

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ossicodone e Naloxone EG 5 mg/2,5 mg compresse a rilascio prolungato

Ossicodone e Naloxone EG 10 mg/5 mg compresse a rilascio prolungato

Ossicodone e Naloxone EG 20 mg/10 mg compresse a rilascio prolungato

Ossicodone e Naloxone EG 30 mg/15 mg compresse a rilascio prolungato

Ossicodone e Naloxone EG 40 mg/20 mg compresse a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ossicodone e Naloxone EG 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 (equivalente a 2,74 mg di naloxone cloridrato diidrato e 2,25 mg di naloxone).

Ossicodone e Naloxone EG 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 (equivalente a 5,45 mg di naloxone cloridrato diidrato e 4,5 mg di naloxone).

Ossicodone e Naloxone EG 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 (equivalente a 10,9 mg di naloxone cloridrato diidrato e 9 mg di naloxone).

Ossicodone e Naloxone EG 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 (equivalente a 16,35 mg di naloxone cloridrato diidrato e 13,5 mg di naloxone).

Ossicodone e Naloxone EG 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 (equivalente a 21,8 mg di naloxone cloridrato diidrato e 18 mg di naloxone).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa a rilascio prolungato.

Ossicodone e Naloxone EG 5 mg/2,5 mg

Compresse a rilascio prolungato, rotonde, biconvesse, di colore bianco, con un diametro di 4,7 mm e un'altezza di 2,9-3,9 mm.

Ossicodone e Naloxone EG 10 mg/5 mg

Compresse a rilascio prolungato, oblunghe, biconvesse, di colore rosa, con tacche di rottura su entrambi i lati, aventi 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 metà uguali.

Ossicodone e Naloxone EG 20 mg/10 mg

Compresse a rilascio prolungato, oblunghe, biconvesse, di colore bianco, con tacche di rottura su entrambi i lati, aventi 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 metà uguali.

Ossicodone e Naloxone EG 30 mg/15 mg

Compresse a rilascio prolungato, oblunghe, biconvesse, di colore giallo, con tacche di rottura su entrambi i lati, aventi 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 metà uguali.

Ossicodone e Naloxone EG 40 mg/20 mg

Compresse a rilascio prolungato, oblunghe, biconvesse, di colore rosa, con tacche di rottura su entrambi i lati, aventi 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 metà uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

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

Trattamento sintomatico di seconda linea in pazienti con 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 del tratto gastrointestinale.

Ossicodone e Naloxone EG è indicato negli adulti.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Analgesia

L'efficacia analgesica di Ossicodone e Naloxone EG 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 del singolo paziente. Salvo diversa prescrizione, queste compresse devono essere somministrate 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.

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

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

La dose massima giornaliera è 160 mg di ossicodone cloridrato e 80 mg di naloxone cloridrato. La dose giornaliera massima è riservata ai pazienti che sono stati precedentemente mantenuti con una dose giornaliera stabile e che hanno iniziato a necessitare di una dose aumentata. Se si considera un aumento della dose deve essere prestata particolare attenzione ai pazienti con funzionalità renale compromessa e ai pazienti con lieve compromissione epatica. 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 risultare compromesso.

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

Alcuni pazienti in trattamento con queste compresse a rilascio prolungato secondo un regolare schema temporale, possono necessitare di analgesici a rilascio immediato come "farmaco di soccorso" per il trattamento del dolore episodico intenso. Ossicodone e Naloxone EG 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 all'incirca a 1/6 dell'equivalente dose giornaliera di ossicodone cloridrato. La necessità di più di due somministrazioni di "farmaci di soccorso" al giorno è generalmente un'indicazione che la dose richiede un aggiustamento in aumento. Questo aggiustamento deve essere effettuato ogni 1 - 2 giorni con incrementi di 5 mg/2,5 mg due volte al giorno o, dove necessario, 10 mg/5 mg di ossicodone cloridrato/naloxone cloridrato sino a che 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 si ricorra il meno possibile ad altro "farmaco di soccorso" per tutto il tempo per cui è necessaria una terapia per il dolore.

Ossicodone e Naloxone EG 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/20 mg di ossicodone cloridrato/naloxone cloridrato sono generalmente sufficienti, ma possono essere necessarie dosi più alte.

Per dosi non realizzabili / praticabili con questo dosaggio sono disponibili altri dosaggi di questo medicinale.

Sindrome delle gambe senza riposo (RLS)

Ossicodone e Naloxone EG è indicato per pazienti affetti da RLS da almeno 6 mesi. I sintomi della RLS devono essere presenti quotidianamente e durante il giorno (≥ 4 giorni a settimana). Ossicodone e Naloxone EG deve essere usato dopo il fallimento di un precedente trattamento dopaminergico. Il fallimento del trattamento dopaminergico è definito come una risposta inadeguata iniziale, una risposta che è diventata inadeguata nel tempo, il verificarsi di un'aumentata o inaccettabile intolleranza nonostante la somministrazione di dosi adeguate. Il trattamento precedente con almeno un prodotto dopaminergico deve essere durato in generale 4 settimane. Un periodo più breve potrebbe essere accettabile in caso di intolleranza inaccettabile con la terapia dopaminergica.

La dose deve essere adattata alla sensibilità del singolo paziente.

Il trattamento della sindrome delle gambe senza riposo con Ossicodone e Naloxone EG deve essere supervisionato da un medico che abbia esperienza nel trattamento della sindrome delle gambe senza riposo.

Salvo diversa prescrizione, Ossicodone e Naloxone EG deve essere somministrato come di seguito indicato:

Adulti

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

Si consiglia un aggiustamento della dose su base settimanale nel caso sia necessaria la somministrazione di dosi più alte. La dose media giornaliera nello studio principale era di 20 mg/10 mg di ossicodone cloridrato/naloxone cloridrato. Alcuni pazienti possono beneficiare di dosi giornaliere fino ad un massimo di 60 mg/30 mg di ossicodone cloridrato/naloxone cloridrato.

Ossicodone e Naloxone EG viene preso a determinati dosaggi due volte al giorno secondo un orario prestabilito. Mentre una somministrazione simmetrica (stesso dosaggio mattina e sera) ad intervalli fissi (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 alle esigenze individuali. Generalmente deve essere scelta la dose efficace più bassa.

Per dosaggi non realizzabili/praticabili con questa formulazione sono disponibili altre formulazioni di questo medicinale.

Analgesia/sindrome delle gambe senza riposo

Pazienti anziani

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

Pazienti con compromissione della funzionalità epatica

Uno studio clinico ha dimostrato che le concentrazioni di ossicodone e naloxone sono entrambe elevate nei pazienti con compromissione epatica. Le concentrazioni di naloxone sono state influenzate 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 attenzione quando si somministrano queste compresse a pazienti con compromissione epatica lieve (vedere paragrafo 4.4). Ossicodone e Naloxone EG è controindicato nei pazienti con compromissione epatica da moderata a grave (vedere paragrafo 4.3).

Pazienti con compromissione della funzionalità renale

Uno studio clinico nei pazienti con compromissione renale ha mostrato che le concentrazioni plasmatiche sia di ossicodone che di naloxone sono aumentate (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 attenzione quando si somministrano queste compresse a pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Ossicodone e Naloxone EG non è stata stabilita nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Per uso orale.

Queste compresse a rilascio prolungato sono assunte ad un determinato dosaggio due volte al giorno secondo un orario fisso.

Le compresse a rilascio prolungato possono essere assunte indipendentemente dal cibo con sufficiente liquido.

Ossicodone e Naloxone EG 5 mg/2,5 mg

Le compresse di Ossicodone e Naloxone EG devono essere ingerite intere con sufficiente liquido e non devono essere divise, rotte, masticate o frantumate.

Ossicodone e Naloxone EG 10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg, 30 mg/15 mg e 40 mg/20 mg

La compressa può essere divisa in dosi uguali. Le compresse di Ossicodone e Naloxone EG devono essere ingerite con sufficiente liquido e non devono essere rotte, masticate o frantumate.

Durata del trattamento

Queste compresse non devono essere somministrate per un periodo di tempo superiore a quello strettamente necessario. Se, a causa della natura e della gravità della malattia, è necessario che il paziente si sottoponga ad un trattamento a lungo termine, deve essere effettuato un monitoraggio attento e regolare per stabilire se e in che misura l'ulteriore trattamento sia necessario.

Analgesia

Nel momento in cui una terapia con oppioidi non è più necessaria, è consigliabile una riduzione graduale della dose (vedere paragrafo 4.4).

Sindrome delle gambe senza riposo

Almeno ogni tre mesi durante la terapia con Ossicodone e Naloxone EG i pazienti devono essere valutati clinicamente. Il trattamento deve essere continuato solo se Ossicodone e Naloxone EG è considerato efficace e si ritenga che il beneficio superi gli effetti indesiderati e i potenziali danni nei singoli pazienti. Prima di continuare il trattamento per RLS oltre 1 anno, si deve prendere in considerazione un regime di dimissione mediante riduzione graduale di Ossicodone e Naloxone EG per un periodo di circa una settimana per stabilire se è indicato continuare il trattamento con Ossicodone e Naloxone EG.

Quando un paziente non necessita più della terapia con oppioidi, si raccomanda di interrompere il trattamento riducendolo gradualmente nell'arco di circa una settimana per ridurre il rischio di una reazione da sospensione (vedere paragrafo 4.4).

4.3. Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Grave depressione respiratoria con ipossia e/o ipercapnia.
- Malattia polmonare cronica ostruttiva grave.
- Cuore polmonare.
- Asma bronchiale grave.
- Ileo paralitico non indotto da oppioidi.
- Compromissione epatica da moderata a grave.

Inoltre, nel caso della sindrome delle gambe senza riposo:

- Storia di abuso di oppioidi.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Depressione respiratoria

Il rischio maggiore causato dall'eccesso di oppioidi è la depressione respiratoria. Deve essere usata cautela nel somministrare queste compresse a pazienti anziani ed infermi, pazienti con ileo paralitico indotto da oppioidi, pazienti con funzione polmonare gravemente compromessa, con apnea notturna, mixedema, ipotiroidismo, morbo di Addison (insufficienza corticosurrenale), psicosi tossica, colelitiasi, ipertrofia della prostata, alcolismo, delirium tremens, pancreatite, ipotensione, ipertensione, malattia cardiovascolare preesistente, trauma cranico (a causa del rischio di aumento della pressione intracranica), disturbi epilettici o predisposizione alle convulsioni.

È richiesta cautela in pazienti sottoposti a trattamento con inibitori della MAO o con agenti depressivi del SNC.

Rischio sulla somministrazione concomitante di medicinali sedativi quali le benzodiazepine o farmaci correlati

L'uso concomitante di oppioidi, incluso ossicodone cloridrato, e medicinali sedativi come benzodiazepine o medicinali correlati può causare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante con questi medicinali sedativi dovrebbe essere riservata ai pazienti per i quali non siano disponibili alternative terapeutiche. Se si decide di prescrivere Ossicodone e Naloxone EG in concomitanza con medicinali sedativi, deve essere utilizzata la dose efficace più bassa e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile.

I pazienti devono essere strettamente monitorati per segni e sintomi di depressione respiratoria e sedazione. A tale riguardo, è fortemente raccomandato di informare i pazienti e chiunque si prenda cura di loro al fine di renderli consapevoli di questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

Si consiglia cautela nel trattamento con queste compresse di pazienti affetti da sindrome delle gambe senza riposo con sindrome da apnea notturna aggiuntiva a causa del rischio ulteriore di depressione respiratoria. Non esistono dati sul rischio poiché nella sperimentazione clinica sono stati esclusi i pazienti con sindrome da apnea notturna.

Compromissione epatica o renale

Deve essere usata attenzione quando si somministrano queste compresse 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, il passaggio al trattamento con Ossicodone e Naloxone EG può inizialmente provocare sindrome da astinenza. Questi pazienti possono richiedere un'attenzione specifica.

Ossicodone e Naloxone EG 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 desiderato. La somministrazione cronica di queste compresse 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, può essere consigliabile ridurre gradualmente la dose giornaliera al fine di evitare la comparsa di una sindrome da astinenza (vedere paragrafo 4.2).

Non vi è esperienza clinica con Ossicodone e Naloxone EG nel trattamento a lungo termine della RLS con una durata superiore a 1 anno (vedere paragrafo 4.2).

Dipendenza psicologica (dipendenza)

Esiste la possibilità di sviluppare dipendenza psicologica (dipendenza) agli analgesici oppioidi, incluso Ossicodone e Naloxone EG. Queste compresse devono essere usate con particolare attenzione nei pazienti con storia d'abuso di alcool e di sostanze. L'ossicodone da solo ha un profilo d'abuso simile a quello degli altri potenti agonisti oppioidi.

Uso scorretto di Ossicodone e Naloxone EG

Ossicodone e Naloxone EG 5 mg/2,5 mg

Al fine di non compromettere la caratteristica di rilascio prolungato delle compresse a rilascio prolungato, le compresse devono essere assunte intere e non devono essere divise, rotte, masticate o frantumate. Ingerire le compresse a rilascio prolungato dividendole, 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).

Ossicodone e Naloxone EG 10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg, 30 mg/15 mg e 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).

Sonnolenza

Pazienti che hanno riscontrato sonnolenza e/o episodi di attacchi di sonno improvvisi devono astenersi dalla guida o dall'utilizzo di macchinari. Inoltre, è opportuno considerare una riduzione del dosaggio o l'interruzione della terapia. A causa di possibili effetti additivi, occorre raccomandare attenzione quando i pazienti assumono farmaci sedativi o alcool in associazione a Ossicodone e Naloxone EG (vedere paragrafi 4.5 e 4.7).

Alcol

L'uso concomitante di alcol e Ossicodone e Naloxone EG potrebbe aumentare gli effetti indesiderati di Ossicodone e Naloxone EG; l'uso concomitante deve essere evitato.

Popolazione pediatrica

Non sono stati condotti studi sulla sicurezza ed efficacia di Ossicodone e Naloxone EG nei bambini e adolescenti con meno di 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 sub-occlusiva negli stadi avanzati dei tumori dell'apparato digerente e pelvico. Perciò l'uso di queste compresse non è raccomandato in questi soggetti.

Chirurgia

Queste compresse non sono raccomandate 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'avvio di un trattamento post operatorio con queste compresse dipende dall'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio per ogni singolo paziente.

Abuso

È fortemente scoraggiato ogni abuso di queste compresse da parte di tossicodipendenti.

L'abuso di queste compresse 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.

Effetti endocrini

Gli oppioidi come l'ossicodone possono influenzare l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene o -gonadi. Alcuni cambiamenti che possono essere osservati includono un aumento della prolattina sierica e diminuzioni del cortisolo e del testosterone plasmatico. Sintomi clinici possono manifestarsi da questi cambiamenti ormonali.

Doping

L'uso di Ossicodone e Naloxone EG può provocare risultati positivi nei controlli antidoping.

L'uso di Ossicodone e Naloxone EG come agente dopante può diventare pericoloso per la salute.

Eccipiente

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

L'uso concomitante di oppioidi con medicinali sedativi come benzodiazepine o medicinali correlati aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte a causa dell'effetto depressivo aggiuntivo sul SNC. La dose e la durata dell'uso concomitante devono essere limitate (vedere paragrafo 4.4).

I farmaci che possono essere depressivi del SNC includono, ma non sono limitati a: altri oppioidi, gabapentinoidi come pregabalin, ansiolitici, ipnotici e sedativi (comprese le benzodiazepine), antidepressivi, antipsicotici, antistaminici e antiemetici.

La somministrazione concomitante di ossicodone con agenti serotoninergici, quali un inibitore selettivo del reuptake della serotonina (SSRI) o un inibitore della ricaptazione della serotonina noradrenalina (SNRI) può causare tossicità da serotonina. I sintomi della tossicità da serotonina possono includere alterazioni dello stato mentale (per es., agitazione, allucinazioni, coma), instabilità autonoma (per es., tachicardia, pressione arteriosa labile, ipertermia), anomalie neuromuscolari (per es., iperreflessia, mancanza di coordinazione, rigidità) e / o sintomi gastrointestinali (per es., nausea, vomito, diarrea). L'ossicodone deve essere usato con cautela e potrebbe essere necessario ridurre il dosaggio nei pazienti che assumono tali farmaci.

L'alcool può aumentare gli effetti farmacodinamici di Ossicodone e Naloxone EG; 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 in parte attraverso la via citocromiale 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 Ossicodone e Naloxone EG 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 queste compresse e una conseguente ri-titolazione.

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 e potrebbe essere necessaria una nuova titolazione per ottenere un livello adeguato nel controllo dei sintomi.

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 e Naloxone EG 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 queste compresse 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 come medicinale singolo non hanno rilevato alcun effetto teratogenico 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.

Queste compresse devono essere usate durante la gravidanza solo se i benefici superano i possibili rischi del nascituro o neonato.

Allattamento

L'ossicodone passa nel latte materno. È 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 queste compresse 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 queste compresse da parte della madre che allatta.

L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con Ossicodone e Naloxone EG.

Fertilità

Non sono disponibili dati per quanto riguarda la fertilità.

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

Ossicodone e Naloxone EG altera moderatamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Ciò è particolarmente probabile all'inizio del trattamento, dopo un aumento del dosaggio o "rotazione" del farmaco e se queste compresse sono in combinazione con altri agenti depressivi del SNC. I pazienti stabilizzati su di uno specifico dosaggio non saranno necessariamente soggetti a misure restrittive. È pertanto necessario che i pazienti consultino i loro medici curanti per verificare se possono guidare autoveicoli o operare su macchinari.

Pazienti in trattamento con Ossicodone e Naloxone EG che presentano sonnolenza e/o episodi di attacchi di sonno improvviso devono essere informati di astenersi dalla guida o dall'intraprendere attività in cui una diminuita attenzione può mettere essi stessi o gli altri a rischio di gravi danni o decesso (per esempio operare su macchinari) fino a quando tali episodi ricorrono e la sonnolenza non si siano risolti (vedere anche paragrafi 4.4 e 4.5).

4.8. Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati sono elencati di seguito in tre sezioni: il trattamento del dolore, il principio attivo ossicodone cloridrato e il trattamento della sindrome delle gambe senza riposo.

La valutazione degli effetti indesiderati si basa sui seguenti dati di frequenza:

Molto comune	≥1/10
Comune	≥ 1/100, <1/10
Non comune	≥ 1/1.000, <1/100
Raro	≥ 1/10.000, <1/1.000
Molto raro	< 1/10.000
Non nota	la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

Entro ciascun gruppo di frequenze, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine decrescente di gravità.

Effetti indesiderati nel trattamento del dolore

Disturbi del sistema immunitario

Non comune: ipersensibilità

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comune: diminuzione dell'appetito fino a perdita di appetito

Disturbi psichiatrici

Comune: insonnia

Non comune: pensiero anormale, ansia, stato confusionale, depressione, diminuzione della libido, nervosismo, irrequietezza

Raro: dipendenza da farmaci

Non nota: umore euforico, allucinazioni, incubi, aggressività

Patologie del sistema nervoso

Comune: capogiri, mal di testa, sonnolenza

Non comune: convulsioni (in particolare nelle persone con disturbo epilettico o predisposizione alle convulsioni), disturbi dell'attenzione, disgeusia, disturbi del linguaggio, sincope, tremore, letargia

Non nota: parestesia, sedazione

Patologie dell'occhio

Non comune: problemi nella vista

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Comune: vertigini

Patologie cardiache

Non comune: angina pectoris (in particolare in pazienti con anamnesi di malattia coronarica), palpitazioni

Raro: tachicardia

Patologie vascolari

Comune: vampate di calore

Non comune: diminuzione della pressione sanguigna, aumento della pressione sanguigna

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune: dispnea, rinorrea, tosse

Raro: sbadiglio

Non nota: depressione respiratoria

Patologie gastrointestinali

Comune: dolore addominale, costipazione, diarrea, bocca secca, dispepsia, vomito, nausea, flatulenza

Non comune: distensione addominale

Raro: patologie dentali

Non nota: eruttazione

Patologie epatobiliari

Non comune: aumento degli enzimi epatici, colica biliare

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: prurito, reazioni cutanee, iperidrosi

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non comune: spasmi muscolari, contrazioni muscolari, mialgia

Patologie renali e urinarie

Non comune: urgenza della minzione

Non nota: ritenzione urinaria

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non nota: disfunzione erettile

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: astenia, affaticamento

Non comune: dolore toracico, brividi, sindrome da astinenza da farmaci, malessere, dolore, edema periferico, sete

Esami diagnostici

Non comune: diminuzione del peso

Raro: aumento di peso

Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura

Non comune: lesioni per incidenti

Per il principio attivo ossicodone cloridrato, sono noti i seguenti effetti indesiderati aggiuntivi.

A causa delle sue proprietà farmacologiche, l'ossicodone cloridrato può causare depressione respiratoria, miosi, spasmi bronchiali e spasmi dei muscoli non striati, oltre a sopprimere il riflesso della tosse.

Infezioni e infestazioni

Raro: herpes simplex

Disturbi del sistema immunitario

Non nota: risposte anafilattiche

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non comune: disidratazione

Raro: aumento dell'appetito

Disturbi psichiatrici

Comune: umore alterato e cambiamento di personalità, ridotta attività, iperattività psicomotoria

Non comune: agitazione, disturbi della percezione (ad es. derealizzazione)

Patologie del sistema nervoso

Non comune: concentrazione ridotta, emicrania, ipertonia, contrazioni muscolari involontarie, ipoestesia, coordinazione anormale

Non nota: iperalgesia

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non comune: alterazione dell'udito

Patologie vascolari

Non comune: vasodilatazione

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune: disfonia

Patologie gastrointestinali

Comune: singhiozzo

Non comune: disfagia, ileo, ulcerazione della bocca, stomatite

Raro: melena, sanguinamento gengivale

Non nota: carie dentali

Patologie epatobiliari

Non nota: colestasi

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: cute secca

Raro: orticaria

Patologie renali e urinarie

Comune: disuria

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non comune: ipogonadismo

Non nota: amenorrea

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comune: edema, tolleranza al farmaco

Non nota: sindrome di astinenza neonatale

Effetti indesiderati nel trattamento della sindrome delle gambe senza riposo

L'elenco seguente riflette le reazioni avverse al farmaco osservate con ossicodone cloridrato/naloxone cloridrato in uno studio clinico di 12 settimane, randomizzato, controllato con placebo, comprendente un totale di 150 pazienti trattati con ossicodone cloridrato/naloxone cloridrato e 154 pazienti trattati con placebo con dosaggi giornalieri compresi tra 10 mg/5 mg e 80 mg/40 mg di ossicodone cloridrato/naloxone cloridrato. Le reazioni avverse al farmaco associate a queste compresse nel dolore e non osservate nella popolazione dello studio RLS sono state aggiunte con una frequenza non nota.

Disturbi del sistema immunitario

Non nota: ipersensibilità

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comune: diminuzione dell'appetito fino a perdita di appetito

Disturbi psichiatrici

Comune: insonnia, depressione

Non comune: diminuzione della libido, attacchi di sonno

Non nota: pensiero anormale, ansia, stato confusionale, nervosismo, irrequietezza, umore euforico, allucinazioni, incubi, tossicodipendenza, aggressività

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: mal di testa, sonnolenza

Comune: capogiri, disturbi dell'attenzione, tremore, parestesia

Non comune: disgeusia

Non nota: convulsioni (in particolare nelle persone con disturbo epilettico o predisposizione alle convulsioni), sedazione, disturbi del linguaggio, sincope, letargia

Patologie dell'occhio

Comune: compromissione della vista

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Comune: vertigini

Patologie cardiache

Non nota: angina pectoris (in particolare in pazienti con anamnesi di malattia coronarica), palpitazioni, tachicardia

Patologie vascolari

Comune: vampate di calore, diminuzione della pressione sanguigna, aumento della pressione sanguigna

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune: dispnea

Non nota: tosse, rinorrea, depressione respiratoria, sbadigli

Patologie gastrointestinali

Molto comune: costipazione, nausea

Comune: dolore addominale, bocca secca, vomito

Non comune: flatulenza

Non nota: distensione addominale, diarrea, dispepsia, eruttazione, disturbi ai denti

Patologie epatobiliari

Comune: aumento degli enzimi epatici (aumento dell'alanina aminotransferasi, aumento della gamma-glutamilttransferasi)

Non nota: colica biliare

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Molto comune: iperidrosi

Comune: prurito, reazioni cutanee

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non nota: spasmi muscolari, contrazioni muscolari, mialgia

Patologie renali e urinarie

Non nota: urgenza della minzione, ritenzione urinaria

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non comune: disfunzione erettile

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: affaticamento

Comune: dolore toracico, brividi, sete, dolore

Non comune: sindrome da astinenza da farmaco, edema periferico

Non nota: malessere, astenia

Esami diagnostici

Non nota: diminuzione di peso, aumento di peso

Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura

Non comune: lesioni per incidenti

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 tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9. Sovradosaggio

Sintomi di intossicazione

A seconda della storia del paziente, un sovradosaggio di Ossicodone e Naloxone EG 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 al coma, ipotonia, bradicardia come pure ipotensione. Nei casi più gravi possono verificarsi coma, edema polmonare non cardiogeno e insufficienza circolatoria con possibile esito fatale.

Sono improbabili sintomi di sovradosaggio da solo naloxone.

Trattamento dell'intossicazione

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. È inoltre possibile applicare un'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 idrico ed elettrolitico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Sistema nervoso; 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 es. l'intestino). L'ossicodone agisce come un agonista del recettore oppioide e si lega ai recettori oppioidi endogeni del SNC. Al contrario, il 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

Per gli effetti degli oppioidi sul sistema endocrino, vedere paragrafo 4.4.

Studi preclinici mostrano diversi effetti degli oppioidi naturali sui componenti del sistema immunitario. La valenza clinica di questi risultati non è nota. 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 in doppio cieco della durata di 12 settimane, 150 pazienti con sindrome delle gambe senza riposo idiopatica da severa a molto grave sono stati trattati con ossicodone cloridrato/naloxone cloridrato in seguito a randomizzazione. La sindrome grave è definita come un punteggio sulla scala IRLS compreso tra 21 e 30 e molto grave come un 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 del punteggio medio sulla scala IRLS di 5,9 punti rispetto al placebo alla settimana 12 (assumendo un effetto paragonabile tra i pazienti che hanno interrotto lo studio e i pazienti trattati con placebo che hanno completato lo studio, rappresentando un approccio molto conservativo). L'inizio dell'efficacia è stato dimostrato già dalla prima settimana di trattamento. Risultati simili sono stati mostrati per il miglioramento della gravità dei sintomi RLS (misurata dalla scala RLS-6-Rating), nella qualità della vita misurata da un questionario QoL-RLS, nella qualità del sonno (misurata dalla scala del sonno MOS) e per la percentuale di coloro che rimettono il punteggio IRLS. Nessun soggetto ha manifestato un aumento confermato nel corso dello studio.

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 norossimorfone sono 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 (<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. È 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 Ossicodone e Naloxone EG

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

Le caratteristiche farmacocinetiche dell'ossicodone di ossicodone cloridrato/naloxone cloridrato 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 Ossicodone e Naloxone EG 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. Per condurre una analisi farmacocinetica, viene utilizzato come surrogato 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 valutato come clinicamente non rilevante, quindi le compresse a rilascio prolungato di ossicodone cloridrato/naloxone cloridrato 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 ossicodone cloridrato/naloxone cloridrato 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 la C_{max} di naloxone-3-glucuronide, in media, c'è stato un aumento al 125% (IC 90%: 105, 148).

Pazienti con ridotta 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%: (I) 70, 146), 176% (90% C.I.: 138, 215) e 183% (90% C.I.: 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 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, 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 . 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 Ossicodone e Naloxone EG 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 Ossicodone e Naloxone EG 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 postnatale 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 o sugli indici di comportamento e riproduttivi. Gli studi standard sulla tossicità riproduttiva con naloxone mostrano che ad alte dosi orali naloxone non è risultato teratogeno e/o embriofetotossico 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. È 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 a dosi tossiche. I risultati indicano che il rischio mutageno di Ossicodone e Naloxone EG sull'uomo alle concentrazioni terapeutiche può essere escluso con sufficiente certezza.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Ossicodone e Naloxone EG 5 mg/2,5 mg

Ossicodone e Naloxone EG 10 mg/5 mg

Ossicodone e Naloxone EG 20 mg/10 mg

Ossicodone e Naloxone EG 30 mg/15 mg

Ossicodone e Naloxone EG 40 mg/20 mg

Polivinile acetato

Povidone (K30)

Sodio laurilsolfato

Silice colloidale anidra

Cellulosa microcristallina

Magnesio stearato

Rivestimento della compressa

Ossicodone e Naloxone EG 5 mg/2,5 mg

Alcol polivinilico

Titanio diossido (E171),

Macrogol 3350,

Talco

Ossicodone e Naloxone EG 10 mg/5 mg

Alcol polivinilico

Titanio diossido (E171)

Ossido di ferro rosso (E172)
Macrogol 3350
Talco

Ossicodone e Naloxone EG 20 mg/10 mg
Alcol polivinilico
Titanio diossido (E171)
Macrogol 3350
Talco

Ossicodone e Naloxone EG 30 mg/15 mg
Alcol polivinilico
Titanio diossido (E171)
Ossido di ferro giallo (E 172)
Macrogol 3350
Talco

Ossicodone e Naloxone EG 40 mg/20 mg
Alcol polivinilico
Titanio diossido (E171)
Ossido di ferro rosso (E172)
Macrogol 3350
Talco

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

3 anni

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Blister in alluminio/PVC/PE/PVDC a prova di bambino.

Contenuto delle confezioni

28, 56, 60 e 98 compresse a rilascio prolungato.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivanti da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EG S.p.A., Via Pavia 6, 20136 Milano

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

043855016 - "5 mg/2,5 mg compresse a rilascio prolungato" 28 compresse in blister Al/Pvc/Pe/Pvdc
043855028 - "5 mg/2,5 mg compresse a rilascio prolungato" 56 compresse in blister Al/Pvc/Pe/Pvdc
043855030 - "5 mg/2,5 mg compresse a rilascio prolungato" 60 compresse in blister Al/Pvc/Pe/Pvdc
043855042 - "5 mg/2,5 mg compresse a rilascio prolungato" 98 compresse in blister Al/Pvc/Pe/Pvdc
043855055 - "10 mg/5 mg compresse a rilascio prolungato" 28 compresse in blister Al/Pvc/Pe/Pvdc
043855067 - "10 mg/5 mg compresse a rilascio prolungato" 56 compresse in blister Al/Pvc/Pe/Pvdc
043855079 - "10 mg/5 mg compresse a rilascio prolungato" 60 compresse in blister Al/Pvc/Pe/Pvdc
043855081 - "10 mg/5 mg compresse a rilascio prolungato" 98 compresse in blister Al/Pvc/Pe/Pvdc
043855093 - "20 mg/10 mg compresse a rilascio prolungato" 28 compresse in blister Al/Pvc/Pe/Pvdc
043855105 - "20 mg/10 mg compresse a rilascio prolungato" 56 compresse in blister Al/Pvc/Pe/Pvdc
043855117 - "20 mg/10 mg compresse a rilascio prolungato" 60 compresse in blister Al/Pvc/Pe/Pvdc
043855129 - "20 mg/10 mg compresse a rilascio prolungato" 98 compresse in blister Al/Pvc/Pe/Pvdc
043855131 - "30 mg/15 mg compresse a rilascio prolungato" 28 compresse in blister Al/Pvc/Pe/Pvdc
043855143 - "30 mg/15 mg compresse a rilascio prolungato" 56 compresse in blister Al/Pvc/Pe/Pvdc
043855156 - "30 mg/15 mg compresse a rilascio prolungato" 60 compresse in blister Al/Pvc/Pe/Pvdc
043855168 - "30 mg/15 mg compresse a rilascio prolungato" 98 compresse in blister Al/Pvc/Pe/Pvdc
043855170 - "40 mg/20 mg compresse a rilascio prolungato" 28 compresse in blister Al/Pvc/Pe/Pvdc
043855182 - "40 mg/20 mg compresse a rilascio prolungato" 56 compresse in blister Al/Pvc/Pe/Pvdc
043855194 - "40 mg/20 mg compresse a rilascio prolungato" 60 compresse in blister Al/Pvc/Pe/Pvdc
043855206 - "40 mg/20 mg compresse a rilascio prolungato" 98 compresse in blister Al/Pvc/Pe/Pvdc

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 6 Ottobre 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO