffwechsel anderer Substanzen vor.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Die Anwendung dieses Arzneimittels bei schwangeren oder stillenden Patientinnen sollte so weit wie möglich vermieden werden.

### Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzte Daten über die Anwendung von Oxycodon während der Schwangerschaft beim Menschen vor. Kinder, die von Müttern geboren wurden, die in den letzten 3 bis 4 Wochen vor der Geburt Opioide bekommen haben, sollten hinsichtlich einer Atemdepression überwacht werden. Bei Neugeborenen von Müttern unter Oxycodon-Behandlung können Entzugserscheinungen auftreten.

### Stillzeit

Oxycodon kann in die Muttermilch übergehen und kann eine Atemdepression beim Neugeborenen verursachen. Daher sollte Oxycodon bei stillenden Müttern nicht angewendet werden.

## **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Oxycodon Accord Retardtabletten haben einen erheblichen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Dies gilt insbesondere für das Einleiten der Behandlung mit Oxycodon Accord Retardtabletten, nach einer Dosiserhöhung oder Arzneimittelumstellung und wenn Oxycodon Accord Retardtabletten zusammen mit Alkohol oder anderen das zentralnervensystem-dämpfenden Arzneimitteln angewendet werden.

Bei einer stabilen Therapie ist ein generelles Fahrverbot nicht erforderlich. Die Beurteilung der jeweils individuellen Situation ist durch den behandelnden Arzt vorzunehmen.

## **4.8 Nebenwirkungen**

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind für volle Opioidagonisten typisch. Toleranz und Abhängigkeit können sich entwickeln (siehe unten, „Toleranz und Abhängigkeit“). Obstipation kann durch ein angemessenes Laxativ verhindert werden. Oxycodon kann mit einem Anti-Emetikum kombiniert werden, falls Übelkeit und Erbrechen zu einer Belastung werden.

Oxycodon kann Atemdepression, Miosis, Krämpfe der Bronchialmuskeln und Krämpfe der glatten Muskulatur hervorrufen sowie den Hustenreflex dämpfen.

Im Folgenden sind die unerwünschten Ereignisse, deren Zusammenhang mit der Behandlung als zumindest möglich eingestuft wurde, nach Systemorganklassen sowie absoluter Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )

Häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ )

Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ )

Selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ )

Sehr selten ( $< 1/10.000$ )

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die unerwünschten Wirkungen nach abnehmender Schwere geordnet.

#### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

*Selten:* Lymphadenopathie

#### Erkrankungen des Immunsystems

*Gelegentlich:* Überempfindlichkeit

*Nicht bekannt:* Anaphylaktische Reaktion, anaphylaktoide Reaktion

#### Endokrine Erkrankungen:

*Gelegentlich:* Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion

#### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

*Häufig:* verminderter Appetit

*Selten:* Dehydratation

#### Psychiatrische Erkrankungen

*Häufig:* verschiedenartige psychische Nebenwirkungen wie Stimmungsveränderungen (z. B. Angst,), veränderte Aktivität (meist Dämpfung, gelegentlich mit Antriebsarmut, Nervosität und Schlafstörungen), abnorme Träume, Depression und Veränderungen der kognitiven Leistungsfähigkeit (Denkstörungen, Verwirrtheit, Erinnerungslücken)

*Gelegentlich:* Veränderung der Wahrnehmung wie z. B. Entpersönlichung, Halluzinationen, Agitiertheit, Stimmungsänderung, Ruhelosigkeit, Desorientiertheit, Missstimmung, Euphorie, verminderte Libido, Stimmungsinstabilität, Geschmacksveränderungen, Sehstörungen, Hyperakusis, Arzneimittelabhängigkeit (siehe Abschnitt 4.4 und Zwischenüberschrift „Toleranz und Abhängigkeit“ in Abschnitt 4.8.)

#### Erkrankungen des Nervensystems

*Sehr häufig:* Somnolenz, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen

*Häufig:* Tremor, Asthenie, Sedierung

*Gelegentlich:* sowohl erhöhte als auch verminderte Muskelspannung, unwillkürliche Muskelkontraktionen, Hypästhesie, Parästhesie, Koordinationsstörungen, Unwohlsein, Vertigo, Amnesie, Geschmacksstörungen (Dysgeusie), Synkope, Sprachstörungen, Krampfanfälle, Hypertonus.

*Selten:* Krampfanfälle, insbesondere bei Personen mit Epilepsie oder Neigung zu Krampfanfällen, Muskelkrämpfe

*Nicht bekannt:* Hyperalgesie

#### Augenerkrankungen

*Gelegentlich:* Tränensekretionsstörungen, Miosis, Sehstörung

#### Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths

*Gelegentlich:* Vertigo

#### Herzkrankungen

*Gelegentlich:* supraventrikuläre Tachykardie, Palpitationen (im Zusammenhang mit Entzugssyndrom)

#### Gefäßerkrankungen

*Häufig:* Blutdrucksenkung, selten mit Folgesymptomen wie z.B. Herzklopfen,  
*Gelegentlich:* Vasodilatation, Gesichtsrötung  
*Selten :* Hypotonie, orthostatische Hypotonie

#### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

*Häufig:* vermindertes Husten, Bronchospasmus, Dyspnoe  
*Gelegentlich:* vermehrtes Husten, Atemdepression, Rachenentzündung, Schnupfen, Veränderung der Stimme, Schluckauf

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

*Sehr häufig:* Verstopfung, Übelkeit, Erbrechen  
*Häufig:* Mundtrockenheit, selten auch mit Durstgefühl und Schluckbeschwerden, Durchfall, Schmerzen im Abdomen, Aufstoßen, Dyspepsie, Appetitverlust  
*Gelegentlich:* Mundgeschwüre, Zahnfleischentzündungen, Zahnverfärbungen, Dysphagie, Aufstoßen, Gastritis, Magen-Darm-Beschwerden, Darmverschluss, Entzündung der Mundschleimhaut, Flatulenz  
*Selten:* Zahnfleischbluten, vermehrter Appetit, Teerstuhl  
*Nicht bekannt:* Zahnkaries

#### Leber- und Gallenerkrankungen

*Gelegentlich:* Erhöhung der Leberenzymwerte  
*Nicht bekannt:* Gallenkoliken, Cholestase

#### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

*Sehr häufig:* Juckreiz, Pruritus  
*Häufig:* Hauterscheinungen wie Hautausschlag, übermäßige Schweißproduktion  
*Gelegentlich:* trockene Haut, exfoliative Dermatitis  
*Selten:* Urtikaria, Manifestation eines Herpes simplex, erhöhte Photosensibilität

#### Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

*Gelegentlich:* Muskelsteifheit

#### Erkrankungen der Nieren und Harnwege

*Gelegentlich:* Beeinträchtigungen beim Wasserlassen (Harnverhalten, aber auch vermehrter Harndrang), Harnleiterkolik  
*Selten:* Hämaturie

#### Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

*Gelegentlich:* verminderte Libido, erektile Dysfunktion (Impotenz)  
*Nicht bekannt:* Amenorrhoe

#### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

*Häufig:* Schwitzen, asthenische Erscheinungen  
*Gelegentlich:* Verletzungen durch Unfälle, Toleranzentwicklung, Schmerzen (z. B. Schmerzen im Brustkorb), Ödeme, Migräne, physische Abhängigkeit mit Entzugssymptomen, allergische Reaktionen, peripheres Ödem, Krankheitsgefühl, Durst, Fieber, Schüttelfrost  
*Selten:* Gewichtsveränderungen (Abnahme oder Zunahme); Zellulitis  
Toleranz und Abhängigkeit können sich entwickeln.

#### Toleranz und Abhängigkeit

Die chronische Anwendung von Oxycodon Accord Retardtabletten kann zu physischer Abhängigkeit führen. Bei abrupter Beendigung der Therapie kann ein Entzugssyndrom auftreten. Wenn die Therapie mit Oxycodon nicht mehr länger erforderlich ist, kann es ratsam sein, die Tagesdosis allmählich zu reduzieren, um das Auftreten der Symptome eines Entzugssyndroms zu vermeiden. Eine Opioidabstinenz oder ein Entzugssyndrom wird durch einige oder alle der folgenden Erscheinungen charakterisiert: Ruhelosigkeit, Tränenfluss, Rhinorrhö, Gähnen, Transpiration, Schüttelfrost, Myalgie, Mydriasis und Palpitationen. Es können sich auch weitere Symptome ausbilden, wie Reizbarkeit,

Angst, Rückenschmerzen, Gelenkschmerzen, Schwäche, abdominale Krämpfe, Schlaflosigkeit, Übelkeit, Appetitverlust, Erbrechen, Durchfall oder Erhöhungen von Blutdruck, Atem- oder Herzschlagfrequenz.

#### **Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5, AT-1200 WIEN, Fax: + 43 (0) 50 555 36207, Website: <http://www.basg.gv.at/> anzuzeigen.

#### **4.9 Überdosierung**

##### Symptome der Überdosierung:

Miosis, Atemdepression, Somnolenz, verminderte Spannung der Skelettmuskulatur (Hypotonus) sowie Abfall des Blutdrucks. In schweren Fällen kann es zu Kreislaufversagen, Stupor, Koma, Hypotonie und Halluzinationen, Bradykardie und nicht-kardiogenem Lungenödem kommen, bei missbräuchlicher Anwendung hoher Dosen starker Opioiden wie Oxycodon ist ein letaler Ausgang möglich.

Die Wirkungen einer Überdosierung können durch die gleichzeitige Aufnahme von alkoholischen Getränken oder sonstigen psychotropischen Substanzen potenziert werden.

##### Therapie von Intoxikationen:

Zunächst müssen freie Atemwege und eine unterstützende oder kontrollierte Beatmung sichergestellt sein.

Bei Überdosierung ist gegebenenfalls die intravenöse Gabe eines Opiatantagonisten (z. B. 0,4-2 mg Naloxon intravenös bei Erwachsenen und 0,01 mg/kg KG bei Kindern) angezeigt, wenn der Patient in ein Koma gefallen ist oder eine Atemdepression vorliegt. Diese Einzeldosis muss je nach klinischem Erfordernis in zwei- bis dreiminütigen Abständen wiederholt werden. Sind wiederholte Dosen erforderlich, dann ist die Infusion von 60 % der Initialdosis pro Stunde ein nützlicher Ausgangspunkt. Eine Lösung von 10 mg, angesetzt mit 50 ml Dextrose, ergibt 200 Mikrogramm/ml zur Infusion über eine i.v.-Pumpe (Dosisanpassung je nach klinischem Ansprechen). Infusionen sind kein Ersatz für eine häufige Überprüfung des klinischen Zustands des Patienten. Sollte ein intravenöser Zugang nicht möglich sein, bietet intramuskuläres Naloxon eine Alternative. Nachdem die Wirkungsdauer von Naloxon relativ kurz ist, muss der Patient umsichtig überwacht werden, bis die Spontanatmung verlässlich wiederhergestellt wurde. Naloxon ist ein kompetitiver Antagonist und bei Patienten mit schwerer Vergiftung können hohe Dosen (4 mg) erforderlich sein. Auch die Gabe durch Infusion von 2 mg Naloxon in 500 ml isotonischer Kochsalz- oder 5%iger Dextroslösung (entsprechend 0,004 mg Naloxon/ml) ist möglich. Dabei soll die Infusionsgeschwindigkeit auf die zuvor verabreichten Bolusinjektionen und die Reaktion des Patienten abgestimmt sein.

Bei weniger schwerwiegender Überdosierung ist Naloxon, 0,2 mg, intravenös zu geben, im Bedarfsfall gefolgt von Steigerungen um 0,1 mg alle 2 Minuten.

Nach der letzten Naloxon-Dosis sollte der Patient mindestens 6 Stunden lang beobachtet werden.

Naloxon sollte nicht verabreicht werden, falls keine klinisch erhebliche, durch eine Überdosierung von Oxycodon bedingte Atem- oder Kreislaufdepression vorliegt. Naloxon muss mit Vorsicht an Patienten verabreicht werden, bei denen bekannter- oder vermutetermaßen eine körperliche Abhängigkeit von Oxycodon besteht. In solchen Fällen könnte eine abrupte oder vollständige Aufhebung der Opioid-Wirkungen die Schmerzen verschlimmern oder ein akutes Entzugssyndrom hervorrufen.

Eine Magenspülung kann in Erwägung gezogen werden. Die Gabe von Aktivkohle ist in Erwägung zu ziehen (50 g bei Erwachsenen, 10-15 g bei Kindern), wenn eine erhebliche Menge innerhalb von 1 Stunde eingenommen wurde, vorausgesetzt dass die Atemwege geschützt werden können. Es erscheint

plausibel, dass bei der Überdosierung von verzögert freisetzenden Präparaten eine späte Gabe von Aktivkohle von Vorteil ist; es gibt hierfür jedoch keine Belege.

Die Gabe eines geeigneten Laxans (z. B. eine PEG-Lösung) kann die Passage beschleunigen. Unterstützende Maßnahmen (künstliche Beatmung, Sauerstoffzufuhr, Gabe von Vasopressoren und Infusionstherapie) sollten, falls erforderlich, in der Behandlung eines begleitend auftretenden Kreislaufschocks angewendet werden. Bei Herzstillstand oder Arrhythmien kann eine Herzdruckmassage oder Defibrillation angezeigt sein. Falls erforderlich, assistierende Beatmung sowie Aufrechterhaltung des Wasser- und Elektrolythaushaltes.

Oxycodon Accord Retardtabletten werden nach der Einnahme den Wirkstoff weiterhin freisetzen und bis zu 12 Stunden lang zur Oxycodon-Last beitragen. Die Behandlung der Oxycodon-Überdosierung ist entsprechend abzuändern. Insbesondere nach Einnahme einer retardierten Zubereitung muss möglicherweise der Mageninhalt ausgepumpt werden, weil dies bei der Beseitigung nicht resorbierten Arzneimittels behilflich sein kann

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Natürliche Opium-Alkaloide,  
ATC-Code: N02AA05

Oxycodon hat eine Affinität zu Kappa-, My- und Delta-Opiatrezeptoren in Gehirn und Rückenmark. Oxycodon wirkt an diesen Rezeptoren als Opioidagonist ohne antagonistischen Effekt. Die therapeutische Wirkung ist vorwiegend analgetisch und sedierend. Im Vergleich zu schnell freisetzendem Oxycodon, allein oder in Kombination, bewirken die Retardtabletten für einen erheblich längeren Zeitraum eine Schmerzlinderung ohne gesteigerte Nebenwirkungen.

#### Endokrines System

Opioide können die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden- oder Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse beeinflussen. Zu den beobachtenden Veränderungen zählen ein Anstieg des Serum-Prolactinspiegels und ein Rückgang bei den Cortisol- und Testosteron-Konzentrationen. Anhand dieser hormonalen Veränderungen können klinische Symptome manifest werden.

#### Weitere pharmakologische Wirkungen

Nach in-vitro-Studien und tierexperimentellen Untersuchungen üben natürliche Opioide – wie Morphin – unterschiedliche Wirkungen auf Teile des Immunsystems aus. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist nicht bekannt. Es ist nicht bekannt, ob Oxycodon als semisynthetisches Opioid vergleichbare immunologische Effekte wie Morphin hervorruft.

#### Klinische Studien

Die Wirksamkeit von Oxycodon-HCl Accord Retardtabletten wurde nachgewiesen bei: Krebschmerzen, postoperativen und schweren, nicht-malignen Schmerzzuständen wie diabetischer Neuropathie, Post-Zoster-Neuralgie, Schmerzen im unteren Rücken und Osteoarthritis. Bei der letztgenannten Indikation wurde die Therapie bis zu 18 Monate lang fortgesetzt und erwies sich bei vielen Patienten als wirksam, die mit einer NSAID-Monotherapie keine angemessene Schmerzlinderung erreichten. Drei Placebo-kontrollierte Studien bestätigten die Wirksamkeit von Oxycodon-HCl Accord Retardtabletten bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen.

Für Patienten mit chronischen, nicht-malignen Schmerzzuständen wurde bis zu drei Jahre lang die Aufrechterhaltung der analgetischen Wirkung aufgezeigt

### **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Im Vergleich zu Morphin – mit einer absoluten Bioverfügbarkeit von circa 30 % – ist Oxycodon nach oraler Gabe durch eine hohe absolute Bioverfügbarkeit von bis zu 87 % gekennzeichnet. Die Eliminationshalbwertszeit von Oxycodon beträgt circa 3 Stunden und es wird hauptsächlich zu Noroxycodon und Oxymorphon metabolisiert. Von Oxymorphon geht eine gewisse schmerzstillende Aktivität aus, es liegt allerdings im Plasma in niedrigen Konzentrationen vor und es wird nicht angenommen, dass es zur pharmakologischen Wirkung von Oxycodon beiträgt.

#### Resorption:

Die relative Bioverfügbarkeit von Oxycodon Accord Retardtabletten ist vergleichbar mit schnell freisetzendem Oxycodon, wobei nach Einnahme der Retardtabletten maximale Plasmakonzentrationen nach etwa 3 Stunden gegenüber 1 bis 1,5 Stunden auftreten. Spitzenkonzentrationen und Fluktuationen der Konzentrationen von Oxycodon aus der Retardtablette und aus einer schnell freisetzenden Formulierung sind bei 12- bzw. 6-stündiger Gabe bei gleicher Tagesdosis vergleichbar. Eine fettreiche Mahlzeit vor der Einnahme verändert weder die Spitzenkonzentration noch das Ausmaß der Resorption von Oxycodon.

Die Tabletten dürfen nicht zerrieben oder zerkaut eingenommen werden, da dies aufgrund der Zerstörung der Retardierung zu einer schnellen Freisetzung von Oxycodon führt.

#### Verteilung:

Die absolute Bioverfügbarkeit von Oxycodon beträgt etwa 2/3 relativ zur parenteralen Gabe. Oxycodon hat im Steady State ein Verteilungsvolumen von 2,6 l/kg; eine Plasmaproteinbindung von 38-45%; eine Eliminationshalbwertszeit von 4 bis 6 Stunden und eine Plasma-Clearance von 0,8 l/min. Die Eliminationshalbwertszeit von Oxycodon aus Retardtabletten beträgt 4-5 Stunden; Steady State Werte werden im Mittel nach einem Tag erreicht.

#### Metabolismus:

Oxycodon wird überwiegend über N-Demethylierung (CYP3A4) zu inaktivem Noroxycodon und über O-Demethylierung (CYP2D6) zu aktivem Oxymorphon metabolisiert. Über multiple Stoffwechselwege wird Oxycodon extensiv zu Noroxycodon, Oxymorphon und Noroxymorphon metabolisiert und anschließend glucuronidiert. Noroxycodon und Noroxymorphon sind die hauptsächlich zirkulierenden Metaboliten. Durch CYP3A angestoßene N-Demethylierung zu Noroxycodon repräsentiert den primären Stoffwechselweg mit einem geringeren Beitrag durch CYP2D6-vermittelter O-Demethylierung zu Oxymorphon. Folglich kann die Entwicklung dieser als auch verwandter Metabolite theoretisch durch andere Arzneimittel beeinflusst werden (siehe Abschnitt 4.4).

Noroxycodon zeigt eine im Vergleich zu Oxycodon sehr schwache anti-nozizeptive Wirksamkeit, unterliegt jedoch weiterer Oxidation zu Noroxymorphon, das seine Aktivität an Opioid-Rezeptoren entfaltet. Obwohl es sich bei Noroxymorphon um einen aktiven Metaboliten handelt, der in relativ hohen Konzentrationen im Blutkreislauf vorliegt, scheint es die Blut-Hirn-Schranke nicht in signifikantem Umfang zu durchtreten. Oxymorphon ist im Plasma nur in geringen Konzentrationen vorhanden und ist weiterer Verstoffwechslung unterzogen, um sein Glucuronid und Noroxymorphon zu bilden. Oxymorphon ist nachweislich aktiv und besitzt analgetische Wirkung, sein Beitrag zur Schmerzstillung nach der Gabe von Oxycodon wird allerdings als klinisch unbedeutend eingestuft. Es können weitere Metaboliten ( $\alpha$ - und  $\beta$ -Oxycodol, Noroxycodol und Oxymorphol) in sehr geringen Konzentrationen vorliegen und – im Vergleich zu Oxycodon – begrenztes Eintreten in das Gehirn zeigen. Die für Ketoreduktion und Glukuronisierung verantwortlichen Enzyme im Oxycodon-Metabolismus wurden nicht ermittelt.

Die Pharmakodynamik von Oxycodon könnte durch genetischen Polymorphismus von CYP2D6 beeinflusst sein. Herabgesetzte schmerzstillende Wirkung wird in einer Reihe von Fallberichten über Langsammetabolisierer von CYP2D6 beschrieben (siehe Samer CF *et al*). Genetische Polymorphismen und Arzneimittelwechselwirkungen, die Aktivitäten von CYP2D6 und CYP3A modulieren, haben einen wesentlichen Einfluss auf die analgetische Wirksamkeit und Unbedenklichkeit (Br J Pharmacol. 2010. 160:919-930 und darin enthaltene Literaturangaben).

#### Elimination:

Oxycodon und seine Stoffwechselprodukte werden sowohl mit dem Urin als auch mit dem Stuhl ausgeschieden. Oxycodon tritt in die Plazenta über und lässt sich in der Muttermilch nachweisen.

#### Linearität/Nicht-Linearität:

Die Retardtabletten mit 20, 40 und 80 mg sind dosisproportional bioäquivalent in Bezug auf die resorbierte Wirkstoffmenge als auch vergleichbar miteinander in Bezug auf die Resorptionsgeschwindigkeit.

#### Ältere Patienten

Im Vergleich zu jungen Prüfungsteilnehmern liegt die AUC bei älteren Prüfungsteilnehmern um 15 % höher.

#### Geschlecht

Gewichtsangepasst liegen bei weiblichen Prüfungsteilnehmern die Plasmaspiegel von Oxycodon im Durchschnitt bis zu 25 % höher. Der Grund für diese Differenz ist nicht bekannt.

#### Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion

Vorläufige Daten aus einer Studie zu Patienten mit leichter bis mittelschwerer renaler Dysfunktion zeigen im Vergleich zu Nierengesunden Spitzen-Plasmakonzentrationen von Oxycodon und Noroxycodon, die um 50 % beziehungsweise 20 % höher liegen, und um circa 60 %, 60 % beziehungsweise 40 % höhere AUC Werte für Oxycodon, Noroxycodon und Oxymorphon. Eine Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit für Oxycodon betrug lediglich 1 Stunde.

#### Patienten mit leichter bis mittelschwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht bis mittelschwer beeinträchtigter Leberfunktion wurden Plasmaspitzenpiegel der Oxycodon- und Noroxycodon-Konzentrationen ermittelt, die im Vergleich zu gesunden Prüfungsteilnehmern um 50 % beziehungsweise 20 % höher lagen. Die AUC Werte lagen um 95 % beziehungsweise 75 % höher. Spitzen-Plasmakonzentrationen von Oxymorphon und AUC-Werte waren um 15 % bis 50 % höher. Die Eliminationshalbwertszeit für Oxycodon stieg um 2,3 Stunden an.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Oxycodon hatte keine Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit und die frühe embryonale Entwicklung bei männlichen und weiblichen Ratten in Dosierungen bis zu 8 mg/kg Körpergewicht und führte nicht zu Missbildungen bei Ratten in Dosierungen bis zu 8 mg/kg Körpergewicht und bei Kaninchen in Dosierungen von 125 mg/kg Körpergewicht. Allerdings zeigte sich bei Kaninchen, wenn einzelne Foeten bei der statistischen Evaluation berücksichtigt wurden, eine dosisabhängige Zunahme von Entwicklungsveränderungen (gesteigerte Inzidenz von 27 präsakralen Wirbeln, zusätzliche Rippenpaare). Wenn diese Parameter unter Betrachtung ganzer Würfe statistisch ausgewertet wurden, war nur die Inzidenz 27 präsakraler Wirbel erhöht und dies nur in der 125 mg/kg Gruppe (eine Dosierung, die bei den trächtigen Tieren schwere pharmakotoxische Wirkungen hervorrief). In einer Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung bei Ratten waren die F1-Körpergewichte bei 6 mg/kg/Tag niedriger im Vergleich zu Körpergewichten der Kontrollgruppe bei Dosierungen die das mütterliche Körpergewicht und die Nahrungsaufnahme (NOAEL 2 mg/kg Körpergewicht) verringerten. Es gab weder Auswirkungen auf physikalische, reflektorische und sensorische Entwicklungsparameter noch auf Verhaltens- und Reproduktionsindizes.

In einer Studie zur peri- und postnatalen Entwicklung bei Ratten waren im Vergleich zur Kontrollgruppe unter Dosierungen von  $\geq 2$  mg/kg KG/Tag das mütterliche Körpergewicht und die Parameter der Futteraufnahme erniedrigt. Bei der F1-Generation von Muttertieren aus der Gruppe unter 6 mg/kg KG/d war das Körpergewicht herabgesetzt. Bei den F1-Nachkommen wurden keine Auswirkungen auf die Parameter der körperlichen, reflexologischen oder sensorischen Entwicklung oder auf die Indizes des Verhaltens und der Reproduktion festgestellt. Bei den F1-Nachkommen (NOEL für F1-Abkömmlinge betrug 2 mg/kg KG/d, basierend auf den Auswirkungen auf das KG, die bei 6 mg/kg/KG) beobachtet wurden. Bei keiner der in der Studie genutzten Dosierungen kam es zu Effekten auf die F2-Generation.

## Kanzerogenität

Langzeitstudien zur Kanzerogenität wurden nicht durchgeführt.

Angesichts der Länge der klinischen Erfahrung mit dem Wirkstoff wurden mit Oxycodon keine Tierstudien zur Bewertung seines kanzerogenen Potenzials durchgeführt.

## Mutagenität

Resultate von *in-vitro*- und *in-vivo*-Studien verweisen darauf, dass unter den beim Menschen zur Behandlung eingesetzten systemischen Oxycodon-Konzentrationen das genotoxische Risiko von Oxycodon minimal oder nicht existent ist.

Oxycodon erwies sich als nicht genotoxisch in einem Mutagenitätstest an Bakterien oder *in vivo* beim Mikronukleustest an der Maus. Unter Dosierungen von mehr als 25 µg/ml erbrachte Oxycodon *in vitro* bei Zusatz von Rattenleber-Homogenisat (S9-Mix) eine positive Reaktion beim *in vitro* durchgeführten murinen Lymphomtest. Mit menschlichen Lymphozyten wurden zwei *in-vitro*-Assays zu chromosomalen Aberrationen durchgeführt. Beim ersten Test erbrachte Oxycodon ohne metabolische Aktivierung negative Resultate, ergab jedoch unter S9-Aktivierung bei Messung nach 24 Stunden positive Resultate, nicht jedoch zu anderen Zeitpunkten oder 48 Stunden nach Aussetzung. Im zweiten Test zeigte Oxycodon bei jeder Konzentration oder jedem Messpunkt keinerlei Klastogenität.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Tablettenkern:

Zucker-Stärke-Pellets (Saccharose, Maisstärke)

Hypromellose

Talkum

Ethylcellulose

Hydroxypropylcellulose

Propylenglycol

Magnesiumstearat

Carmellose-Natrium

Mikrokristalline Cellulose

Hochdisperses, wasserfreies Siliciumdioxid

Filmüberzug:

*Oxycodon Accord 20 mg Retardtabletten*

Titandioxid (E171)

Macrogol 3350

Talkum

*Oxycodon Accord 40 mg Retardtabletten*

Titandioxid (E171)

Macrogol 3350

Talkum

Eisenoxid rot (E 172)

*Oxycodon Accord 80 mg Retardtabletten*

Macrogol 3350

Talkum

Eisenoxid rot (E 172)

## **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

## **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Kindersichere PVC/PE/PVDC-Aluminiumblister bestehend aus weißer, undurchsichtiger PVC/PE/PVDC-Laminatfolie und Aluminiumfolie.  
HDPE-Flaschen mit kindersicherem PP-Drehverschluss

Packungsgrößen:

10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100, 120 Retardtabletten in Blisterverpackung.

10, 20, 30, 50 und 100 Retardtabletten in HDPE-Flaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Accord Healthcare Limited  
Sage House, 319, Pinner Road,  
North Harrow, Middlesex,  
HA1 4HF,  
Vereinigtes Königreich

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

Z.Nr. 20 mg: 1-29960

Z.Nr. 40 mg: 1-29962

Z.Nr. 80 mg: 1-29966

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

27.01.2011 / 31.03.2014

## **10. STAND DER INFORMATION**

Oktober 2015

**VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Suchtgift, Abgabe nur auf Suchtgiftrezept, apothekenpflichtig