

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO,
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Daloxyl 10 mg capsule rigide a rilascio prolungato.
Daloxyl 20 mg capsule rigide a rilascio prolungato.
Daloxyl 40 mg capsule rigide a rilascio prolungato.
Daloxyl 80 mg capsule rigide a rilascio prolungato.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula a rilascio prolungato contiene 10 mg di ossicodone cloridrato pari a 8,97 mg di ossicodone.

Ogni capsula a rilascio prolungato contiene 20 mg di ossicodone cloridrato pari a 17,93 mg di ossicodone.

Ogni capsula a rilascio prolungato contiene 40 mg di ossicodone cloridrato pari a 35,86 mg di ossicodone.

Ogni capsula a rilascio prolungato contiene 80 mg di ossicodone cloridrato pari a 71,72 mg di ossicodone.

Eccipienti con effetti noti:

Una capsula a rilascio prolungato da 10 mg contiene 26,38 mg di saccarosio.

Una capsula a rilascio prolungato da 20 mg contiene 52,75 mg di saccarosio.

Una capsula a rilascio prolungato da 40 mg contiene 105,51 mg di saccarosio.

Una capsula a rilascio prolungato da 80 mg contiene 211,01 mg di saccarosio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rigide a rilascio prolungato.

Daloxyl 10 mg sono capsule gialle opache con la scritta in nero "OCR" sul corpo e "10" sulla testa , contenente microgranuli sferici bianchi.

Daloxyl 20 mg sono capsule verdi opache con la scritta in nero "OCR" sul corpo e "20" sulla testa , contenente microgranuli sferici bianchi.

Daloxyl 40 mg sono capsule bianche opache con la scritta in nero "OCR" sul corpo e "40" sulla testa , contenente microgranuli sferici bianchi.

Daloxyl 80 mg sono capsule rosa opache con la scritta in nero "OCR" sul corpo e "80" sulla testa , contenente microgranuli sferici bianchi.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Dolore severo, che può essere gestito in maniera adeguata solo con analgesici oppioidi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Il dosaggio dipende dall'intensità del dolore e dalla suscettibilità individuale del paziente al trattamento.

Per le dosi non realizzabili/possibili con questa specialità medicinale, sono disponibili altri dosaggi e altre specialità medicinali. Tuttavia, questo medicinale non è disponibile nel dosaggio da 5 mg.

Sono applicabili le seguenti raccomandazioni generali di dosaggio:

- Adulti e adolescenti dai 12 anni in su

Titolazione e adattamento della dose

In generale, la dose iniziale per i pazienti mai trattati con oppioidi è di 10 mg di ossicodone cloridrato somministrato ad intervalli di 12 ore. Alcuni pazienti possono trarre benefici da una dose iniziale di 5 mg anche al fine di minimizzare l'incidenza delle reazioni avverse. In questi casi e per questo dosaggio specifico da 5mg, devono essere utilizzati altri prodotti disponibili per via orale a rilascio prolungato a base di ossicodone..

I pazienti già in trattamento con oppioidi possono iniziare il trattamento con dosaggi più elevati tenendo conto della loro esperienza con precedenti terapie oppioidi.

Da adeguati e controllati studi clinici, una dose di 10-13 mg di ossicodone cloridrato corrisponde a circa 20 mg di morfina solfato, entrambi nella formulazione a rilascio prolungato.

A causa delle differenze di sensibilità individuali verso i diversi oppioidi, si raccomanda che, dopo il passaggio da altri oppioidi, i pazienti inizino la terapia con le capsule a rilascio prolungato di ossicodone cloridrato in maniera conservativa, con il 50-75% della dose calcolata per l'ossicodone.

Alcuni pazienti in trattamento con le capsule a rilascio prolungato di ossicodone cloridrato che seguono un programma stabilito, necessitano di un analgesico a rilascio rapido come farmaco di soccorso per controllare il dolore episodico intenso.

Le capsule a rilascio prolungato di ossicodone cloridrato non sono indicate per il trattamento del dolore acuto e/o per il dolore episodico intenso. La dose singola del farmaco di soccorso deve essere 1/6 della dose giornaliera equianalgessica di ossicodone cloridrato in capsule a rilascio prolungato. L'uso del farmaco di soccorso più di due volte al giorno indica che la dose di ossicodone cloridrato in capsule a rilascio prolungato deve essere aumentata. La regolazione della dose non deve avvenire con frequenza maggiore di una volta ogni 1-2 giorni fino a che non sia stata raggiunta una somministrazione stabile di due volte al giorno.

In seguito ad un aumento della dose da 10 mg a 20 mg, assunti ogni 12 ore, gli adattamenti di dose devono essere effettuati gradualmente, circa 1/3 della dose giornaliera. Lo scopo è un dosaggio specifico per il paziente, con somministrazione di due volte al giorno, che consenta una adeguata analgesia con effetti indesiderati tollerabili e il minor ricorso possibile al farmaco di soccorso fino a quando una terapia del dolore risulterà necessaria.

Per la maggior parte dei pazienti è appropriata una distribuzione uniforme (la stessa dose mattina e sera) seguendo un programma stabilito (ogni 12 ore). Per alcuni pazienti può essere vantaggioso distribuire la dose in maniera non uniforme. In generale, si deve utilizzare la dose analgesica efficace più bassa.

Per il trattamento del dolore non maligno è generalmente sufficiente una dose giornaliera di 40 mg, ma possono essere necessari dosaggi più elevati. I pazienti con dolore oncologico possono richiedere dosaggi di 80-120 mg, che nei casi individuali possono essere aumentati fino a 400 mg. Se sono necessarie dosi superiori, la dose deve essere decisa su base individuale bilanciando l'efficacia con la tolleranza e il rischio di effetti indesiderati.

- Bambini al di sotto dei 12 anni

Non esistono studi in pazienti al di sotto dei 12 anni di età, pertanto l'ossicodone cloridrato non deve essere usato in pazienti al di sotto dei 12 anni.

- Persone anziane

I pazienti anziani senza manifestazione cliniche di funzionalità epatica e/o renale compromesse solitamente non richiedono adattamenti della dose.

- Pazienti a rischio

I pazienti a rischio, ad esempio i pazienti con funzionalità renale o epatica compromesse, basso peso corporeo o metabolismo di medicinali lento, e se soggetti mai trattati con oppioidi, devono essere trattati inizialmente con metà della dose raccomandata negli adulti. Pertanto il dosaggio più basso raccomandato nell'RCP, ovvero 10 mg, può non essere una dose iniziale adeguata. In questi casi, devono essere utilizzati altri prodotti a base di ossicodone a rilascio prolungato per via orale disponibili per questo dosaggio specifico da 5 mg.

La titolazione della dose deve essere eseguita in base alla situazione clinica individuale.

Modo di somministrazione

Per uso orale.

Daloxyl capsules a rilascio prolungato deve essere assunto due volte al giorno in base a un programma stabilito relativo al dosaggio determinato.

Le capsule a rilascio prolungato devono essere assunte indipendentemente dai pasti con una quantità sufficiente di liquido. Daloxyl capsules a rilascio prolungato devono essere deglutite intere, e non devono essere rotte spezzate o masticate per evitare danni alle caratteristiche di rilascio prolungato dei microgranuli.

Durata del trattamento

Ossicodone a rilascio prolungato non deve essere assunto più a lungo del necessario. Se è necessario un trattamento a lungo termine a causa del tipo e della gravità della malattia, è necessario un attento e regolare monitoraggio per determinare se e in quale misura il trattamento debba essere continuato. Se la terapia con oppioidi non è più indicata, può essere consigliabile ridurre gradualmente la dose giornaliera per prevenire i sintomi di una sindrome da astinenza.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità all'ossicodone o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

L'ossicodone non deve essere utilizzato in qualsiasi situazione in cui gli oppioidi sono controindicati:

- Grave depressione respiratoria con ipossia e/o ipercapnia.
- Grave malattia polmonare ostruttiva cronica.
- Cuore polmonare
- Grave asma bronchiale
- Ileo paralitico
- Gravidanza (vedere paragrafo 4.6)
- Allattamento (vedere paragrafo 4.6)
- Addome acuto, svuotamento gastrico ritardato.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

L'uso di Daloxyl non è raccomandato nei bambini al di sotto dei 12 anni a causa di dati insufficienti sulla sicurezza e l'efficacia.

Il rischio maggiore di abuso da oppioidi è la depressione respiratoria. Si deve prestare attenzione nella somministrazione di ossicodone a pazienti anziani o debilitati; nei pazienti con grave compromissione della funzione polmonare, epatica o renale; nei pazienti affetti da mixedema, ipotiroidismo, insufficienza corticosurrenale (malattia di Addison), ipertrofia prostatica, psicosi tossica (ad es. alcool), alcoolismo, delirium tremens, nota dipendenza dagli oppioidi, pancreatite, malattie del tratto biliare (colelitiasi), malattie intestinali infiammatorie e ostruttive, ipotensione, ipovolemia pazienti con trauma cranico (a causa del rischio di aumento della pressione intracranica) e in quelli la cui capacità di mantenere la pressione

arteriosa è compromessa, in quelli portatori di disturbi epilettici o con predisposizione alle convulsioni, o pazienti che assumono inibitori delle MAO. In caso di insorgenza o sospetto ileo paralitico, Daloxy deve essere immediatamente interrotto.

I pazienti con grave compromissione epatica devono essere strettamente monitorati.

La depressione respiratoria è il principale rischio di un sovradosaggio da oppioidi e si verifica più comunemente nei pazienti anziani o debilitati. Gli effetti della depressione respiratoria possono causare ritenzione di anidride carbonica nel sangue e secondariamente nel fluido cerebrospinale. Gli oppioidi possono causare grave ipotensione negli individui sensibili.

Daloxo 80 mg capsule a rilascio prolungato

Daloxo 80 mg capsule a rilascio prolungato deve essere evitato nei pazienti mai trattati in precedenza con oppioidi, poiché questo dosaggio può portare a depressione respiratoria pericolosa per la vita.

Come con tutte le preparazioni a base di oppioidi, i prodotti a base di ossicodone devono essere impiegati con cautela dopo un intervento di chirurgia addominale poiché è noto che gli oppioidi alterano la motilità intestinale e non devono essere impiegati fino a quando il medico non è accertato certo che funzionalità intestinale sia normale.

Con l'uso cronico, il paziente può sviluppare tolleranza al farmaco e necessitare di dosi progressivamente più elevate per mantenere il controllo del dolore. Solitamente si verifica tolleranza crociata con altri oppioidi. L'uso prolungato di questo prodotto può portare a dipendenza fisica e con l'improvvisa interruzione della terapia può manifestarsi una sindrome da astinenza. Quando un paziente non necessita più della terapia con ossicodone, può essere consigliabile ridurre gradualmente la dose per prevenire sintomi da astinenza. I sintomi da astinenza possono includere sbadigli, midriasi, lacrimazione, rinorrea, tremore, iperidrosi, ansia, agitazione, palpitazioni convulsioni e insonnia.

Molto raramente, può verificarsi iperalgesia che non risponderà ad un ulteriore incremento della dose di ossicodone, particolarmente a dosi alte. Può essere necessaria una riduzione della dose di ossicodone o una sostituzione con un oppioide alternativo.

L'ossicodone ha un profilo di abuso simile a quello di altri forti agonisti oppioidi. L'ossicodone può essere richiesto e assunto a scopo di abuso da persone con disordini da dipendenza latenti o manifesti. Ma quando viene usato in pazienti affetti da dolore cronico, il rischio di dipendenza fisica e psicologica è chiaramente ridotto. Esiste la potenziale possibilità di sviluppare dipendenza psicologica [tossicodipendenza] agli analgesici oppioidi, incluso l'ossicodone, tuttavia, non sono disponibili dati per determinare la reale incidenza della tossicodipendenza nei pazienti affetti da dolore cronico. Daloxy deve essere usato con particolare attenzione in pazienti con una storia di abuso di alcool e droghe.

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

Per evitare di danneggiare le proprietà di rilascio controllato dei microgranuli contenuti nelle capsule, le capsule a rilascio prolungato e il loro contenuto devono essere ingerite intere e non devono essere rotte, masticate o frantumate. La somministrazione di capsule di ossicodone a rilascio controllato rotte, masticate o frantumate porta al rapido rilascio e all'assorbimento di una dose potenzialmente fatale di ossicodone (vedere paragrafo 4.9).

Daloxy è esclusivamente per uso orale.

Si può prevedere che l'abuso di forme di dosaggio orale somministrate per via parenterale, possa provocare eventi avversi seri, che possono essere fatali.

L'uso pre-operatorio di Daloxy, o entro le prime 12-24 ore del post-operatorio, deve essere evitato. L'esatta tempistica per iniziare il trattamento post-operatorio con Daloxy dipende da un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio per ciascun paziente rispetto al tipo e all'entità dell'intervento, alla procedura di anestesia utilizzata, agli altri medicinali assunti in concomitanza e alla condizione individuale del paziente.

Questo medicinale contiene saccarosio.

I pazienti affetti da problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, malassorbimento di glucosio-galattosio o carenza di saccarosio-isomaltasi, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

Studi *in vitro* hanno evidenziato che l'alcool accelera il rilascio dell'ossicodone da parte di Daloxy. Per questa ragione l'assunzione di alcool è potenzialmente pericolosa durante il trattamento con Daloxy e deve essere strettamente evitata.

Può verificarsi un aumento dell'effetto depressivo sul SNC, in particolare la depressione respiratoria, durante la terapia concomitante con farmaci che agiscono sul SNC quali sedativi, ipnotici, fenotiazine, neurolettici, antidepressivi, antistaminici, antiemetici, altri oppioidi o alcool che possono aumentare le reazioni avverse..

Gli agenti con effetti anticolinergici (ad es. farmaci psicotropi, antistaminici, antiemetici, medicinali contro il morbo di Parkinson) possono intensificare le reazioni avverse di tipo anticolinergico dell'ossicodone quali costipazione, bocca secca o disfunzione dell'escrezione urinaria.

Alterazioni clinicamente rilevanti nell'indice INR (International Normalized Ratio) in entrambe le direzioni sono state osservate in singoli individui se gli anticoagulanti cumarinici vengono co-somministrati con l'ossicodone.

È noto che gli inibitori delle MAO interagiscono con gli analgesici narcotici, Gli inibitori delle MAO causano eccitazione o depressione del SNC associate a crisi iper- o ipotensive (vedere paragrafo 4.4).

L'ossicodone deve essere impiegato con cautela in pazienti ai quali vengono somministrati inibitori delle MAO o che hanno ricevuto inibitori delle MAO nel corso delle ultime due settimane (vedere paragrafo 4.4).

L'ossicodone è metabolizzato principalmente dal CYP3A4, con un contributo del CYP2D6. Le attività di queste vie metaboliche possono essere inibite o indotte da vari farmaci somministrati in concomitanza o da elementi della dieta.

Gli inibitori del CYP3A4, come gli antibiotici macrolidi (es. claritromicina, eritromicina e telitromicina), antifungini azolici (es. ketoconazolo, voriconazolo, itraconazolo, e posaconazolo), inibitori delle proteasi (es. boceprevir, ritonavir, indinavir, nelfinavir e saquinavir), cimetidina e succo di pompelmo, possono causare una riduzione di clearance di ossicodone che può provocare un incremento delle concentrazioni plasmatiche di ossicodone. Pertanto può essere necessario che la dose di ossicodone sia adattata di conseguenza.

Alcuni esempi specifici sono di seguito riportati:

- Itraconazolo, un potente inibitore del CYP3A4, somministrato 200 mg per via orale per cinque giorni, ha fatto aumentare l'AUC dell'ossicodone orale. In media, l'AUC è stata approssimativamente 2,4 volte più alta (intervallo 1,5 - 3,4).
- Voriconazolo, un inibitore del CYP3A4, somministrato 200 mg due volte al giorno per quattro giorni (somministrazione da 400 mg per le prime due dosi), ha aumentato l'AUC dell'ossicodone orale. In media, l'AUC è stata approssimativamente 3,6 volte più alta (intervallo 2,7 - 5,6).
- Telitromicina, un inibitore del CYP3A4, somministrato alla dose di 800 mg per via orale per quattro giorni, ha aumentato l'AUC dell'ossicodone orale. In media, l'AUC è stata approssimativamente 1,8 volte più alta (intervallo 1,3 - 2,3).

- Succo di pompelmo, un inibitore del CYP3A4, somministrato a dosi di 200 ml tre volte al giorno per cinque giorni, ha aumentato l'AUC dell'ossicodone orale. In media, l'AUC è stata approssimativamente 1,7 volte più alta (intervallo 1,1 - 2,1).

Gli induttori del CYP3A4, come rifampicina, carbamazepina, fenitoina ed erba di San Giovanni possono indurre il metabolismo di ossicodone e causare un incremento della clearance di ossicodone che può causare una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di ossicodone. Può essere necessario che la dose di ossicodone sia adattata di conseguenza.

Alcuni esempi specifici sono di seguito riportati:

- Erba di San Giovanni, un induttore del CYP3A4, somministrato a dosi di 300 mg tre volte al giorno per quindici giorni, ha ridotto l'AUC diossicodone orale. In media, l'AUC è stata approssimativamente più bassa del 50% (intervallo 37-57%).
- Rifampicina, un induttore del CYP3A4, somministrato a dosi di 600 mg una volta al giorno per sette giorni, ha ridotto l'AUC diossicodone orale. In media, l'AUC è stata approssimativamente più bassa del 86%.

I farmaci che inibiscono l'attività del CYP2D6, quali paroxetina e chinidina, possono causare una riduzione della clearance di ossicodone che può portare a un incremento delle concentrazioni plasmatiche di ossicodone.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

L'uso di questo prodotto medicinale deve essere evitato per quanto possibile nelle pazienti in stato di gravidanza o in allattamento.

Gravidanza

Daloxyl non deve essere assunto durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Sono disponibili dati limitati sull'uso di ossicodone nelle donne in gravidanza. L'ossicodone attraversa la placenta.

I bambini nati da madri che hanno ricevuto oppioidi durante le ultime 3-4 settimane prima del parto devono essere monitorati per la depressione respiratoria. Si possono osservare sintomi da astinenza nei neonati di madri sottoposte a trattamento con ossicodone.

Allattamento

L'ossicodone può essere secreto nel latte materno e può causare sedazione e depressione respiratoria nel lattante. Daloxyl è controindicato durante l'allattamento.

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

Ossicodone può compromettere la capacità di guidare o utilizzare macchinari. Ciò è più probabile all'inizio del trattamento con Daloxyl, dopo l'aumento della dose e la rotazione del prodotto e se Daloxyl è associato ad alcool o ad altri agenti depressivi del SNC.

I pazienti stabilizzati con una dose specifica non sono necessariamente soggetti a restrizioni. Tuttavia, deve essere il medico a decidere se al paziente può essere consentito di guidare o utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

A causa delle sue proprietà farmacologiche l'ossicodone può causare depressione respiratoria, miosi, spasmo bronchiale e spasmo delle muscolatura liscia e può sopprimere il riflesso della tosse.

Gli effetti indesiderati più frequentemente riportati sono nausea (in particolare all'inizio del trattamento) e costipazione.

La depressione respiratoria è il principale rischio di un sovradosaggio da oppioidi e si verifica più comunemente nei pazienti anziani o debilitati. Nei soggetti sensibili, gli oppioidi possono causare grave ipotensione.

Le seguenti categorie di frequenza costituiscono la base della classificazione degli effetti indesiderati:

Termine	Frequenza
Molto comune:	$\geq 1/10$
Comune:	$\geq 1/100, < 1/10$
Non comune:	$\geq 1/1.000, < 1/100$
Raro:	$\geq 1/10.000, < 1/1.000$
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.

Infezioni e infestazioni

Raro: Herpes simplex

Disturbi del sistema immunitario

Non comune: Ipersensibilità

Non nota: Reazione anafilattica (shock)

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comune: Riduzione fino alla perdita dell'appetito

Non comune: Disidratazione

Raro: Aumento dell'appetito

Disturbi psichiatrici

Comune: alterato Alterazione dell'umore e cambiamento della personalità (es., ansia, depressione, umore euforico), attività ridotta, irrequietezza, iperattività psicomotoria, agitazione, nervosismo, insonnia, pensiero anomalo, confusione

Non comune: Disturbi della percezione (ad es. allucinazione, derealizzazione), labilità emotiva, riduzione della libido, dipendenza da farmaco (vedere paragrafo 4.4)

Non nota: Aggressività

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: Sedazione (sonnolenza fino a deprimere il livello di coscienza), capogiro, cefalea

Comune: Sincope, parestesia, tremore

Non comune: Concentrazione compromessa, emicrania, disgeusia, ipertonica, , contrazione muscolare involontaria, ipoestesia, coordinazione anormale, convulsioni (specialmente nelle persone con disturbi epilettici o predisposizione alle convulsioni), disturbi del linguaggio

Non nota: Iperalgesia

Patologie dell'occhio

Non comune: Alterazioni della vista, miosi

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non comune: Compromissione dell'udito, vertigini

Patologie cardiache

Non comune: Tachicardia, palpitazioni (nell'ambito della sindrome da astinenza)

Patologie vascolari

Comune: Ipotensione

Non comune: Vasodilatazione

Raro: Ipotensione ortostatica

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune: Dispnea

Non comune: Disfonia, tosse, depressione respiratoria

Patologie gastrointestinali

Molto comune: Costipazione, vomito, nausea

Comune: Dolore addominale, diarrea, bocca secca, singhiozzo, dispepsia

Non comune: Ulcerazione della bocca, stomatite, flatulenza, disfagia, eruttazione, ileo

Raro: Melena, disturbi dentali, sanguinamento gengivale,

Non nota: Carie dentale

Patologie epatobiliari

Non comune:

Enzimi epatici aumentati

Non nota: Colestasi, colica biliare

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Molto comune: Prurito

Comune: Reazioni cutanee/rash, iperidrosi

Non comune: Secchezza della cute

Raro: Orticaria

Patologie renali e urinarie

Comune: Ritenzione urinaria, disuria, urgenza della minzione

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non comune: Disfunzione erettile,

Non nota: Amenorrea

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: Brividi, astenia

Non comune: Dipendenza fisica con sindrome da astinenza da farmaco, dolore (ad es. dolore toracico), malessere, edema, edema periferico, tolleranza al farmaco, sete

Raro: Aumento di peso, riduzione di peso,

Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura

Non comune: Lesioni dovute ad 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 Sito web:

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi da intossicazione

Il sovradosaggio acuto da ossicodone può manifestarsi con miosi, depressione respiratoria, sonnolenza che progredisce fino a stupore o coma, ipotonia, bradicardia e ipotensione. Nei casi più gravi possono verificarsi coma, edema polmonare non cardiogenico e insufficienza circolatoria che possono condurre fino ad un esito fatale.

Trattamento dell'intossicazione

Il sovradosaggio può essere trattato con la somministrazione di antagonisti oppioidi (ad es. naloxone 0,4-2 mg per via endovenosa). La somministrazione deve essere ripetuta ad intervalli di 2-3 minuti se necessario, o tramite infusione di 2 mg in 500 ml di sodio cloruro allo 0,9% o di destrosio al 5% (0,004 mg/ml di naloxone). La velocità di infusione deve essere regolata in rapporto alle precedenti dosi somministrate in bolo e in funzione della risposta del paziente.

Deve essere tenuto in considerazione lo svuotamento gastrico.

Nella gestione dello shock conseguente al sovradosaggio devono essere utilizzate misure di supporto (incluse ventilazione artificiale, ossigeno, agenti vasopressori e infusione di liquidi), secondo le indicazioni. Arresto cardiaco o aritmia possono richiedere il massaggio cardiaco o la defibrillazione. Se necessario, si deve ricorrere alla ventilazione artificiale. Deve essere mantenuto il metabolismo idro-elettrolitico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categorica farmacoterapeutica : Alcaloidi naturali dell'oppio, codice ATC: N02AA05.

L'ossicodone ha un'affinità per i recettori oppiacei del cervello kappa, mu e delta, del midollo spinale e degli organi periferici. L'ossicodone è un agonista oppiaceo di tali recettori senza proprietà antagoniste. L'effetto terapeutico è principalmente analgesico e sedativo.

Rispetto all'ossicodone tradizionale, in monoterapia o in associazione, Daloxy capsule a rilascio prolungato fornisce un periodo molto più lungo di sollievo dal dolore senza aumentare gli effetti indesiderati.

Sistema endocrino

Gli oppioidi possono influenzare gli assi ipotalamo-ipofisi-surrene o gonadici. Possono essere osservati alcuni cambiamenti incluso un aumento della prolattina sierica e una riduzione plasmatica di cortisolo e testosterone. I sintomi clinici possono essere manifesti con tali cambiamenti ormonali.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento e distribuzione

Per evitare di danneggiare le proprietà di rilascio prolungato dei microgranuli contenuti nelle capsule, queste e il loro contenuto non devono essere masticate o frantumate poiché ciò porterebbe ad un rilascio rapido di ossicodone.

La biodisponibilità relativa di ossicodone a rilascio prolungato è comparabile all'ossicodone orale tradizionale, ma il primo raggiunge le concentrazioni plasmatiche massime a circa 3 ore invece di 1-1,5 ore. Le concentrazioni massime e minime dell'ossicodone a rilascio prolungato e a rilascio immediato sono simili quando viene somministrato rispettivamente ogni 12 e ogni 6 ore, con la stessa dose giornaliera totale. La biodisponibilità assoluta di ossicodone ammonta a circa 2/3 del farmaco originario. L'ossicodone ha un volume di distribuzione allo stato stazionario di 2,6 l/kg; il legame alle proteine plasmatiche è nell'intervallo

38-45%; un'emivita di eliminazione di 4-6 ore; una clearance plasmatica totale di 0,8 l/min. Lo stato stazionario della formulazione a rilascio prolungato viene raggiunta mediamente in circa 1 giorno.

Biotrasformazione ed eliminazione

L'ossicodone viene metabolizzato nell'intestino e nel fegato in norossicodone e ossimorfone e in vari glucuronidi coniugati. Norossicodone e ossimorfone vengono prodotti attraverso il sistema del citocromo P450. Studi *in vitro* suggeriscono che è improbabile che dosi terapeutiche di cimetidina influiscano sulla produzione di norossicodone. La chinidina riduce la produzione di ossimorfone nell'uomo senza influenzare in maniera sostanziale la farmacodinamica di ossicodone. Il contributo dei metaboliti all'effetto farmacodinamico complessivo è insignificante. L'ossicodone e i suoi metaboliti vengono escreti sia nelle urine che nelle feci. Inoltre l'ossicodone attraversa la placenta e può essere rilevato nel latte materno.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute e genotossicità.

L'ossicodone non ha mostrato di avere alcun effetto sulla fertilità e sullo sviluppo iniziale dell'embrione in ratti maschi e femmine a dosi fino a 8 mg/kg di peso corporeo e non ha indotto malformazioni nei ratti a dosi fino a 8 mg/kg e nei conigli a dosi di 125 mg/kg di peso corporeo. Tuttavia, nei conigli quando i singoli feti sono stati utilizzati nella valutazione statistica, è stato osservato un aumento dose-correlato di modificazioni nello sviluppo (aumento delle incidenze di 27 vertebre presacrali, coppie di costole in eccesso). Quando tali parametri sono stati statisticamente valutati utilizzando le cucciolate, risultava aumentata solo l'incidenza di 27 vertebre presacrali, e solo nel gruppo trattato con 125 mg/kg, una dose che ha prodotto effetti farmacotossici gravi negli animali gravidi. In uno studio sullo sviluppo pre- e post-natale in ratti della generazione F1, il loro peso corporeo era più basso alla dose di 6 mg/kg/die rispetto al peso corporeo del gruppo di controllo a dosi che riducevano il peso materno e l'assunzione di cibo (NOAEL 2 mg/kg di peso corporeo). Non ci sono stati effetti sui parametri di sviluppo fisici, riflesso logici e sensoriali, né sugli indici comportamentali e riproduttivi. Non ci sono stati effetti sulla generazione F2.

Non sono stati condotti studi a lungo termine sul potenziale cancerogenico.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula:

Sfere di zucchero (contenenti saccarosio e amido di mais)

Ipromellosa

Poliacrilato dispersione al 30%

Talco

Involucro della capsula:

Inchiostro di stampa nero

Gommalacca

Ferro ossido nero (E172)

Daloxyl 10 mg (giallo): Gelatina, Titanio diossido (E171), Ferro ossido giallo (E172)

Daloxyl 20 mg (verde): Gelatina, Indaco carminio (E132), Ferro ossido nero (E172), Titanio diossido (E171), Ferro ossido giallo (E172)

Daloxyl 40 mg (bianco): Gelatina, Titanio diossido (E171)

Daloxyl 80 mg (rosa): Gelatina, Titanio diossido (E171), Ferro ossido rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in cloruro di polivinile/alluminio.

20 capsule rigide a rilascio prolungato
25 capsule rigide a rilascio prolungato
28 capsule rigide a rilascio prolungato
50 capsule rigide a rilascio prolungato
56 capsule rigide a rilascio prolungato
98 capsule rigide a rilascio prolungato
100 capsule rigide 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

ETHYPHARM
194 Bureaux de la Colline - Bâtiment D
92213 Saint Cloud Cedex
France

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: {GG mese AAAA}

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO