

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Dolstip 5 mg/2,5 mg compresse a rilascio prolungato
Dolstip 10 mg/5 mg compresse a rilascio prolungato
Dolstip 20 mg/10 mg compresse a rilascio prolungato
Dolstip 30 mg/15 mg compresse a rilascio prolungato
Dolstip 40 mg/20 mg compresse a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Dolstip 5 mg/2,5 mg:

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 5 mg di ossicodone cloridrato (equivalente a 4,5 mg di ossicodone) e 2,5 mg di naloxone cloridrato (come 2,74 mg di naloxone cloridrato diidrato, equivalente a 2,25 mg di naloxone).

Dolstip 10 mg/5 mg:

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 10 mg di ossicodone cloridrato (equivalente a 9 mg di ossicodone) e 5 mg di naloxone cloridrato (come 5,45 mg di naloxone cloridrato diidrato, equivalente a 4,5 mg di naloxone).

Dolstip 20 mg/10 mg:

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 20 mg di ossicodone cloridrato (equivalente a 18 mg di ossicodone) e 10 mg di naloxone cloridrato (come 10,9 mg di naloxone cloridrato diidrato, equivalente a 9 mg di naloxone).

Dolstip 30 mg/15 mg:

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 30 mg di ossicodone cloridrato (equivalente a 27 mg di ossicodone) e 15 mg di naloxone cloridrato (come 16,35 mg di naloxone cloridrato diidrato, equivalente a 13,5 mg di naloxone).

Dolstip 40 mg/20 mg:

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 40 mg di ossicodone cloridrato (equivalente a 36 mg di ossicodone) e 20 mg di naloxone cloridrato (come 21,8 mg di naloxone cloridrato diidrato, equivalenti a 18 mg di naloxone).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa a rilascio prolungato

Dolstip 5 mg/2,5 mg

Compresa a rilascio prolungato bianca, rotonda, biconvessa con un diametro di 4,7 mm e un'altezza di 2,9 - 3,9 mm.

Dolstip 10 mg/5 mg

Compresa a rilascio prolungato rosa, oblunga, biconvessa, con linea di frattura su entrambi i lati, con una lunghezza di 10,2 mm, una larghezza di 4,7 mm e un'altezza di 3,0 - 4,0 mm. La compressa può essere divisa in dosi uguali.

Dolstip 20 mg/10 mg

Compressa a rilascio prolungato bianca, oblunga, biconvessa, con linea di frattura su entrambi i lati, con una lunghezza di 11,2 mm, una larghezza di 5,2 mm e un'altezza di 3,3 - 4,3 mm. La compressa può essere divisa in dosi uguali.

Dolstip 30 mg/15 mg

Compressa a rilascio prolungato gialla, oblunga, biconvessa, con linea di frattura su entrambi i lati, con una lunghezza di 12,2 mm, una larghezza di 5,7 mm e un'altezza di 3,3 - 4,3 mm. La compressa può essere divisa in dosi uguali.

Dolstip 40 mg/20 mg

Compressa a rilascio prolungato rosa, oblunga, biconvessa, con linea di frattura su entrambi i lati, con una lunghezza di 14,2 mm, una larghezza di 6,7 mm e un'altezza di 3,6 - 4,6 mm. La compressa può essere divisa in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Dolore severo che può essere adeguatamente gestito solo con oppioidi analgesici.

Tattamento sintomatico di seconda linea di pazienti affetti da sindrome delle gambe senza riposo idiopatica da grave a molto grave dopo il fallimento della terapia dopaminergica.

L'antagonista oppioide naloxone è aggiunto per contrastare la stipsi indotta dall'oppioide, bloccando l'azione dell'ossicodone a livello dei recettori oppioidi nell'intestino.

Dolstip è indicato negli adulti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Analgesia

L'efficacia analgesica di Dolstip è equivalente a quella delle formulazioni a rilascio prolungato di ossicodone cloridrato.

La dose deve essere aggiustata in base all'intensità del dolore e alla sensibilità individuale del paziente. Senza diversa prescrizione, Dolstip deve essere somministrato come di seguito indicato:

Adulti

La dose iniziale abituale per un paziente mai trattato con oppioidi è di 10 mg/5 mg di ossicodone cloridrato/naloxone cloridrato, ad intervalli di 12 ore.

I pazienti che sono già in trattamento con oppioidi possono iniziare con dosi più alte di Dolstip in base alla precedente esperienza.

In caso di inizio terapia con oppioidi o di aggiustamento della dose è indicato il dosaggio Dolstip da 5 mg/2,5 mg.

La dose massima giornaliera di Dolstip è 80 mg di ossicodone cloridrato e 40 mg di naloxone cloridrato. Per quei pazienti che richiedono dosi maggiori, deve essere presa in considerazione la somministrazione di dosi supplementari di ossicodone cloridrato a rilascio prolungato agli stessi intervalli di tempo, tenendo conto della massima dose giornaliera di 400 mg di ossicodone cloridrato a rilascio prolungato. In caso di dose supplementare di ossicodone cloridrato, l'effetto benefico di naloxone cloridrato sulla funzione intestinale potrebbe essere compromesso.

Dopo la completa interruzione della terapia con ossicodone/naloxone e conseguente passaggio ad altro oppioide si può verificare un peggioramento della funzione intestinale.

Alcuni pazienti in trattamento con Dolstip secondo un regolare schema temporale, possono necessitare di analgesici a rilascio immediato come "farmaco di soccorso" per il trattamento del dolore episodico intenso. Dolstip è una formulazione a rilascio prolungato e per questo non indicato per il trattamento del dolore episodico intenso. Per il trattamento del dolore episodico intenso, una singola dose di "farmaco di soccorso" dovrebbe corrispondere a 1/6 dell'equivalente dose giornaliera di ossicodone cloridrato. La necessità di più di due somministrazioni di "farmaco di soccorso" al giorno generalmente indica un aggiustamento in aumento della dose di Dolstip. Questo aggiustamento deve essere effettuato ogni 1-2 giorni con incrementi di 5 mg/2,5 mg due volte al giorno o, dove richiesto, 10 mg/5 mg di ossicodone cloridrato/naloxone cloridrato fino a quando non venga raggiunta una dose adeguata. Lo scopo è quello di stabilire la specifica dose individuale da assumere due volte al giorno, che mantenga un'adeguata analgesia e che ricorra il meno possibile ad un altro "farmaco di soccorso" per tutto il tempo necessario alla terapia del dolore.

Dolstip è assunto ad un determinato dosaggio due volte al giorno secondo un regolare schema terapeutico. Mentre una somministrazione simmetrica (stesso dosaggio mattina e sera) soggetta ad uno schema temporale fisso (ogni 12 ore) è appropriata per la maggior parte dei pazienti, alcuni pazienti, in base alla situazione di dolore individuale, possono trarre beneficio da un dosaggio asimmetrico adattato all'andamento del proprio dolore. Generalmente deve essere scelta la dose analgesica efficace più bassa.

Nella terapia del dolore non maligno, dosi giornaliere fino a 40 mg/ 20mg di ossicodone cloridrato/naloxone cloridrato sono generalmente sufficienti, ma possono essere necessarie dosi più alte.

Sindrome delle gambe senza riposo (RLS)

Dolstip è indicato per i pazienti affetti da RLS da almeno 6 mesi. I sintomi di RLS devono essere presenti quotidianamente e durante il giorno (per almeno 4 giorni della settimana). Ossicodone/naloxone deve essere utilizzato dopo il fallimento della terapia dopaminergica precedente. Il fallimento del trattamento dopaminergico è definito come una risposta iniziale inadeguata, una risposta diventata inadeguata con il tempo, l'aggravarsi della malattia o tollerabilità inaccettabile nonostante dosi adeguate. Il trattamento precedente con almeno un medicinale dopaminergico deve aver avuto una durata in generale di 4 settimane. Un periodo più breve può essere accettabile in caso di tollerabilità inaccettabile con la terapia dopaminergica.

La dose deve essere aggiustata in base alla sensibilità individuale del paziente.

Il trattamento con ossicodone/naloxone dei pazienti con sindrome delle gambe senza riposo deve avvenire sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento della sindrome delle gambe senza riposo.

Salvo diversa prescrizione medica, Dolstip deve essere somministrato come segue:

Adulti

La dose iniziale abituale è di 5 mg/2,5 mg di ossicodone cloridrato/naloxone cloridrato, ad intervalli di 12 ore.

La titolazione su base settimanale è raccomandata in caso siano necessarie dosi più elevate. La dose media giornaliera nello studio pilota era di 20 mg/10 mg di ossicodone cloridrato/naloxone cloridrato.

Alcuni pazienti possono trarre beneficio da dosi giornaliere più alte fino a un massimo di 60 mg/30 mg di ossicodone cloridrato/naloxone cloridrato.

Dolstip è assunto ad un determinato dosaggio due volte al giorno secondo un regolare schema terapeutico. Mentre una somministrazione simmetrica (stesso dosaggio mattina e sera) soggetta ad uno schema temporale fisso (ogni 12 ore) è appropriata per la maggior parte dei pazienti, alcuni pazienti, in base alla situazione individuale, possono trarre beneficio da un dosaggio asimmetrico adattato all'andamento del proprio dolore. Generalmente deve essere scelta la dose analgesica efficace più bassa.

Analgesia/sindrome delle gambe senza riposo

Per dosi non praticabili con questa posologia, sono disponibili altre posologie di questo medicinale.

Durata dell'uso

Dolstip non deve essere somministrato per un tempo più lungo di quello assolutamente necessario. Se in base alla natura e alla gravità del dolore si rendesse necessario un trattamento a lungo termine, è richiesto un attento e regolare monitoraggio per stabilire se e in quale misura sia necessario un ulteriore trattamento.

Analgesia

Se il paziente non necessita più di una terapia oppioide, può essere consigliabile diminuire la dose di Dolstip gradualmente (vedere paragrafo 4.4).

Sindrome delle gambe senza riposo

Durante la terapia con ossicodone/naloxone i pazienti dovrebbero essere valutati clinicamente almeno ogni tre mesi. Il trattamento deve essere continuato solo se ossicodone/naloxone è considerato efficace e il beneficio compensa gli effetti indesiderati e i potenziali rischi nei singoli pazienti. Prima di continuare il trattamento della RLS per un periodo superiore a un anno, bisogna considerare un regime di riduzione graduale di ossicodone / naloxone per un periodo di circa una settimana al fine di stabilire se la continuazione del trattamento con ossicodone/naloxone è indicata.

Quando un paziente non necessita più degli oppioidi, si raccomanda di sospendere la terapia tramite una riduzione graduale del dosaggio in un periodo di circa una settimana per ridurre il rischio di una reazione di astinenza (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti anziani

Come per i giovani adulti il dosaggio deve essere aggiustato in base all'intensità del dolore o dei sintomi di RLS e alla sensibilità del singolo paziente.

Pazienti con funzione epatica compromessa

Uno studio clinico nei pazienti con compromissione epatica ha mostrato che le concentrazioni plasmatiche sia di ossicodone che di naloxone, sono elevate. Le concentrazioni di naloxone sono incrementate in modo maggiore rispetto all'ossicodone (vedere paragrafo 5.2). Non è ancora nota la rilevanza clinica di un'esposizione relativamente alta a naloxone nei pazienti con compromissione epatica. Deve essere usata particolare attenzione quando si somministra Dolstip a pazienti con compromissione epatica lieve (vedere paragrafo 4.4). Dolstip è controindicato nei pazienti con compromissione epatica da moderata a grave (vedere paragrafo 4.3).

Pazienti con funzione renale compromessa

Uno studio clinico nei pazienti con compromissione renale ha mostrato che le concentrazioni plasmatiche sia di ossicodone che di naloxone sono elevate (vedere paragrafo 5.2). Le concentrazioni di naloxone sono incrementate in modo maggiore rispetto all'ossicodone. Non è ancora nota la rilevanza clinica di un'esposizione relativamente alta a naloxone nei pazienti con compromissione renale. Deve essere usata particolare attenzione quando si somministra Dolstip a pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Dolstip non è stata stabilita nei bambini al di sotto dei 18 anni. Non esistono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso orale.

Dolstip è assunto al dosaggio stabilito due volte al giorno in accordo ad uno schema temporale fisso.

Le compresse a rilascio prolungato possono essere assunte con o senza cibo.

Dolstip 5mg/2,5 mg

La compressa deve essere inghiottita intera con una quantità sufficiente liquido e non deve essere divisa, spezzata, masticata o frantumata.

Dolstip 10 mg/5 mg

Dolstip 20 mg/10 mg

Dolstip 30 mg/15 mg

Dolstip 40 mg/20 mg

La compressa può essere divisa in dosi uguali. Dolstip deve essere inghiottita con sufficiente liquido, e non deve essere rotta, masticata o frantumata.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Tutte le situazioni in cui gli oppioidi sono controindicati.
- Grave depressione respiratoria con ipossiemia e/o ipercapnia.
- Grave malattia polmonare ostruttiva cronica.
- Cuore polmonare.
- Asma bronchiale grave.

- Ileo paralitico non indotto da oppioidi.
- Compromissione epatica da moderata a grave.

Inoltre per la sindrome delle gambe senza riposo:

- Storia di abuso di oppioidi.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Depressione respiratoria

Il rischio maggiore causato dall'eccesso di oppioidi è la depressione respiratoria. Deve essere usata cautela nel somministrare Dolstip a pazienti anziani o infermi, pazienti con ileo paralitico indotto da oppioidi, pazienti con funzione polmonare gravemente compromessa, pazienti con apnee durante il sonno, mixedema, ipotiroidismo, morbo di Addison (insufficienza corticosurrenale), psicosi tossica, coleditiasi, ipertrofia della prostata, alcolismo, delirium tremens, pancreatite, ipotensione, ipertensione, malattia cardiovascolare preesistente, trauma cranico (a causa del rischio di aumento della pressione intracranica), epilessia o predisposizione alle convulsioni, o pazienti sottoposti a trattamento con inibitori delle MAO.

Si consiglia cautela nel trattamento con ossicodone/naloxone della sindrome delle gambe senza riposo in pazienti affetti anche da sindrome di apnea del sonno a causa del rischio aggiuntivo di depressione respiratoria. Non esistono dati relativi a tale rischio perché i pazienti con sindrome di apnea del sonno sono stati esclusi dagli studi clinici.

Compromissione epatica e renale

Deve inoltre essere usata cautela nel somministrare ossicodone/naloxone a pazienti con lieve compromissione epatica o renale. Un attento monitoraggio medico è particolarmente necessario per pazienti con grave compromissione renale.

Diarrea

La diarrea può essere considerata un possibile effetto del naloxone.

Trattamento a lungo termine

In pazienti sottoposti a trattamento oppioide a lungo termine con alte dosi di oppioidi, il passaggio al trattamento con ossicodone/naloxone può inizialmente provocare sindrome da astinenza. Questi pazienti possono richiedere un'attenzione specifica.

Dolstip non è indicato per il trattamento dei sintomi da astinenza.

Durante la somministrazione a lungo termine, il paziente può sviluppare tolleranza al medicinale e richiedere dosi più elevate per mantenere l'effetto analgesico desiderato. La somministrazione cronica di ossicodone/naloxone può condurre ad una dipendenza fisica. A seguito di brusca interruzione della terapia possono manifestarsi sintomi da astinenza. Se non è più necessario il trattamento con ossicodone/naloxone, può essere consigliabile ridurre gradualmente la dose giornaliera al fine di evitare la sindrome da astinenza (vedere paragrafo 4.2).

Non vi è alcuna esperienza clinica con ossicodone/naloxone nel trattamento a lungo termine oltre 1 anno di RLS (vedere paragrafo 4.2).

Dipendenza psicologica

Esiste la possibilità di sviluppare dipendenza psicologica agli analgesici oppioidi, incluso ossicodone/naloxone. Ossicodone/naloxone deve essere usato con particolare attenzione nei pazienti con storia d'abuso di alcol e droga. L'ossicodone da solo ha un profilo d'abuso simile a quello degli altri potenti agonisti oppioidi.

Dolstip 5mg/2,5 mg

Al fine di non compromettere la caratteristica di rilascio prolungato delle compresse a rilascio prolungato, le compresse non devono essere rotte, masticate o frantumate. Ingerire le compresse a rilascio prolungato rompendole, masticandole o frantumandole comporta un più veloce rilascio dei principi attivi e l'assorbimento di una possibile dose fatale di ossicodone (vedere paragrafo 4.9).

Dolstip 10 mg/5 mg

Dolstip 20 mg/10 mg

Dolstip 30 mg/15 mg

Dolstip 40 mg/20 mg

Al fine di non compromettere la caratteristica di rilascio prolungato delle compresse a rilascio prolungato, le compresse non devono essere rotte, masticate o frantumate. Ingerire le compresse a rilascio prolungato rompendole, masticandole o frantumandole comporta un più veloce rilascio dei principi attivi e l'assorbimento di una possibile dose fatale di ossicodone (vedere paragrafo 4.9).

I pazienti che hanno manifestato sonnolenza e/o un episodio di sonno improvviso devono astenersi dal guidare o dall'utilizzo di macchinari. Inoltre, può essere presa in considerazione una riduzione della dose o l'interruzione della terapia. A causa dei possibili effetti additivi, occorre raccomandare ai pazienti di fare attenzione quando assumono altri farmaci sedativi in combinazione con ossicodone/naloxone (vedere paragrafi 4.5 e 4.7).

Alcol

L'uso concomitante di alcool e Dolstip potrebbe aumentare gli effetti indesiderati di Dolstip; l'uso concomitante deve essere evitato.

Popolazione pediatrica

Non sono stati condotti studi sulla sicurezza ed efficacia di Dolstip nei bambini e adolescenti sotto i 18 anni di età. Per questo motivo non è raccomandato l'uso nei bambini ed adolescenti sotto i 18 anni di età.

Cancro

Non esiste esperienza clinica nei pazienti con cancro associato a carcinomatosi peritoneale o sindrome subocclusiva negli stadi avanzati dei tumori dell'apparato digerente e pelvico. Perciò l'uso di Dolstip non è raccomandato in questi soggetti.

Operazioni chirurgiche

Dolstip non è raccomandato per uso preoperatorio o entro le 12/24 ore post operatorie. Sulla base del tipo e della misura dell'intervento, della procedura anestetica selezionata, di altro co-medicamento e della condizione individuale del paziente, il tempo esatto per l'inizio di un trattamento post operatorio con ossicodone/naloxone dipende dall'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio per ogni singolo paziente.

Abuso

E' fortemente scoraggiato ogni abuso di Dolstip da parte di tossicodipendenti.

L'abuso per via parenterale, intranasale o orale da parte di individui dipendenti da agonisti oppioidi, come l'eroina, la morfina o il metadone, produce marcati sintomi da astinenza –a causa delle caratteristiche del naloxone di antagonista del recettore oppioide – o intensifica i sintomi da astinenza già presenti (vedere paragrafo 4.9).

Iniezioni per via parenterale per uso illecito dei componenti della compressa a rilascio prolungato (specialmente talco) possono provocare necrosi locale del tessuto e granulomi polmonari o possono portare ad altri effetti indesiderati gravi e potenzialmente fatali.

Doping

L'uso di questo medicinale può produrre risultati positivi nei controlli antidoping. L'uso di Dolstip come agente dopante può diventare pericoloso per la salute.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Le sostanze che hanno un effetto depressivo sul SNC (per es. altri oppioidi, sedativi, ipnotici, antidepressivi, fenotiazine, neurolettici, antistaminici e antiemetici) possono accentuare l'effetto depressivo sul SNC (es: depressione respiratoria) di ossicodone/naloxone.

L'alcool può aumentare gli effetti farmacodinamici di Dolstip; l'uso concomitante deve essere evitato.

Sono state osservate variazioni clinicamente rilevanti dell'International Normalized Ratio (INR o tempo di Quick) in entrambe le direzioni quando ossicodone e gli anticoagulanti cumarinici sono assunti contemporaneamente.

L'ossicodone è metabolizzato principalmente attraverso le vie citocromiali CYP3A4 e CYP2D6 (vedere paragrafo 5.2). L'attività di queste vie metaboliche può essere inibita o indotta dalla contemporanea somministrazione di altri farmaci o da elementi della dieta. Il dosaggio di Dolstip deve essere modificato di conseguenza.

Gli inibitori di CYP3A4, come gli antibiotici della classe dei macrolidi (per es. claritromicina, eritromicina, telitromicina), gli antifungini azolici (per es. ketoconazolo, voriconazolo, itraconazolo, posaconazolo), gli inibitori delle proteasi (per es. ritonavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir), la cimetidina e il succo di pompelmo possono causare una diminuita clearance di ossicodone da cui può derivare una sua aumentata concentrazione plasmatica. Potrebbe essere quindi necessaria una riduzione della dose di Dolstip e una conseguente rititolazione.

Gli induttori di CYP3A4, come la rifampicina, la carbamazepina, la fenitoina e l'erba di San Giovanni possono aumentare il metabolismo e la clearance di ossicodone, da cui può risultare una sua diminuita concentrazione plasmatica. Si consiglia di usare cautela poiché potrebbe essere necessaria una nuova titolazione per ottenere un livello adeguato nel controllo del dolore.

Teoricamente, i medicinali che inibiscono l'attività di CYP2D6, come la paroxetina, la fluoxetina, e la chinidina possono provocare una diminuzione della clearance di ossicodone che può portare ad una sua aumentata concentrazione plasmatica. La somministrazione concomitante di inibitori di CYP2D6 non ha effetto significativo sull'eliminazione di ossicodone e non ha influenza sui suoi effetti farmacodinamici.

Studi *in vitro* sul metabolismo indicano che non sono previste interazioni clinicamente rilevanti tra ossicodone e naloxone. A concentrazioni terapeutiche, è minimo il rischio di interazioni clinicamente rilevanti tra paracetamolo, acido acetilsalicilico o naltrexone e l'associazione di ossicodone e naloxone.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati sull'uso di ossicodone/naloxone nelle donne in gravidanza e durante il parto. I limitati dati nell'essere umano sull'uso di ossicodone durante la gravidanza non rivelano un aumentato rischio di anomalie congenite. Per il naloxone sono disponibili dati clinici insufficienti sull'esposizione in gravidanza. Tuttavia, l'esposizione sistemica delle donne al naloxone dopo l'uso di ossicodone/naloxone è relativamente bassa (vedere paragrafo 5.2).

Sia naloxone che ossicodone penetrano nella placenta. Non sono stati condotti studi sugli animali con ossicodone e naloxone in associazione (vedere paragrafo 5.3). Gli studi sugli animali con ossicodone o naloxone somministrati singolarmente non hanno rilevato alcun effetto teratogeno o embriotossico.

La somministrazione di ossicodone per un lungo periodo durante la gravidanza può portare sintomi di astinenza nel neonato. Se somministrato durante il parto, ossicodone può provocare depressione respiratoria nel neonato.

Dolstip deve essere usato durante la gravidanza solo se i benefici superano i possibili rischi del nascituro o neonato.

Allattamento

L'ossicodone passa nel latte materno. E' stato misurato un rapporto di concentrazione latte - plasma di 3,4:1 e pertanto sono ipotizzabili effetti dell'ossicodone nel lattante. Non è noto se anche il naloxone penetri nel latte materno. Comunque dopo l'assunzione di Dolstip i livelli sistemici di naloxone sono molto bassi (vedere paragrafo 5.2).

Non può essere escluso un rischio per il lattante, in particolare dopo l'assunzione di dosi multiple di Dolstip da parte della madre che allatta.

L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con Dolstip.

Fertilità

Non ci sono dati inerenti alla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

L'ossicodone/naloxone altera moderatamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Ciò è particolarmente probabile all'inizio del trattamento con Dolstip, dopo un aumento del dosaggio o "rotazione" del farmaco e se Dolstip è in combinazione con altri agenti depressivi del SNC. I pazienti che si sono stabilizzati con uno specifico dosaggio non richiedono necessariamente misure limitative. Pertanto è necessario che i pazienti consultino il medico per verificare se possono guidare veicoli o usare macchinari.

I pazienti in trattamento con Dolstip che presentano sonnolenza e/o episodi improvvisi di sonno devono essere informati di astenersi dalla guida o dall'intraprendere attività in cui un'alterazione della vigilanza possa mettere sé stessi o gli altri a rischio di lesioni gravi o morte (per esempio l'uso di macchinari) fino a quando tali episodi ricorrenti e la sonnolenza siano scomparsi (vedere anche paragrafi 4.4 e 4.5).

4.8 Effetti indesiderati

Le seguenti frequenze sono la base per valutare gli effetti indesiderati:

Molto comune	$\geq 1/10$
Comune	da $\geq 1/100$ a $< 1/10$
Non comune	da $\geq 1/1,000$ a $< 1/100$
Raro	da $\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$
Molto raro	$< 1/10,000$
Non nota	La frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Effetti indesiderati nel trattamento del dolore

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Comune	Non comune	Raro	Non nota
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Diminuzione dell'appetito fino a perdita dell'appetito			
Disturbi psichiatrici	Insonnia	Irrequietezza Alterazioni del pensiero Ansia Confusione Depressione Nervosismo		Euforia Allucinazioni Incubi
Patologie del sistema nervoso	Capogiro Emicrania Sonnolenza	Convulsioni ¹ Disturbi dell'attenzione Disordini del linguaggio Sincope Tremori		Parestesia di Stato di sedazione
Patologie dell'occhio		Problemi nella vista		
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Vertigini			
Patologie cardiache		Angina pectoris ² Palpitazioni	Tachicardia	

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Comune	Non comune	Raro	Non nota
Patologie vascolari	Vampate di calore	Diminuzione della pressione sanguigna Aumento della pressione sanguigna		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dispnea Rinorrea Tosse	Sbadiglio	Depressione respiratoria
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale Costipazione Diarrea Bocca secca Dispepsia Vomito Nausea Flatulenza	Distensione addominale	Patologie dentali	Eruttazione
Patologie epatobiliari		Aumento degli enzimi epatici Colica biliare		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Prurito Reazioni della pelle Iperidrosi			
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Crampi muscolari Spasmi muscolari Mialgia		
Patologie renali e urinarie		Urgenza nella minzione		Ritenzione urinaria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella				Disfunzione erettile
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia Affaticamento	Sindrome da astinenza da droghe Dolore al petto Brividi Malessere Dolore Edema periferico		
Esami diagnostici		Calo ponderale	Aumento ponderale	

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Comune	Non comune	Raro	Non nota
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura		Lesioni incidenti per		

¹ particolarmente in persone con epilessia o soggette a convulsioni

² particolarmente in pazienti con una storia clinica di malattia coronarica

Per la sostanza attiva ossicodone cloridrato sono noti i seguenti ulteriori effetti indesiderati:

A causa delle sue proprietà farmacologiche, ossicodone cloridrato può causare depressione respiratoria, miosi, broncospasmo, spasmi della muscolatura liscia, nonché sopprimere il riflesso della tosse.

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Comune	Non comune	Raro	Non nota
Infezioni ed infestazioni			Herpes simplex	
Disturbi del sistema immunitario				Reazioni anafilattiche
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Disidratazione	Aumento dell'appetito	
Disturbi psichiatrici	Sbalzi di umore e cambiamenti della personalità Diminuzione dell'attività iperattività psicomotoria	Agitazione Disturbi della percezione (ad esempio derealizzazione e) Riduzione della libido Tossicodipendenza		
Patologie del sistema nervoso		Difficoltà di concentrazione e Emicrania Disgeusia Ipertonia Contrazioni muscolari involontarie Ipoestesia Coordinamento anormale		

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Comune	Non comune	Raro	Non nota
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Alterazioni dell'udito		
Patologie vascolari		Vasodilatazione		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Disfonia		
Patologie gastrointestinali	Singhiozzo	Disfagia Ileo Ulcerazioni della bocca Stomatite	Melena Sanguinamento gengivale	
Patologie epatobiliari				Colestasi
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Cute secca	Orticaria	
Patologie renali e urinarie	Disuria			
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella				Amenorrea
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Edema Sete Tolleranza al medicinale		

Effetti indesiderati nel trattamento della sindrome delle gambe senza riposo

Il seguente elenco riflette le reazioni avverse osservate con ossicodone/naloxone in uno studio clinico di 12 settimane, randomizzato, controllato con placebo per un totale di 150 pazienti trattati con ossicodone/naloxone e 154 pazienti trattati con placebo con dosaggi giornalieri tra 10 mg/5 mg e 80 mg/40 mg di ossicodone cloridrato/naloxone cloridrato. Gli effetti indesiderati associati ad ossicodone/naloxone nel trattamento del dolore e non osservati negli studi su popolazione RLS sono stati aggiunti con la frequenza non nota.

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota
Disturbi del sistema immunitario				Ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Diminuzione dell'appetito fino a perdita di appetito		
Disturbi psichiatrici		Insonnia Depressione	Diminuzione della libido Attacchi di sonno	Alterazioni del pensiero Ansia Confusione Nervosismo Irrequietezza Euforia Allucinazione Incubi
Patologie del sistema nervoso	Mal di testa Sonnolenza	Vertigini Disturbo dell'attenzione e Tremore Parestesia	Disgeusia	Convulsioni ¹
Patologie dell'occhio		Compromissione della visione		
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Vertigini		
Patologie cardiache				Angina pectoris ² Palpitazioni Tachicardia
Patologie vascolari	Vampate di calore Diminuzione della pressione sanguigna Aumento della pressione sanguigna			
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Dispnea	Tosse Rinorrea Depressione respiratoria Sbadiglio

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota
Patologie gastrointestinali	Costipazione Nausea	Dolore addominale Bocca secca Vomito	Flatulenza	Distensione addominale Diarrea Dispepsia Eruttazione Disturbi ai denti
Patologie epatobiliari		Aumento degli enzimi epatici ³		Colica biliare
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Iperidrosi	Prurito Reazioni cutanee		
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo				Spasmi muscolari Contrazioni muscolari Mialgia
Patologie renali e urinarie				Urgenza della minzione Ritenzione urinaria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Disfunzione erettile	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Affaticamento	Dolore al petto Brividi Sete Dolore	Sindrome da astinenza da droghe Edema periferico	Malessere
Esami diagnostici				Diminuzione di peso Aumento di peso
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura				Lesioni da incidenti

¹ particolarmente in persone con epilessia o soggette a convulsioni

² particolarmente in pazienti con una storia clinica di malattia coronarica

³ aumento della *alanina aminotransferasi*, aumento della *gamma-glutamyl transferasi*

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta al sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi di intossicazione

A seconda della storia del paziente, un sovradosaggio di ossicodone/naloxone può manifestarsi con sintomi indotti sia da ossicodone (agonista dei recettori oppioidi) che da naloxone (antagonista dei recettori oppioidi).

Sintomi di un sovradosaggio da ossicodone includono miosi, depressione respiratoria, sonnolenza che progredisce fino a stupore, flaccidità muscoloscheletrica, bradicardia come pure ipotensione. Nei casi più gravi possono verificarsi coma, edema polmonare non cardiogeno e insufficienza circolatoria che possono portare ad un esito fatale.

Sono improbabili sintomi di sovradosaggio da solo naloxone.

Trattamento del sovradosaggio

Sintomi da astinenza dovuti a sovradosaggio di naloxone devono essere trattati sintomaticamente in un ambiente strettamente controllato.

Sintomi clinici che suggeriscano un sovradosaggio di ossicodone devono essere trattati con la somministrazione di antagonisti oppioidi (es: naloxone cloridrato 0,4 - 2 mg per via endovenosa). La somministrazione deve essere ripetuta ad intervalli di 2 - 3 minuti, come clinicamente richiesto.

E' inoltre possibile applicare una infusione di 2 mg di naloxone cloridrato in 500 ml di soluzione di cloruro di sodio allo 0.9% o destrosio al 5% (0,004 mg/ml di naloxone). L'infusione deve essere somministrata ad una velocità corrispondente per dosaggio alle dosi precedentemente somministrate in bolo e in base alla risposta del paziente.

Deve essere presa in considerazione la lavanda gastrica.

Misure di supporto (ventilazione artificiale, ossigeno, vasopressori e infusione di fluidi) devono essere impiegate, se necessario, per gestire lo shock circolatorio che accompagna un sovradosaggio. L'arresto cardiaco o le aritmie possono richiedere il massaggio cardiaco o la defibrillazione.

Se necessario deve essere praticata la ventilazione artificiale. Devono essere preservati l'equilibrio idroelettrolitico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Analgesici; Oppioidi; Alcaloidi naturali dell'oppio -
Codice ATC: N02AA55

Meccanismo d'azione

Ossicodone e naloxone hanno un'affinità per i recettori oppioidi kappa, mu e delta del cervello, midollo spinale ed organi periferici (per esempio l'intestino).

Ossicodone agisce come un agonista del recettore oppioide legandosi ai recettori oppioidi endogeni del SNC. Al contrario, naloxone è un antagonista puro che agisce su tutti i tipi di recettori oppioidi.

Effetti farmacodinamici

A causa del marcato metabolismo di primo passaggio, la biodisponibilità di naloxone con la somministrazione orale è < 3%, quindi un effetto sistemico clinicamente rilevante è improbabile. A causa dell'antagonismo competitivo locale del naloxone sull'effetto dell'ossicodone sul recettore oppioide del tratto intestinale, il naloxone riduce i disturbi della funzione intestinale tipici di un trattamento con oppioidi.

Efficacia e sicurezza clinica

Gli oppioidi possono influenzare gli assi ipotalamo-ipofisi-surrene e delle gonadi. Tra i cambiamenti osservati ci sono un aumento della prolattina nel siero e una riduzione del livello di cortisolo e testosterone nel plasma. Sintomi clinici possono verificarsi a causa di questi cambiamenti ormonali.

Studi preclinici mostrano diversi effetti degli oppioidi naturali sui componenti del sistema immunitario. Non è nota la rilevanza clinica di questi risultati. Non è noto se ossicodone, oppioide semisintetico, abbia gli stessi effetti degli oppioidi naturali sul sistema immunitario.

Analgesia

In uno studio di 12 settimane, in doppio cieco con gruppo parallelo condotto su 322 pazienti con stipsi indotta da oppioidi, i pazienti che sono stati trattati con ossicodone cloridrato/ naloxone cloridrato nell'ultima settimana di trattamento hanno avuto in media un extra movimento intestinale spontaneo (senza lassativi), rispetto ai pazienti che hanno continuato ad usare dosaggi comparabili di ossicodone cloridrato compresse a rilascio prolungato ($p < 0,0001$). L'uso di lassativi nelle prime 4 settimane è stato significativamente inferiore nel gruppo trattato con ossicodone/naloxone rispetto a quello in monoterapia con ossicodone (31% versus 55%, rispettivamente, $p < 0,0001$). Risultati simili sono stati osservati in uno studio su 265 pazienti non malati di cancro confrontando dosi giornaliere di ossicodone cloridrato/naloxone cloridrato di 60 mg/30 mg sino a 80 mg/40 mg, con ossicodone cloridrato in monoterapia allo stesso dosaggio.

Sindrome delle gambe senza riposo

In uno studio di efficacia di 12 settimane, in doppio cieco, 150 pazienti con sindrome delle gambe senza riposo idiopatica da grave a molto grave sono stati trattati alla randomizzazione con ossicodone cloridrato/naloxone cloridrato. La sindrome grave è definita come punteggio IRLS tra 21 e 30, e molto grave come punteggio tra 31 e 40. I pazienti hanno mostrato un miglioramento clinicamente rilevante e statisticamente significativo del punteggio IRLS medio rispetto al placebo durante l'intero periodo di trattamento con una diminuzione media del punteggio IRLS di 5,9 punti rispetto al placebo alla dodicesima settimana (assumendo un effetto simile a quello del placebo per i pazienti che hanno interrotto lo studio, questo rappresenta un approccio molto conservativo). L'insorgenza di efficacia è stata dimostrata già a partire dalla prima settimana di trattamento. Risultati simili sono stati mostrati per il miglioramento della gravità dei sintomi di RLS (come misurato dalla scala di valutazione RLS-6), in qualità di vita come misurato dal questionario QoL-RLS, in qualità del sonno (misurata dalla scala del sonno MOS), e per la percentuale di punteggio IRLS rimosso. Nessun soggetto ha registrato, nel corso dello studio, un caso confermato di aggravamento.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Ossicodone cloridrato

Assorbimento

Ossicodone ha un'alta biodisponibilità assoluta fino al 87% in seguito a somministrazione orale.

Distribuzione

Una volta assorbito, ossicodone è distribuito in tutto l'organismo. Circa il 45% è legato alle proteine plasmatiche. Ossicodone attraversa la placenta e può essere rilevato nel latte materno.

Biotrasformazione

Ossicodone viene metabolizzato nell'intestino e nel fegato a norossicodone e ossimorfone e a vari glucuronidi coniugati. Norossicodone, ossimorfone e norossimorfonesono prodotti attraverso il sistema del citocromo P450. La chinidina riduce la produzione di ossimorfone nell'uomo senza influenzare sostanzialmente la farmacodinamica di ossicodone. Il contributo dei metaboliti sull'effetto farmacodinamico complessivo è insignificante.

Eliminazione

Ossicodone e suoi metaboliti vengono eliminati sia nelle urine che nelle feci.

Naloxone cloridrato

Assorbimento

In seguito a somministrazione orale, naloxone ha una disponibilità sistemica molto bassa di <3%.

Distribuzione

Naloxone attraversa la barriera della placenta. Non è noto, se il naloxone passi anche nel latte materno.

Biotrasformazione ed eliminazione

Dopo la somministrazione per via parenterale, l'emivita plasmatica è di circa un'ora. La durata d'azione dipende dalla dose e via di somministrazione, l'iniezione intramuscolare produce un effetto più prolungato rispetto a dosi somministrate per via endovenosa. E' metabolizzato nel fegato ed escreto nelle urine. I metaboliti principali sono naloxone glucuronide, 6 β -naloxolo e il suo glucuronide.

Combinazione di ossicodone cloridrato/naloxone cloridrato (Dolstip)

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

Le caratteristiche farmacocinetiche dell'ossicodone di Dolstip sono equivalenti a quelle delle compresse a rilascio prolungato di ossicodone cloridrato somministrate in combinazione con le compresse a rilascio prolungato di naloxone cloridrato.

Tutti i dosaggi di Dolstip sono intercambiabili.

Dopo la somministrazione orale di ossicodone cloridrato/naloxone cloridrato nella massima dose a soggetti sani, le concentrazioni plasmatiche di naloxone sono così basse che non è possibile effettuare una analisi farmacocinetica valida. Per condurre un'analisi farmacocinetica, viene utilizzato come marker surrogato il

naloxone-3-glucuronide, fino a quando la sua concentrazione plasmatica è sufficientemente elevata per essere misurata.

Nel complesso, dopo l'ingestione di un pasto ad alto contenuto di grassi, la biodisponibilità e la concentrazione plasmatica massima (C_{max}) di ossicodone sono aumentate di una media rispettivamente del 16% e del 30% rispetto alla somministrazione a digiuno. Questo è stato definito come clinicamente non rilevante, quindi le compresse a rilascio prolungato di Dolstip possono essere assunte con o senza cibo (vedere paragrafo 4.2).

Alla luce dei risultati di studi *in vitro* sul metabolismo del farmaco, interazioni clinicamente rilevanti riguardanti Dolstip sembrano improbabili.

Pazienti anziani

Ossicodone

Per AUC_T di ossicodone, in media, c'è stato un aumento al 118% (IC 90%: 103, 135), per gli anziani rispetto ai volontari più giovani. Per la C_{max} di ossicodone, in media, c'è stato un aumento fino al 114% (IC 90%: 102, 127). Per C_{min} di ossicodone, in media, c'è stato un aumento fino al 128% (IC 90%: 107, 152).

Naloxone

Per AUC_T di naloxone, in media, c'è stato un aumento al 182% (IC 90%: 123, 270) per gli anziani rispetto ai volontari più giovani. Per la C_{max} di naloxone, in media, c'è stato un aumento al 173% (IC 90%: 107, 280). Per C_{min} di naloxone, in media, c'è stato un aumento al 317% (IC 90%: 142, 708).

Naloxone-3-glucuronide

Per AUC_T di naloxone-3-glucuronide, in media, c'è stato un aumento al 128% (IC 90%: 113, 147), per gli anziani rispetto ai volontari più giovani. Per la C_{max} di naloxone-3-glucuronide, in media, c'è stato un aumento al 127% (IC 90%: 112, 144). Per C_{min} di naloxone-3-glucuronide, in media, c'è stato un aumento al 125% (IC 90%: 105, 148).

Pazienti con compromissione della funzionalità epatica

Ossicodone:

Per AUC_{INF} di ossicodone, in media, c'è stato un aumento al 143% (IC 90%: 111, 184), 319% (IC 90%: 248, 411) e 310% (IC 90%: 241, 398) nei soggetti con compromissione epatica rispettivamente lieve, moderata e grave, rispetto ai volontari sani. Per la C_{max} di ossicodone, in media, c'è stato un aumento al 120% (IC 90%: 99, 144), al 201% (IC 90%: 166, 242) e al 191% (IC 90%: 158, 231) nei soggetti con compromissione epatica rispettivamente lieve, moderata e grave, rispetto ai volontari sani. Per $t_{1/2Z}$ di ossicodone, in media, c'è stato un aumento al 108% (IC 90%: 70, 146), 176% (IC 90%: 138, 215) e 183% (IC 90%: 145, 221) nei soggetti con compromissione epatica rispettivamente lieve, moderata e grave, rispetto ai volontari sani.

Naloxone

Per AUC_t di naloxone, in media, c'è stato un aumento al 411% (IC 90%: 152, 1112), 11518% (IC 90%: 4259, 31149) e 10666% (IC 90%: 3944, 28847) nei soggetti con compromissione epatica rispettivamente lieve, moderata e grave, rispetto ai volontari sani. Per la C_{max} di naloxone, in media, c'è stato un aumento al 193% (IC 90%: 115, 324), 5292% (90% CI: 3148, 8896) e 5252% (90% CI: 3124, 8830) nei soggetti con compromissione epatica rispettivamente lieve, moderata e grave, rispetto ai volontari sani. A causa di una quantità insufficiente di dati disponibili, il $t_{1/2Z}$ e il corrispondente AUC_{INF} di naloxone non sono stati

calcolati. I confronti sulla biodisponibilità di naloxone sono pertanto basati sui valori AUC_t .

Naloxone-3-glucuronide

Per AUC_{INF} di naloxone-3-glucuronide, in media, c'è stato un aumento al 157% (IC 90%: 89, 279), 128% (IC 90%: 72, 227) e 125% (IC 90%: 71, 222) nei soggetti con compromissione epatica rispettivamente lieve, moderata e grave, rispetto ai volontari sani. Per la C_{max} di naloxone-3-glucuronide, in media, c'è stato un aumento al 141% (IC 90%: 100, 197), 118% (IC 90%: 84, 166) e un calo al 98% (IC 90%: 70, 137) nei soggetti con compromissione epatica rispettivamente lieve, moderata e grave, rispetto ai volontari sani. Per $t_{1/2Z}$ di naloxone-3-glucuronide, in media, c'è stato un aumento a 117% (IC 90%: 72, 161), un calo al 77% (IC 90%: 32, 121) e un calo al 94% (IC 90%: 49, 139) nei soggetti con compromissione epatica rispettivamente lieve, moderata e grave, rispetto ai volontari sani.

Pazienti con compromissione della funzionalità renale

Ossicodone

Per AUC_{INF} di ossicodone, in media, c'è stato un aumento al 153% (IC 90%: 130, 182), 166% (IC 90%: 140, 196) e 224% (IC 90%: 190, 266) nei soggetti con compromissione renale rispettivamente lieve, moderata e grave, rispetto ai volontari sani. Per la C_{max} di ossicodone, in media, c'è stato un aumento al 110% (IC 90%: 94, 129), 135% (IC 90%: 115, 159) e 167% (IC 90%: 142, 196) nei soggetti con compromissione renale rispettivamente lieve, moderata e grave, rispetto ai volontari sani. Per $t_{1/2Z}$ di ossicodone, in media, c'è stato un aumento a 149%, 123% e 142% nei soggetti con compromissione renale rispettivamente lieve, moderata e grave, rispetto ai volontari sani.

Naloxone

Per AUC_t di naloxone, in media, c'è stato un aumento al 2850% (IC 90%: 369, 22042), 3910% (IC 90%: 506, 30243) e 7612% (IC 90%: 984, 58871), nei soggetti con compromissione renale rispettivamente lieve, moderata e grave, rispetto ai volontari sani. Per la C_{max} di naloxone, in media, c'è stato un aumento al 1076% (90% CI: 154, 7502), 858% (IC 90%: 123, 5981) e 1675% (IC 90%: 240, 11676), nei soggetti con compromissione renale rispettivamente lieve, moderata e grave, rispetto ai volontari sani. A causa di una quantità insufficiente di dati disponibili, i valori $t_{1/2Z}$ e il corrispondente valore AUC_{INF} di naloxone non sono stati calcolati. I confronti della biodisponibilità del naloxone sono pertanto basati sui valori di AUC_t . I rapporti possono essere stati influenzati dall'impossibilità di caratterizzare pienamente i profili di naloxone nel plasma di soggetti sani.

Naloxone-3-glucuronide

Per AUC_{INF} di naloxone-3-glucuronide, in media, c'è stato un aumento al 220% (IC 90%: 148, 327), 370% (IC 90%: 249, 550) e 525% (IC 90%: 354, 781) nei soggetti con compromissione renale rispettivamente lieve, moderata e grave, rispetto ai soggetti sani. Per la C_{max} di naloxone-3-glucuronide, in media, c'è stato un aumento al 148% (IC 90%: 110, 197), 202% (IC 90%: 151, 271) e 239% (IC 90%: 179, 320) nei soggetti con compromissione renale rispettivamente lieve, moderata e grave, rispetto ai soggetti sani. Per il valore $t_{1/2Z}$ di naloxone-3-glucuronide, in media, non c'è stato alcun cambiamento significativo tra i soggetti con compromissione renale e quelli sani.

Abuso

Per evitare danni alla proprietà di rilascio prolungato delle compresse, le compresse di Dolstip non devono essere rotte, frantumate o masticate in quanto questo porta ad un rapido rilascio dei principi attivi. Inoltre naloxone, se

somministrato per via intranasale, ha una velocità di eliminazione più lenta. Entrambe le proprietà indicano che l'abuso di Dolstip non avrà l'effetto desiderato. Nei ratti dipendenti da ossicodone, la somministrazione endovenosa di ossicodone cloridrato /naloxone cloridrato in un rapporto di 2:1 ha prodotto sintomi di astinenza.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non ci sono dati relativi a studi sulla tossicità riproduttiva della combinazione di ossicodone e naloxone. Studi sui singoli componenti hanno mostrato che ossicodone non ha avuto effetti sulla fertilità e sullo sviluppo embrionale precoce nei ratti maschi e femmine a dosi fino a 8 mg/ kg di peso corporeo e non ha provocato malformazioni nei ratti a dosi fino a 8 mg / kg e nei conigli a dosi di 125 mg / kg per peso corporeo. Tuttavia, nei conigli, quando sono stati utilizzati singoli feti ai fini della valutazione statistica, è stato osservato un aumento di anomalie nello sviluppo dose-correlato (aumento dell'incidenza di 27 vertebre pre-sacrali e di costole soprannumerarie). Quando questi parametri sono stati statisticamente valutati utilizzando cucciolate, solo l'incidenza delle 27 vertebre pre-sacrali è risultata aumentata e solo nel gruppo trattato con 125 mg/kg, un livello di dose che ha prodotto gravi effetti farmacotossici negli animali gravidi. In uno studio sullo sviluppo pre e post- natale nei ratti, con dosi 6 mg/kg/die i pesi corporei F1 sono risultati inferiori se paragonati al peso corporeo del gruppo di controllo con dosi che hanno ridotto il peso materno e l'assunzione di cibo (NOAEL 2 mg/kg di peso corporeo). Non sono stati rilevati effetti né sui parametri di sviluppo fisico, riflessologico e sensoriale né sugli indici di comportamento e riproduttivi. Gli studi standard sulla tossicità riproduttiva con naloxone per via orale mostrano che ad alte dosi orali naloxone non è risultato teratogenico e /o embrio-fetotossico e non influisce sullo sviluppo pre/post- natale. A dosi molto elevate (800 mg/kg/die) il naloxone ha causato un'aumentata mortalità dei cuccioli nell'immediato periodo postparto a dosaggi che hanno prodotto una significativa tossicità nei ratti madre (es: perdita del peso corporeo, convulsioni). Tuttavia, nei cuccioli sopravvissuti, non sono stati osservati effetti sullo sviluppo o sul comportamento.

Non sono stati effettuati studi di carcinogenicità a lungo termine con ossicodone/naloxone in combinazione o con ossicodone come singolo componente. E' stato condotto uno studio di carcinogenicità orale nei ratti della durata di 24 mesi con naloxone a dosi fino a 100 mg/kg/die. I risultati indicano che naloxone non è carcinogenico in queste condizioni.

Ossicodone e naloxone come entità singole mostrano un potenziale clastogenico nei test *in vitro*. Effetti simili non sono stati osservati, tuttavia, nei test *in vivo*, anche se a dosi tossiche. I risultati indicano che il rischio mutageno di ossicodone/naloxone sull'uomo alle concentrazioni terapeutiche può essere escluso con sufficiente certezza.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Dolstip 5 mg/2,5 mg compresse a rilascio prolungato:

Nucleo della compressa

Acetato di polivinile

Povidone

Sodio laurilsolfato
Silice colloidale anidra
Cellulosa microcristallina
Stearato di magnesio
Rivestimento della compressa
Alcol polivinilico
Biossido di titanio (E171)
Macrogol 3350
Talco

Dolstip 10 mg/5 mg compresse a rilascio prolungato:

Nucleo della compressa

Acetato di polivinile
Povidone
Sodio laurilsolfato
Silice colloidale anidra
Cellulosa microcristallina
Stearato di magnesio
Rivestimento della compressa
Alcol polivinilico
Biossido di titanio (E171)
Macrogol 3350
Talco
Ossido di ferro rosso (E172)

Dolstip 20 mg/10 mg compresse a rilascio prolungato:

Nucleo della compressa

Acetato di polivinile
Povidone
Sodio laurilsolfato
Silice colloidale anidra
Cellulosa microcristallina
Stearato di magnesio
Rivestimento della compressa
Alcol polivinilico
Biossido di titanio (E171)
Macrogol 3350
Talco

Dolstip 30 mg/15 mg compresse a rilascio prolungato:

Nucleo della compressa

Acetato di polivinile
Povidone
Sodio laurilsolfato
Silice colloidale anidra
Cellulosa microcristallina
Stearato di magnesio
Rivestimento della compressa
Alcol polivinilico
Biossido di titanio (E171)
Macrogol 3350
Talco
Ossido di ferro giallo (E 172)

Dolstip 40 mg/20 mg compresse a rilascio prolungato:

Nucleo della compressa

Acetato di polivinile
Povidone
Sodio laurilsolfato
Silice colloidale anidra
Cellulosa microcristallina
Stearato di magnesio
Rivestimento della compressa
Alcol polivinilico
Biossido di titanio (E171)
Macrogol 3350
Talco
Ossido di ferro rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Blister: 2 anni

Flacone: 2 anni

Periodo di validità dopo prima apertura: 3 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Blister:

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C

Flacone:

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister perforati a dose singola in alluminio/PVC/PE/PVDC a prova di bambino "con apertura a spinta".

Blister perforati a dose singola in alluminio/PVC/PE/PVDC a prova di bambino "con apertura sollevabile".

Flacone:

Flaconi in HDPE con tappo a vite in PP con chiusura a prova di bambino, anti manomissione

Dimensione delle confezioni:

10x1 (confezione ospedaliera), 14x1, 20x1, 28x1, 30x1, 50x1, 56x1, 60x1 e 100x1 compresse a rilascio prolungato.

Flacone: 50 e 100 compresse a rilascio prolungato.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz S.p.A.
L.go U. Boccioni, 1
21040 Origgio (VA)
Italia

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 044164010 - "5 MG/2,5 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 10 X 1
COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC/PE/PVDC CONFEZIONE OSPEDALIERA
AIC n. 044164022 - "5 MG/2,5 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 14 X 1
COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC/PE/PVDC
AIC n. 044164034 - "5 MG/2,5 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 20 X 1
COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC/PE/PVDC
AIC n. 044164046 - "5 MG/2,5 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 28 X 1
COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC/PE/PVDC
AIC n. 044164059 - "5 MG/2,5 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 30 X 1
COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC/PE/PVDC
AIC n. 044164061 - "5 MG/2,5 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 50 X 1
COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC/PE/PVDC
AIC n. 044164073 - "5 MG/2,5 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 56 X 1
COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC/PE/PVDC
AIC n. 044164085 - "5 MG/2,5 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 60 X 1
COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC/PE/PVDC
AIC n. 044164097 - "5 MG/2,5 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 100 X 1
COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC/PE/PVDC
AIC n. 044164109 - "10 MG/5 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 10 X 1
COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC/PE/PVDC CONFEZIONE OSPEDALIERA
AIC n. 044164111 - "10 MG/5 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 14 X 1
COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC/PE/PVDC
AIC n. 044164123 - "10 MG/5 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 20 X 1
COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC/PE/PVDC
AIC n. 044164135 - "10 MG/5 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 28 X 1
COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC/PE/PVDC
AIC n. 044164147 - "10 MG/5 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 30 X 1
COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC/PE/PVDC
AIC n. 044164150 - "10 MG/5 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 50 X 1
COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC/PE/PVDC
AIC n. 044164162 - "10 MG/5 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 56 X 1
COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC/PE/PVDC
AIC n. 044164174 - "10 MG/5 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 60 X 1
COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC/PE/PVDC
AIC n. 044164186 - "10 MG/5 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 100 X 1
COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC/PE/PVDC
AIC n. 044164198 - "20 MG/10 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 10 X 1
COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC/PE/PVDC CONFEZIONE OSPEDALIERA
AIC n. 044164200 - "20 MG/10 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 14 X 1
COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC/PE/PVDC
AIC n. 044164212 - "20 MG/10 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 20 X 1
COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC/PE/PVDC
AIC n. 044164224 - "20 MG/10 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 28 X 1
COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC/PE/PVDC
AIC n. 044164236 - "20 MG/10 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 30 X 1
COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC/PE/PVDC

AIC n. 044164248 - "20 MG/10 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 50 X 1 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC/PE/PVDC
AIC n. 044164251 - "20 MG/10 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 56 X 1 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC/PE/PVDC
AIC n. 044164263 - "20 MG/10 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 60 X 1 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC/PE/PVDC
AIC n. 044164275 - "20 MG/10 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 100 X 1 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC/PE/PVDC
AIC n. 044164287 - "30 MG/15 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 10 X 1 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC/PE/PVDC CONFEZIONE OSPEDALIERA
AIC n. 044164299 - "30 MG/15 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 14 X 1 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC/PE/PVDC
AIC n. 044164301 - "30 MG/15 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 20 X 1 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC/PE/PVDC
AIC n. 044164313 - "30 MG/15 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 28 X 1 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC/PE/PVDC
AIC n. 044164325 - "30 MG/15 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 30 X 1 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC/PE/PVDC
AIC n. 044164337 - "30 MG/15 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 50 X 1 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC/PE/PVDC
AIC n. 044164349 - "30 MG/15 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 56 X 1 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC/PE/PVDC
AIC n. 044164352 - "30 MG/15 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 60 X 1 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC/PE/PVDC
AIC n. 044164364 - "30 MG/15 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 100 X 1 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC/PE/PVDC
AIC n. 044164376 - "40 MG/20 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 10 X 1 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC/PE/PVDC CONFEZIONE OSPEDALIERA
AIC n. 044164388 - "40 MG/20 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 14 X 1 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC/PE/PVDC
AIC n. 044164390 - "40 MG/20 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 20 X 1 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC/PE/PVDC
AIC n. 044164402 - "40 MG/20 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 28 X 1 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC/PE/PVDC
AIC n. 044164414 - "40 MG/20 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 30 X 1 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC/PE/PVDC
AIC n. 044164426 - "40 MG/20 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 50 X 1 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC/PE/PVDC
AIC n. 044164438 - "40 MG/20 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 56 X 1 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC/PE/PVDC
AIC n. 044164440 - "40 MG/20 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 60 X 1 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC/PE/PVDC
AIC n. 044164453 - "40 MG/20 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 100 X 1 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC/PE/PVDC
044164465 - "5 Mg/2,5 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 50 Compresse In Flacone Hdpe
044164477 - "5 Mg/2,5 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 100 Compresse In Flacone Hdpe
044164489 - "10 Mg/5 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 50 Compresse In Flacone Hdpe
044164491 - "10 Mg/5 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 100 Compresse In Flacone Hdpe
044164503 - "20 Mg/10 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 50 Compresse In Flacone Hdpe
044164515 - "20 Mg/10 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 100 Compresse In Flacone Hdpe

044164527 -"30 Mg/15 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 50 Compresse In Flacone Hdpe
044164539-"30 Mg/15 Mg Compresse A Rilascio Prolungato"100 Compresse In Flacone Hdpe
044164541 -"40 Mg/20 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 50 Compresse In Flacone Hdpe
044164554-"40 Mg/20 Mg Compresse A Rilascio Prolungato"100 Compresse In Flacone Hdpe

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 29/09/2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco