

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

Ossicodone e Naloxone Ethypharm, 10 mg/5mg compresse a rilascio prolungato

Ossicodone e Naloxone Ethypharm, 20 mg/10mg compresse a rilascio prolungato

Ossicodone e Naloxone Ethypharm, 40mg/20mg compresse a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ossicodone e Naloxone Ethypharm, 5 mg/2,5 mg

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 5 mg di ossicodone cloridrato equivalenti a 4,5 mg di ossicodone, e 2,5 mg di naloxone cloridrato come 2,75 mg di naloxone cloridrato diidrato equivalenti a 2,25 mg di naloxone.

Ossicodone e Naloxone Ethypharm, 10 mg/5 mg

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 10 mg di ossicodone cloridrato equivalenti a 9,0 mg di ossicodone, e 5,0 mg di naloxone cloridrato come 5,5 mg di naloxone cloridrato diidrato equivalenti a 4,5 mg di naloxone.

Ossicodone e Naloxone Ethypharm, 20 mg/10 mg

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 20 mg di ossicodone cloridrato equivalenti a 18 mg di ossicodone, e 10 mg di naloxone cloridrato come 11 mg di naloxone cloridrato diidrato equivalenti a 9,01 mg di naloxone.

Ossicodone e Naloxone Ethypharm, 40mg/20 mg

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 40 mg di ossicodone cloridrato equivalenti a 36 mg di ossicodone, e 20 mg di naloxone cloridrato come 22 mg di naloxone cloridrato diidrato equivalenti a 18,02 mg di naloxone.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse a rilascio prolungato

Ossicodone e Naloxone Ethypharm, 5 mg / 2,5 mg

Compresse rivestite, di colore blu, 9.6x4.8mm, ellittiche, biconvesse, con inciso "5" su un lato.

Ossicodone e Naloxone Ethypharm, 10 mg / 5 mg

Compresse rivestite, di colore da bianco a biancastro, 9.6x4.8mm, ellittiche, biconvesse, con inciso "10" su un lato.

Ossicodone e Naloxone Ethypharm 20 mg / 10 mg

compresse rivestite, di colore rosa, 9.6x4.8mm, ellittiche, biconvesse, con inciso "20" su un lato.

Ossicodone e Naloxone Ethypharm, 40 mg / 20 mg

compresse rivestite, di colore giallo, 11x5.5mm, ellittiche, biconvesse, con inciso "40" su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni Terapeutiche

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

L'antagonista oppioide naloxone è aggiunto per contrastare la stitichezza indotta dall'oppioide attraverso il blocco dell'azione di ossicodone a livello dei recettori oppioidi localizzati nell'intestino.

Ossicodone e Naloxone Ethypharm è indicato negli adulti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Edition 08/2015

2

L'efficacia analgesica di Ossicodone e Naloxone Ethypharm è equivalente a quella delle formulazioni a rilascio prolungato contenenti ossicodone cloridrato.

Il dosaggio deve essere adeguato alla intensità del dolore e alla sensibilità individuale del paziente. Se non diversamente prescritto, Ossicodone e Naloxone Ethypharm 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 Ossicodone e Naloxone Ethypharm, questo dipenderà dalla loro precedente esperienza con gli oppioidi.

L'uso di Ossicodone e Naloxone Ethypharm da 5 mg/2,5 mg, va usato per la titolazione, quando si inizia una terapia e quando va regolato il dosaggio individuale..

La dose massima giornaliera di Ossicodone e Naloxone Ethypharm è 80 mg di ossicodone cloridrato e 40 mg di naloxone cloridrato. Per quei pazienti che richiedono dosaggi più elevati di Ossicodone e Naloxone Ethypharm, 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 e Naloxone Ethypharm e conseguente passaggio ad altro oppioide si può verificare un peggioramento della funzione intestinale.

Alcuni pazienti in trattamento con Ossicodone e Naloxone Ethypharm secondo un regolare schema temporale, richiedono un trattamento con analgesici a rilascio immediato quali “farmaci di soccorso” per il trattamento del dolore episodico intenso. Ossicodone e Naloxone Ethypharm 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 deve approssimativamente corrispondere a 1/6 dell'equivalente dose giornaliera di ossicodone cloridrato.

La richiesta di più di due somministrazioni di “farmaci di soccorso” al giorno è generalmente una indicazione che la dose di Ossicodone e Naloxone Ethypharm necessita di un adeguamento al rialzo. Tale adeguamento 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, 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 una adeguata analgesia e che faccia ricorrere il meno possibile ad altro “farmaco di soccorso”, per tutto il tempo per cui è necessaria una terapia per il dolore.

Ossicodone e Naloxone Ethypharm è assunto, ad un determinato dosaggio, due volte al giorno secondo uno schema temporale fisso. 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 di dolore, possono trarre beneficio da un dosaggio asimmetrico adattato all'andamento del loro dolore. Generalmente deve essere utilizzata 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 necessari dosaggi più alti.

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

Durata dell'uso

Ossicodone e Naloxone Ethypharm non deve essere somministrato per lunghi periodi se non assolutamente necessario. Se, in base alla natura e alla gravità della malattia, si rendesse necessario un trattamento del dolore a lungo termine, è richiesto un attento e regolare monitoraggio per stabilire se e in quale misura sia necessario un ulteriore trattamento. Quando il paziente non necessita più di una terapia oppioide, può essere consigliabile diminuire gradualmente la dose di Ossicodone e Naloxone Ethypharm (vedere paragrafo 4.4).

Anziani

Come per i giovani adulti, il dosaggio deve essere adattato all'intensità del dolore e alla sensibilità del singolo paziente.

Pazienti con funzione epatica compromessa

Uno studio clinico effettuato su pazienti con compromissione epatica, ha evidenziato che le concentrazioni plasmatiche sia di ossicodone che di naloxone, sono elevate. Le concentrazioni di naloxone sono incrementate in maniera maggiore rispetto a ossicodone (vedere paragrafo 5.2). Nei pazienti con compromissione epatica, non è ancora nota la rilevanza clinica di una più alta esposizione a naloxone. Deve essere usata particolare attenzione quando si somministra Ossicodone e Naloxone Ethypharm a pazienti con compromissione epatica di lieve entità (vedere paragrafo 4.4). Ossicodone e Naloxone Ethypharm è controindicato nei pazienti con compromissione epatica di grado da moderato a grave (vedere paragrafo 4.3).

Pazienti con danno renale.

Uno studio clinico effettuato su pazienti con danno renale ha mostrato che le concentrazioni plasmatiche di ossicodone e di naloxone sono elevate. Le concentrazioni di naloxone sono incrementate in maniera maggiore rispetto a quanto accade per ossicodone (vedere paragrafo 5.2). Non è ancora nota la rilevanza clinica di

Una esposizione relativamente alta a naloxone, nei pazienti con danno renale. Deve essere usata particolare attenzione quando si somministra Ossicodone e Naloxone Ethypharm a pazienti con danno renale (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Ossicodone e Naloxone Ethypharm non è stata stabilita nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni. Non sono disponibili dati.

Modo di somministrazione

Uso orale.

Ossicodone e Naloxone Ethypharm è assunto al dosaggio stabilito due volte al giorno, secondo uno schema temporale fisso.

Le compresse a rilascio prolungato possono essere assunte con o senza e con una quantità sufficiente liquido. Le compresse di Ossicodone e Naloxone Ethypharm devono essere degluite intere, non devono essere spezzate, masticate o frantumate.

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 siano controindicati
- Grave depressione respiratoria con ipossia e/o ipercapnia
- malattia polmonare -ostruttiva cronica grave
- Cuore polmonare
- Asma bronchiale grave
- Ileo paralitico non indotto da oppioidi
- Compromissione epatica di grado da moderato o grave.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Il rischio maggiore causato dall'eccesso di oppioidi è la depressione respiratoria.

Deve essere usata cautela nel somministrare Ossicodone e Naloxone Ethypharm a pazienti anziani o infermi, pazienti con ileo paralitico indotto da oppioidi, pazienti con funzione polmonare gravemente compromessa, mixedema, ipotiroidismo, morbo di Addison (insufficienza corticosurrenale), psicosi tossica, colelitiasi, ipertrofia prostatica, alcolismo, delirium tremens, pancreatite, ipotensione, ipertensione, malattia cardiovascolare preesistente, trauma cranico (causa dovuto al rischio di aumento della pressione intracranica), disturbi dell'epilessia o predisposizione alle convulsioni, o pazienti sottoposti a trattamento con inibitori MAO.

Deve inoltre essere usata cautela nel somministrare Ossicodone e Naloxone Ethypharma a pazienti con lieve compromissione epatica o con lieve danno renale. Un attento monitoraggio medico è particolarmente necessario per pazienti con grave danno renale.

La diarrea può essere considerata quale possibile effetto di naloxone.

In pazienti sottoposti a trattamento con alte dosi di oppioidi e per un lungo periodo di tempo, il passaggio al trattamento con Ossicodone e Naloxone Ethypharm può inizialmente provocare la sindrome da astinenza. Questi pazienti possono richiedere una specifica attenzione.

Ossicodone e Naloxone Ethypharm 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 e Naloxone Ethypharm può portare alla dipendenza fisica. A seguito di brusca interruzione della terapia, possono manifestarsi sintomi da astinenza. Se non è più necessario il trattamento con Ossicodone e Naloxone Ethypharm, si consiglia di ridurre gradualmente la dose giornaliera, al fine di evitare la comparsa della sindrome da astinenza.

Esiste la potenziale possibilità di sviluppare dipendenza psicologica (assuefazione) agli analgesici oppioidi, incluso Ossicodone e Naloxone Ethypharm. Ossicodone e Naloxone Ethypharm deve essere usato con particolare attenzione nei pazienti con storia di abuso di alcool e droga. L'ossicodone da solo ha un profilo di abuso simile a quello degli altri potenti agonisti oppioidi.

Al fine di non compromettere la caratteristica delle compresse a rilascio prolungato, le compresse a rilascio prolungato devono essere assunte intere e non devono essere spezzate, masticate o frantumate. Spezzare, masticare o frantumare le compresse a rilascio prolungato, prima di ingerirle, comporta un più veloce rilascio dei principi attivi e l'assorbimento di una possibile dose fatale di ossicodone (vedere paragrafo 4.9).

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

Non sono stati condotti studi sulla sicurezza ed efficacia di Ossicodone e Naloxone Ethypharm in bambini e adolescenti sotto i 18 anni di età. Per tale motivo l'uso nei bambini ed adolescenti sotto i 18 anni di età, va evitato.

Non c'è esperienza clinica in pazienti malati di cancro associato a carcinomatosi peritoneale o a sindrome subocclusiva, negli stadi avanzati dei tumori dell'apparato digerente e della pelvi. Perciò l'uso di Ossicodone e Naloxone Ethypharm in questa popolazione, va evitato.

Ossicodone e Naloxone Ethypharm va evitato per un uso pre-operatorio o entro le prime 12/24 ore post-operatorie. Sulla base del tipo e della entità dell'intervento, del tipo di procedura anesthetica utilizzata, altre co-somministrazioni e della condizione individuale del paziente, il momento giusto per l'avvio di un trattamento post-operatorio con Ossicodone e Naloxone Ethypharm dipende dall'attenta valutazione del rapporto rischio/ beneficio per ogni singolo paziente.

Deve essere fortemente scoraggiato ogni abuso di Ossicodone e Naloxone Ethypharm da parte di tossicodipendenti. L'abuso di Ossicodone e Naloxone Ethypharm per via parenterale, intranasale o orale da parte di individui dipendenti da agonisti oppioidi, quali eroina, morfina

o metadone, produce marcati sintomi da astinenza –a causa delle caratteristiche di naloxone quale antagonista del recettore oppioide – o intensifica i sintomi da astinenza già presenti (vedere paragrafo 4.9).

Ossicodone e Naloxone Ethypharm è costituito da una matrice con due polimeri, destinata solamente per un uso orale. Un uso abusivo di iniezioni per via parenterale dei componenti della compressa a rilascio prolungato (specialmente il talco) può provocare necrosi locale del tessuto e granulomi polmonari o possono portare ad altri effetti indesiderati gravi e potenzialmente fatali.

La matrice vuota della compressa a rilascio prolungato può essere visibile nelle feci.

L'uso di Ossicodone e Naloxone Ethypharm può produrre risultati positivi nei controlli antidoping. L'uso di Ossicodone e Naloxone Ethypharm come agente dopante può risultare rischioso per la salute.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Le sostanze che esercitano un effetto depressivo sul SNC (per es., altri oppioidi, sedativi, ipnotici, antidepressivi, fenotiazine, neurolettici, antistaminici, antiemetici), possono accentuare l'effetto depressivo sul SNC (es., depressione respiratoria) di Ossicodone e Naloxone Ethypharm.

L'alcool può aumentare gli effetti farmacodinamici di Ossicodone e Naloxone Ethypharm; l'uso concomitante deve essere evitato.

Modifiche clinicamente rilevanti relative all'International Normalized Ratio/Tempo di Protrombina (INR o tempo di Quick) sono state osservate in maniera bidirezionale, 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 tali vie metaboliche può essere inibita o indotta dalla contemporanea somministrazione di altri farmaci o da elementi della dieta. Di conseguenza, il dosaggio di Ossicodone e Naloxone Ethypharm può richiedere un adeguato

adattamento. Gli inibitori di CYP3A4, quali 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), cimetidina e succo di pompelmo, possono causare una riduzione di “clearance” di ossicodone, da cui potrebbe derivare un aumento della sua concentrazione plasmatica. Potrebbe essere quindi necessaria una riduzione della dose di Ossicodone e Naloxone Ethypharm e una conseguente ri-titolazione.

Gli induttori di CYP3A4, quali rifampicina, carbamazepina, fenitoina e l’“erba di San Giovanni”, possono portare ad un’induzione del metabolismo di ossicodone e causare un aumento di “clearance” di tale principio attivo, 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, quali paroxetina, fluoxetina e chinidina possono provocare una diminuzione della clearance di ossicodone che può portare ad un aumento delle sue concentrazioni plasmatiche. La somministrazione concomitante di inibitori di CYP2D6 non ha significativi effetti sull’eliminazione di ossicodone e non influenza i suoi effetti farmacodinamici.

Studi *in vitro* sul metabolismo indicano che non sono previste interazioni clinicamente rilevanti tra ossicodone e naloxone. E’ verosimile che a concentrazioni terapeutiche, sia 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 Ethypharm nelle donne in gravidanza e durante il parto. I limitati dati negli uomini sull’uso di ossicodone durante la gravidanza non rivelano evidenze di un aumentato rischio di anomalie congenite. Per naloxone non sono disponibili dati clinici sufficienti sull’esposizione in gravidanza. Tuttavia, l’esposizione sistemica delle donne a naloxone dopo l’uso di Ossicodone e Naloxone Ethypharm, è relativamente bassa (vedere paragrafo 5.2). Sia naloxone che ossicodone

passano 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 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. Ossicodone e Naloxone Ethypharm 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. È stato misurato un rapporto di concentrazione latte - plasma di 3,4:1 e pertanto sono ipotizzabili effetti di ossicodone nel lattante. Non è noto se anche il naloxone penetri nel latte materno. Comunque dopo l'assunzione di Ossicodone e Naloxone Ethypharm, i livelli sistemici di naloxone sono molto bassi (vedere paragrafo 5.2). Un rischio per il lattante non può essere escluso, in particolare dopo l'assunzione di dosi multiple di Ossicodone e Naloxone Ethypharm da parte della madre che allatta. L'allattamento al seno deve essere interrotto durante il trattamento con Ossicodone e Naloxone Ethypharm.

Fertilità

Non ci sono dati relativi alla fertilità.

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

Ossicodone e Naloxone Ethypharm altera moderatamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Ciò è particolarmente probabile all'inizio del trattamento con Ossicodone e Naloxone Ethypharm, dopo un aumento del dosaggio o una "rotazione" del farmaco e se Ossicodone e Naloxone Ethypharm è utilizzato in combinazione con altri agenti depressivi del SNC. I pazienti stabilizzati con uno specifico dosaggio non devono necessariamente richiedere misure restrittive. Pertanto è necessario che i pazienti consultino il medico per verificare se possono guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le seguenti frequenze sono la base per la valutazione degli effetti indesiderati:

Molto comune ($\geq 1/10$)

Comune ($\geq 1/100$ e $< 1/10$)

Non comune ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$)

Raro ($\geq 1/10.000$ e $\leq 1/1.000$)

Molto raro ($< 1/10.000$)

Non nota (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.

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità			
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Diminuzione dell'appetito fino a perdita				

	dell'appetito				
Disturbi psichiatrici	Insomnia	Irrequietezza Pensiero anormale Ansia Confusione Depressione Nervosismo			Umore euforico Allucinazioni Incubi
Patologie del sistema nervoso	Capogiro Cefalea Sonnolenza	Convulsioni ¹ Alterazione dell'attenzione Disturbo del linguaggio Sincope Tremori			Parestesia Sedazione
Patologie dell'occhio		Compromissione della visione			
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Vertigini				
<u>Patologie cardiache</u>		Angina pectoris Palpitazioni	Tachicardia		
<u>Patologie vascolari</u>	Vampate di calore	Diminuzione della pressione sanguigna Aumento della pressione sanguigna			
<u>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</u>		Dispnea Rinorrea Tosse	Sbadiglio		
<u>Patologie gastrointestinali</u>	Dolore addominale Stitichezza Diarrea Bocca secca	Distensione addominale	Patologie dentali		Eruttazione

	Dispepsia Vomito Nausea Flatulenza				
Patologie epatobiliari		Aumento degli enzimi epatici Colica biliare			
Patologie della cutee del tessuto sottocutaneo	Prurito Reazioni della pelle Iperidrosi				
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					Disfuzione erettile
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Condizioni asteniche	Sindrome da astinenza Dolore toracico Brividi Malessere Dolore Edema Periferico Riduzione del	Aumento di peso		

		p e s o			
<u>Traumatismo, avvelenamento e complicazione daprocedura</u>		Traumatismo da incidenti			

¹ particolarmente in persone con attacchi epilettici o soggette a convulsioni

² particolarmente in pazienti con una storia clinica di malattie coronariche

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	Molto raro	Non nota
<u>Infezioni e infestazioni</u>			Herpes simplex		
Disturbi del sistema immunitario					Risposte anafilattiche
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Disidratazione	Appetito aumentato		
Disturbi psichiatrici	Umore alterato e modificazioni della	Agitazione Disturbi della percezione (ad es.,			

	personalità Attività ridotta Iperattività psicomotoria	derealizzazione) Riduzione della Libido Tossicodipenden za			
Patologie del sistema nervoso		Concentrazione compromessa Emicrania Disgeusia Ipertonia Contrazioni muscolari involontarie Ipoestesia Coordinazione anormale			
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Udito compromesso			
<u>Patologie vascolari</u>		Vasodilazione			
<u>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</u>		Disfonia	o		
<u>Patologie gastrointestinali</u>	Singhiozzo	Disfagia Ileo Ulcerazioni della Bocca Stomatite	Melena Sanguinament o gengivale		
Patologie epatobiliari				Colestasi	Colestasi
Patologie della cutee 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 farmaco			

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 www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi di intossicazione

A seconda della storia del paziente, un sovradosaggio di Ossicodone e Naloxone Ethypharm 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 allo stupore, flaccidità muscolo-scheletrica, bradicardia come pure ipotensione. Nei casi più gravi può verificarsi coma, edema polmonare non cardiogeno e insufficienza circolatoria che possono evolvere fino ad un esito fatale.

Sono improbabili sintomi di sovradosaggio da solo naloxone.

Terapia della intossicazione

Sintomi da astinenza dovuti ad un 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 – 2mg, 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 sodio cloruro allo 0.9% o di destrosio al 5% (0,004 mg/ml di naloxone).

L'infusione deve essere somministrata ad una velocità corrispondente alle dosi precedentemente somministrate in bolo e sulla base della risposta del paziente.

Deve essere presa in considerazione la lavanda gastrica.

Devono essere impiegate, come necessario, misure di supporto (ventilazione artificiale, ossigeno, infusione di vasopressori e di fluidi), , per la gestione dello 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 mantenuti l'equilibrio idrico ed elettrolitico.

5. PROPRIETA' 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 es., intestino). Ossicodone agisce come agonista del recettore oppioide e produce sollievo dal dolore 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, a seguito di somministrazione orale, è del < 3%, è quindi improbabile un effetto sistemico clinicamente rilevante. A causa dell'antagonismo competitivo locale di naloxone sull'effetto di ossicodone sui recettori oppioidi intestinali, naloxone riduce i disturbi della funzione intestinale tipici di un trattamento con oppioidi.

Efficacia clinica e sicurezza

In uno studio clinico parallelo di 12 settimane, condotto in doppio cieco su un gruppo di 322 pazienti con stitichezza indotta da oppioidi, i pazienti che sono stati trattati con ossicodone cloridrato – naloxone cloridrato, nell'ultima settimana di trattamento, hanno avuto in media un movimento intestinale spontaneo extra (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 trattato in monoterapia con ossicodone (31% versus 55%, rispettivamente, $p < 0,0001$). Risultati simili sono stati osservati in uno studio condotto 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 somministrato in monoterapia allo stesso dosaggio.

Gli oppioidi possono influenzare gli assi ipotalamo-ipofisi-surrene e delle gonadi. Tra le modificazioni osservate, 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. La rilevanza clinica di questi risultati non è nota. Non è noto se ossicodone, oppioide semisintetico, abbia, sul sistema immunitario, gli stessi effetti degli oppioidi naturali.

5.2 Proprietà Farmacocinetiche

Ossicodone cloridrato

Assorbimento

Ossicodone, a seguito di somministrazione orale, ha una elevata biodisponibilità assoluta, fino al 87%.

Distribuzione

Una volta assorbito, ossicodone si distribuisce 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 *nor*-ossicodone e ossimorfone e a vari glucuronidi coniugati. *Nor*-ossicodone, ossimorfone e *nor*-ossimorfone 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

A seguito di somministrazione orale, naloxone ha una disponibilità sistemica molto bassa (<3%).

Distribuzione

Naloxone attraversa la barriera placentare. 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 alle 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.

Ossicodone cloridrato/naloxone cloridrato (Ossicodone e Naloxone Ethypharm) in combinazione

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

Le caratteristiche farmacocinetiche di ossicodone di Ossicodone e Naloxone Ethypharm sono equivalenti a quelle di ossicodone cloridrato, compresse a rilascio prolungato, somministrate in combinazione con naloxone cloridrato, compresse a rilascio prolungato .

Tutti i dosaggi di Ossicodone e Naloxone Ethypharm sono intercambiabili.

Dopo somministrazione orale di Ossicodone e Naloxone Ethypharm, alla 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 naloxone-3-glucuronide, come marcatore surrogato, poiché si raggiunge una concentrazione plasmatica sufficientemente elevata da essere misurata.

Nel complesso, dopo l'ingestione di una colazione ad alto contenuto di grassi, la biodisponibilità e il picco della concentrazione plasmatica (C_{max}) di ossicodone vengono aumentate di una media del 16% e del 30% rispettivamente, rispetto alla somministrazione in condizioni di digiuno. Questo è stato valutato come clinicamente non rilevante, quindi Ossicodone e Naloxone Ethypharm, compresse a rilascio prolungato, 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 e Naloxone Ethypharm sembrano improbabili.

Anziani

Ossicodone:

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

Naloxone:

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

Naloxone-3-glucuronide:

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

Pazienti con compromissione della funzione epatica

Ossicodone:

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

Naloxone:

Per AUC_t di naloxone, c'è stato un aumento medio del 411% (IC 90%: 152, 1112), 11518% (IC 90%: 4259, 31149) e 10666% (IC 90%: 3944, 28847), rispettivamente, nei soggetti con compromissione epatica lieve, moderata e grave, rispetto ai volontari sani. Per la C_{max} di naloxone, c'è stato un aumento medio del 193% (IC 90%: 115, 324), 5292% (90% CI: 3148, 8896) e 5252% (90% CI: 3124, 8830), rispettivamente, nei soggetti con compromissione epatica lieve, moderata e grave, rispetto ai volontari sani. A causa di una quantità insufficiente di dati disponibili, $t_{1/2}$ 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, c'è stato un aumento medio del 157% (IC 90%: 89, 279), 128% (IC 90%: 72, 227) e 125% (IC 90%: 71, 222), rispettivamente, nei soggetti con compromissione epatica lieve, moderata e grave, rispetto ai volontari sani. Per la C_{max} di naloxone-3-glucuronide, c'è stato un aumento medio del 141% (IC 90%: 100, 197), 118% (IC 90%: 84, 166) e una diminuzione al 98% (IC 90%: 70, 137), rispettivamente, nei soggetti con compromissione epatica lieve, moderata e grave, rispetto ai volontari sani. Per $t_{1/2}$ di naloxone-3-glucuronide, c'è stato un aumento medio di 117% (IC 90%: 72, 161), un calo al 77% (IC 90%: 32, 121) e al 94% (IC 90%: 49, 139), rispettivamente, nei soggetti con compromissione epatica lieve, moderata e grave, rispetto ai volontari sani.

Pazienti con danno renale

Ossicodone:

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

Naloxone:

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

Naloxone-3-glucuronide:

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

Abuso

Al fine di evitare di danneggiare le tipiche proprietà delle compresse a rilascio prolungato, le compresse di Ossicodone e Naloxone Ethypharm non devono essere spezzate, frantumate o masticate, perché questo porterebbe ad un rapido rilascio dei principi attivi. Inoltre, naloxone, se somministrato per via intranasale, ha una velocità di eliminazione più lenta. Entrambe le caratteristiche indicano che l'abuso di Ossicodone e Naloxone Ethypharm non produrrà l'effetto desiderato. Nei ratti ossicodone-dipendenti, la somministrazione endovenosa di ossicodone cloridrato/naloxone cloridrato, nel rapporto di 2:1, ha provocato sintomi di astinenza.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non ci sono dati relativi a studi riguardanti la tossicità riproduttiva della combinazione di ossicodone e naloxone.

Studi effettuati sui singoli componenti hanno mostrato che ossicodone non ha effetti sulla fertilità e sullo sviluppo embrionale precoce, nei ratti maschi e nelle 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 di peso corporeo. Tuttavia, nei conigli, quando, ai fini della valutazione statistica, sono stati utilizzati singoli feti, è stato osservato un aumento di anomalie nello sviluppo dose-correlato (aumento dell'incidenza di 27 vertebre pre-sacrali e di costole soprannumerarie). Quando tali parametri sono stati statisticamente valutati, con l'utilizzo di cucciolate, è risultata aumentata solamente l'incidenza relativa alle 27 vertebre pre-sacrali e soltanto 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 condotti su ratti F1, con dosi 6 mg/kg/die i loro pesi corporei sono risultati inferiori se paragonati al peso corporeo del gruppo di controllo trattato 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 comportamentali e riproduttivi. Gli studi standard sulla tossicità riproduttiva di naloxone mostrano che ad alte dosi somministrate per via orale, naloxone non è risultato teratogeno e /o embrio/fetotossico e non influisce sullo sviluppo pre/post-natale. A dosi molto elevate (800 mg/kg/die), naloxone, a dosaggi che hanno prodotto una significativa tossicità nelle ratte madri (es.: perdita del peso corporeo, convulsioni), ha causato un'aumentata mortalità dei cuccioli nel periodo immediatamente successivo al parto. 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. Con naloxone, è stato condotto uno studio di carcinogenicità orale nei ratti della durata di 24 mesi, con dosi fino a 100 mg/kg/die. I risultati indicano che naloxone non è carcinogenico in queste condizioni.

Ossicodone e naloxone, in forma di entità singole, mostrano un potenziale clastogenico nei tests *in vitro*. Tuttavia, simili effetti non sono stati osservati nei test *in vivo*, anche a dosi tossiche. I risultati indicano che il rischio mutageno di Ossicodone e Naloxone Ethypharm sull'uomo, alle concentrazioni terapeutiche, può essere escluso con sufficiente certezza.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Ipromellosa 603

Polivinilacetato, dispersione 30%

Povidone K30

Sodio laurilsolfato

Cellulosa microcristallina PH 102

Silicio diossido

Magnesio stearato

Ossicodone e Naloxone Ethypharm 5 mg/2,5 mg

Rivestimento della compressa:

Polivinilalcol,

Titanio diossido (E171)

Macrogol 3350,

Talco,

Blu brillante FCF lacca di alluminio (E133).

Ossicodone e Naloxone Ethypharm 10 mg/5 mg

Rivestimento della compressa:

Polivinilalcol,

Titanio diossido (E171)

Macrogol 3350,

Talco

Ossicodone e Naloxone Ethypharm 20 mg/10 mg

Rivestimento della compressa:

Polivinilalcol,

Titanio diossido (E171)

Macrogol 3350,

Talco,

Ferro ossido rosso (E172)

Ferro ossido giallo (E172)

Ossicodone e Naloxone Ethypharm 40 mg/20 mg

Rivestimento della compressa:

Polivinilalcol,

Titanio diossido (E171)

Macrogol 3350,

Talco,

Ferro ossido rosso (E172)

Ferro ossido giallo (E172)

Ferro ossido nero (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister perforati in dose unitaria, protette da una pellicola e a prova di bambino:

Blister in Poliammide-Alluminio-PVC / Alluminio-PET.

Contenuto delle confezioni:

Confezione da 28 compresse a rilascio prolungato.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente

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

9. Data della prima autorizzazione/rinnovo dell'autorizzazione

10. Data di revisione del testo

09/2015