

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Oxicodone Accord 5 mg compresse a rilascio prolungato  
Oxicodone Accord 10 mg compresse a rilascio prolungato  
Oxicodone Accord 20 mg compresse a rilascio prolungato  
Oxicodone Accord 40 mg compresse a rilascio prolungato  
Oxicodone Accord 80 mg compresse a rilascio prolungato

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Per 5 mg:

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 5 mg di oxicodone cloridrato pari a 4,5 mg di oxicodone.

Eccipiente con effetti noti: Le compresse a rilascio prolungato contengono un massimo di 15 mg di saccarosio.

Per 10 mg:

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 10 mg di oxicodone cloridrato pari a 9,0 mg di oxicodone.

Eccipiente con effetti noti:

Le compresse a rilascio prolungato contengono un massimo di 30 mg di saccarosio.

Per 20 mg:

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 20 mg di oxicodone cloridrato pari a 17,9 mg di oxicodone.

Eccipiente con effetti noti:

Le compresse a rilascio prolungato contengono un massimo di 12 mg di saccarosio.

Per 40 mg:

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 40 mg di oxicodone cloridrato pari a 36 mg di oxicodone.

Eccipiente con effetti noti:

Le compresse a rilascio prolungato contengono un massimo di 24 mg di saccarosio.

Per 80 mg:

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 80 mg di oxicodone cloridrato pari a 72 mg di oxicodone.

Eccipiente con effetti noti:

Le compresse a rilascio prolungato contengono un massimo di 48 mg di saccarosio.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa a rilascio prolungato.

*Oxicodone Accord 5 mg compresse a rilascio prolungato*

Compresse a rilascio prolungato di colore da bianco a biancastro, rotonde, di 5,2-5,3 mm, biconvesse.

## Oxicodone Accord compresse a rilascio prolungato

---

### *Oxicodone Accord 10 mg compresse a rilascio prolungato*

Compresse a rilascio prolungato, di colore rosa, oblunghe, lunghe 10,3-10,4 mm e larghe 4,7-4,8 mm, biconvesse, con linea di frattura su entrambi i lati.

La compressa può essere divisa in due metà uguali.

### *Oxicodone Accord 20 mg compresse a rilascio prolungato*

Compresse a rilascio prolungato, di colore da bianco a biancastro, oblunghe, lunghe 10,3-10,4 mm e larghe 4,7-4,8 mm, biconvesse, con linea di frattura su entrambi i lati.

La compressa può essere divisa in due metà uguali.

### *Oxicodone Accord 40 mg compresse a rilascio prolungato*

Compresse a rilascio prolungato, di colore rosa pallido, oblunghe, lunghe 12,4-12,5 mm e larghe 5,8-5,9 mm, biconvesse, con linea di frattura su entrambi i lati.

La compressa può essere divisa in due metà uguali.

### *Oxicodone Accord 80 mg compresse a rilascio prolungato*

Compresse a rilascio prolungato, di colore rosso, oblunghe, lunghe 15,6-15,7 mm e larghe 7,5-7,6 mm, biconvesse, con linea di frattura su entrambi i lati.

La compressa può essere divisa in due metà uguali.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Dolore grave, che può essere adeguatamente gestito solo con analgesici oppioidi.

Questo medicinale è indicato negli adulti ed adolescenti di età superiore ai 12 anni.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il dosaggio dipende dall'intensità del dolore e dalla sensibilità individuale del paziente alla terapia. Per i dosaggi non realizzabili/praticabili con questo medicinale, sono disponibili altre concentrazioni e altri medicinali.

Questo medicinale è indicato negli adulti ed adolescenti di età superiore ai 12 anni.

Si applicano le seguenti raccomandazioni posologiche generali:

#### Adulti e adolescenti (> 12 anni)

##### *Titolazione e aggiustamento della dose*

In generale, la dose iniziale per i pazienti naïve agli oppioidi è di 10 mg di oxicodone cloridrato somministrato a intervalli di 12 ore. Alcuni pazienti possono beneficiare da una dose iniziale di 5 mg per minimizzare l'incidenza di reazioni avverse.

I pazienti che ricevono già gli oppioidi possono iniziare il trattamento con dosi più alte, tenendo in considerazione la loro esperienza con terapie precedenti con oppioidi.

L'uso di Oxicodone Accord compresse non è indicato come analgesico prn (pro re nata o se necessario).

Secondo studi clinici ben controllati, 10-13 mg di oxicodone cloridrato corrispondono a circa 20 mg di morfina solfato, entrambi nella formulazione a rilascio prolungato.

A causa delle differenze individuali nella sensibilità per oppioidi differenti, si raccomanda che i pazienti inizino la terapia in modo più conservativo con Oxicodone Accord compresse a rilascio prolungato dopo la conversione da altri oppioidi, con il 50-75% della dose calcolata di oxicodone.

In alcuni pazienti che assumono Oxicodone Accord compresse a rilascio prolungato a regime fisso è necessaria la somministrazione di analgesici a rilascio rapido come farmaco di soccorso, per controllare le esacerbazioni acute di dolore (breakthrough pain). Oxicodone Accord compresse a rilascio prolungato non è indicato per il trattamento del dolore acuto e/o delle esacerbazioni acute di dolore (breakthrough pain). La singola dose del farmaco di soccorso deve ammontare a 1/6 della dose giornaliera equianalgesica di Oxicodone Accord compresse a rilascio prolungato. L'uso del farmaco di soccorso per più di due volte al giorno indica che è necessario aumentare la dose di Oxicodone Accord compresse a rilascio prolungato. La dose non deve essere titolata più frequentemente di una volta ogni 1-2 giorni, fino a quando è stata raggiunta una somministrazione stabile due volte al giorno.

Seguendo un aumento della dose da 10 mg a 20 mg assunti ogni 12 ore, le titolazioni della dose devono essere effettuate in step di circa un terzo della dose giornaliera. L'obiettivo è un dosaggio specifico per il paziente, che, con la somministrazione due volte al giorno, fornisce un'analgesia adeguata con effetti indesiderati tollerabili e con la minima quantità possibile di farmaco di soccorso, fintantoché è necessaria la terapia del dolore.

La distribuzione uniforme (la stessa dose al mattino e alla sera) seguendo un regime fisso (ogni 12 ore) è appropriata per la maggior parte dei pazienti. Per alcuni pazienti è probabilmente vantaggioso distribuire le dosi in modo non uniforme. In generale, deve essere selezionata la dose analgesica efficace più bassa. Per il trattamento del dolore non maligno, è in genere sufficiente una dose giornaliera di 40 mg; ma possono essere necessari dosaggi superiori. I pazienti con dolore neoplastico possono richiedere dosaggi di 80-120 mg, che in singoli casi possono essere aumentati fino a 400 mg. Se sono necessari dosaggi persino superiori, la dose deve essere stabilita individualmente, bilanciando l'efficacia e la tolleranza e il rischio di effetti indesiderati.

### Modo di somministrazione

Per uso orale.

Oxicodone Accord compresse a rilascio prolungato deve essere assunto due volte al giorno, secondo un programma fisso, al dosaggio determinato.

Le compresse a rilascio prolungato possono essere assunte con o indipendentemente dai pasti, con una quantità sufficiente di liquido.

(Oxicodone Accord 5 mg compresse a rilascio *prolungato*)

Le compresse a rilascio prolungato di Oxicodone Accord 5 mg devono essere deglutite intere, non masticate o frantumate.

(*Le compresse a rilascio prolungato di Oxicodone Accord 10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg*)

Le compresse a rilascio prolungato di Oxicodone Accord possono essere deglutite sia intere che tagliate (la compressa può essere divisa solo in due usando la linea di incisione), non masticate o frantumate.

La somministrazione di compresse masticate o frantumate porta ad un rapido rilascio e assorbimento di una dose potenzialmente fatale di oxicodone (vedere paragrafi 4.4 e 4.9).

Oxicodone Accord non deve essere assunto con bevande alcoliche (vedere paragrafo 4.4).

### Popolazione pediatrica

Oxicodone Accord compresse a rilascio prolungato non è raccomandato per i bambini di età inferiore ai 12 anni.

### Pazienti di età superiore a 65 anni

Per i pazienti anziani senza manifestazione clinica di alterazione della funzionalità epatica e/o renale non sono in genere richieste titolazioni del dosaggio. Ad ogni modo, in generale, la dose

iniziale in pazienti geriatrici nuovi agli oppioidi, è di 5mg di oxicodone cloridrato a intervalli di 12 ore.

### *Pazienti con compromissione renale o epatica:*

La concentrazione plasmatica può aumentare in questa popolazione. La dose iniziale deve seguire un approccio conservativo in questi pazienti. La dose iniziale raccomandata per gli adulti deve essere ridotta del 50% (per esempio una dose giornaliera orale totale di 10 mg in pazienti naive agli oppioidi) e per ogni paziente la dose deve essere titolata per adeguare il controllo del dolore in base alla situazione clinica individuale.

Uso nel dolore non maligno:

Gli oppioidi non sono la terapia principale per il dolore cronico non maligno, così come non sono raccomandati come unico trattamento. Alcuni tipi di dolore cronico, incluso dolore osteoartrosico cronico e disturbi del disco intervertebrale, vengono alleviati dall'oppioidi forti. La necessità di continuare il trattamento per il dolore non maligno deve essere valutata ad intervalli regolari.

### Durata della somministrazione

Oxicodone Accord compresse a rilascio prolungato non deve essere assunto più a lungo del necessario. Se il trattamento a lungo termine è necessario a causa del tipo e della severità della malattia, l'attento e regolare monitoraggio è richiesto per determinare se e in che misura il trattamento debba essere continuato.

### *Interruzione del trattamento*

Se la terapia con oppioidi non è più indicata, è probabilmente consigliabile ridurre la dose giornaliera gradualmente, per prevenire i sintomi di una sindrome da astinenza.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità a oxicodone o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Oxicodone non deve essere utilizzato in situazioni in cui gli oppioidi sono controindicati:

- Depressione respiratoria severa con ipossia,
- Livelli elevati di diossido di carbonio nel sangue,
- Malattia polmonare ostruttiva cronica severa,
- Cuore polmonare,
- Asma bronchiale grave,
- Ileo paralitico,
- Addome acuto, ritardato svuotamento gastrico,
- Qualsiasi situazione in cui gli oppioidi sono controindicati,
- Compromissione della funzione epatica da moderata a grave,
- Stipsi cronica

I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, carenza di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

La somministrazione di compresse masticate o frantumate porta ad un rapido rilascio e assorbimento di una dose potenzialmente fatale di oxicodone (vedere paragrafo 4.9).

Oxicodone Accord compresse a rilascio prolungato non è stato studiato nei bambini di età inferiore ai 12 anni. La sicurezza e l'efficacia delle compresse non sono state dimostrate e l'uso nei bambini di età inferiore ai 12 anni non è pertanto raccomandato.

Il rischio maggiore causato da un eccesso di oppioidi è la depressione respiratoria. Si deve procedere con cautela quando si somministra oxicodone ad anziani debilitati; pazienti con

funzione polmonare gravemente compromessa, con funzioni renali o epatiche compromesse, a pazienti con mixedema, ipotiroidismo, malattia di Addison, delirium tremens, pancreatite, patologie del tratto biliare, ipotensione, ipovolemia, psicosi tossica, patologie infiammatorie intestinali, ipertrofia prostatica, insufficienza adrenocorticale e pazienti con pressione intracranica aumentata, con ferite alla testa (a causa del rischio di aumento della pressione intracranica) o pazienti che assumono inibitori delle MAO.

Oxicodone Accord compresse a rilascio prolungato non deve essere utilizzato nei casi in cui esiste la possibilità che insorga l'ileo paralitico. Qualora si sospetti la presenza o insorga l'ileo paralitico, la somministrazione di Oxicodone Accord compresse a rilascio prolungato deve essere interrotta immediatamente.

Oxicodone Accord compresse a rilascio prolungato non è raccomandato per uso pre-operatorio o nelle 12-24 ore successive ad interventi chirurgici.

Come per tutte le preparazioni di oppioidi, i prodotti a base di oxicodone devono essere utilizzati con cautela dopo un intervento chirurgico addominale, poiché è noto che gli oppioidi alterano la motilità intestinale e non devono essere usati fino a quando il medico non è certo della presenza di una funzione intestinale normale.

I pazienti che stanno per sottoporsi a interventi addizionali per il sollievo dal dolore (ad es. intervento chirurgico, blocco del plesso) non devono ricevere Oxicodone Accord compresse a rilascio prolungato per le 12 ore che precedono l'intervento. Nel caso in cui sia indicato l'ulteriore trattamento con Oxicodone Accord compresse a rilascio prolungato, il dosaggio deve essere titolato al nuovo fabbisogno in fase post-operatoria.

Oxicodone Accord 80 mg compresse a rilascio prolungato non deve essere utilizzato nei pazienti non precedentemente esposti agli oppioidi. Questa concentrazione della compressa può causare depressione respiratoria fatale quando viene somministrata a pazienti non abituati agli oppioidi.

Per i pazienti appropriati affetti da dolore cronico non maligno, gli oppioidi devono essere utilizzati nell'ambito di un programma terapeutico completo coinvolgente altri medicinali e altre modalità di trattamento. Un elemento cruciale della valutazione di un paziente affetto da dolore cronico non maligno è l'assuefazione del paziente e la storia di abuso di sostanze.

Se il trattamento con oppioidi è considerato appropriato per il paziente, allora l'obiettivo principale del trattamento è di non ridurre al minimo la dose dell'oppioide, ma piuttosto di raggiungere una dose che fornisce l'adeguato sollievo dal dolore con un minimo di effetti collaterali. Deve essere instaurato un contatto frequente tra il medico e il paziente, per rendere possibili le titolazioni del dosaggio. Si raccomanda vivamente che il medico definisca gli esiti della terapia in conformità con le linee guida sulla gestione del dolore. Il medico e il paziente possono quindi concordare di interrompere la terapia se questi obiettivi non vengono soddisfatti.

Il paziente in terapia cronica può sviluppare tolleranza al farmaco e richiedere progressivamente dosi più elevate per mantenere il controllo del dolore. L'uso prolungato di questo medicinale può provocare dipendenza fisica e si può verificare una sindrome da astinenza in caso di brusca interruzione della terapia. Nel caso in cui il paziente non richieda più una terapia con oxicodone è consigliabile diminuire gradualmente la dose per prevenire sintomi da astinenza. L'astinenza da oppioidi o la sindrome di astinenza sono caratterizzate da alcuni o tutti i seguenti sintomi: irrequietezza, lacrimazione, rinorrea, sbadigli, iperidrosi, tremori, mialgia, midriasi e palpitazioni. Altri sintomi che possono svilupparsi includono: irritabilità, ansia, mal di schiena, dolori articolari, debolezza, crampi addominali, insonnia, nausea, anoressia, vomito, diarrea, o aumento della pressione sanguigna, della frequenza respiratoria o cardiaca.

Può verificarsi un'iperalgia che non risponde ad un incremento della dose di oxicodone, in particolare ad alte dosi. Può essere necessaria la riduzione della dose di oxicodone o il passaggio ad un altro oppioide.

Oxicodone Accord compresse a rilascio prolungato ha un profilo di abuso simile a altri oppioidi forti. L'oxicodone può essere ricercato e abusato da persone con disturbi da dipendenza latenti o manifesti. Esiste la possibilità di sviluppo di dipendenza psicologica (assuefazione) agli analgesici oppioidi, incluso oxicodone. Oxicodone Accord deve essere usato con particolare attenzione nei pazienti con storia di, abuso di alcol e di sostanze.

Come con gli altri oppioidi, i bambini nati da madri dipendenti possono manifestare sintomi di astensione e possono essere affetti da depressione respiratoria alla nascita.

L'abuso di forme farmaceutiche orali somministrate per via parenterale può comportare gravi eventi avversi, come necrosi locali dei tessuti, infezione, aumento del rischio di endocardite, granuloma polmonare e lesioni delle valvole cardiache che possono essere fatali. La somministrazione di compresse masticate o frantumate produce un rapido rilascio e assorbimento di una dose potenzialmente fatale di oxicodone (vedere paragrafo 4.9).

L'utilizzo concomitante di alcol e Oxicodone Accord compresse a rilascio prolungato può incrementare gli effetti indesiderati di Oxicodone Accord compresse a rilascio prolungato; l'uso concomitante deve essere evitato.

### Avvertenza Anti-Doping

Gli atleti devono essere consapevoli che questo medicinale può causare una reazione positiva ai test anti-doping. **L'uso di Oxicodone Accord compresse a rilascio prolungato come sostanza di doping può divenire un pericolo per la salute.**

## 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

### Medicinali depressivi del sistema nervoso centrale e altri oppioidi

Può verificarsi un potenziamento dell'effetto depressivo sul SNC durante terapia concomitante con medicinali che agiscono sul SNC come tranquillanti, anestetici, ipnotici, antidepressivi, sedativi, fenotiazine, neurolettici, altri oppioidi, miorilassanti ed antiipertensivi.

### Anticolinergici

L'uso concomitante di oxicodone con anticolinergici o medicinali con attività anticolinergica (per es. antidepressivi triciclici, antistaminici, antipsicotici, miorilassanti, farmaci anti-Parkinson) può provocare un aumento degli effetti indesiderati anticolinergici. Nei pazienti in trattamento con questi medicinali, l'oxicodone deve essere usato con cautela e può essere necessario ridurre il dosaggio.

### Alcol

L'alcol può potenziare gli effetti farmacodinamici di Oxicodone Accord compresse a rilascio prolungato; l'uso concomitante deve essere evitato.

### Inibitori della monoamino-ossidasi

È nota l'interazione degli inibitori della monoamino-ossidasi (I-MAO) con gli analgesici narcotici, con conseguente eccitazione o depressione del sistema nervoso centrale (SNC) con crisi iper- o ipotensiva (vedere paragrafo 4.4).

L'oxicodone deve essere usato con particolare cautela in pazienti a cui sono somministrati inibitori della monoamino-ossidasi o che hanno assunto inibitori della monoamino-ossidasi nelle ultime due settimane (vedi paragrafo 4.4).

L'oxicodone è metabolizzato principalmente dal citocromo CYP3A4, con un contributo del citocromo CYP2D6. Le attività di queste vie metaboliche possono essere inibite o indotte da vari farmaci o prodotti dietetici co-somministrati.

### Inibitori del citocromo CYP3A4

Gli inibitori del citocromo CYP3A4, come i macrolidi (claritromicina, eritromicina e telitromicina), antimicotici azolici (per es. ketoconazolo, voriconazolo, itraconazolo e posaconazolo), inibitori delle proteasi (per es. boceprevir, ritonavir, indinavir, nelfinavir e saquinavir), cimetidina e succo di pompelmo, possono portare ad una clearance ridotta dell'oxicodone, che potrebbe causare un aumento della concentrazione plasmatica di oxicodone. Pertanto, la dose di oxicodone può necessitare di essere modificata di conseguenza.

Alcuni esempi specifici sono riportati di seguito:

- Itraconazolo, un potente inibitore del CYP3A4, somministrato alla dose di 200 mg per via orale per cinque giorni, ha aumentato l'AUC di oxicodone orale. In media, l'AUC è stata più elevata di circa 2,4 volte (range 1,5-3,4).
- Voriconazolo, un inibitore del CYP3A4, somministrato alla dose di 200 mg due volte al giorno per quattro giorni (400 mg somministrati come prime due dosi), ha aumentato l'AUC di oxicodone orale. In media, l'AUC è stata più elevata di circa 3,6 volte (range 2,7-5,6).
- Telitromicina, un inibitore del CYP3A4, somministrata alla dose di 800 mg per via orale per quattro giorni, ha aumentato l'AUC di oxicodone orale. In media, l'AUC è stata più elevata di circa 1,8 volte (range 1,3-2,3).
- Succo di pompelmo, un inibitore del CYP3A4, somministrato alla dose di 200 ml tre volte al giorno per cinque giorni, ha aumentato l'AUC di oxicodone orale. In media, l'AUC è stata volte più elevata di circa 1,7 (range 1,1-2,1).

### Induttori del citocromo CYP3A4

Gli induttori del citocromo CYP3A4, come rifampicina, carbamazepina, fenitoina ed erba di San Giovanni, possono indurre il metabolismo dell'oxicodone e causare un aumento della clearance dell'oxicodone che può portare ad una riduzione dei livelli plasmatici di oxicodone. Pertanto la dose di oxicodone può necessitare di essere modificata di conseguenza.

Alcuni esempi specifici sono riportati di seguito:

- L'Erba di San Giovanni, un induttore del CYP3A4, somministrata alla dose di 300 mg tre volte al giorno per quindici giorni, ha ridotto l'AUC di oxicodone orale. In media, l'AUC è stata inferiore di circa il 50% (range 37-57%).
- Rifampicina, un induttore del CYP3A4, somministrata alla dose di 600 mg una volta al giorno per sette giorni, ha ridotto l'AUC di oxicodone orale. In media, l'AUC è stata inferiore di circa l'86%.

Farmaci che inibiscono l'attività del citocromo CYP2D6, come paroxetina, fluoxetina e chinidina possono causare una ridotta clearance dell'oxicodone che potrebbe portare ad una maggiore concentrazione plasmatica.

La somministrazione concomitante di chinidina, un inibitore del citocromo P450-2D6, ha prodotto un aumento dell'11% della  $C_{max}$ , del 13% dell'AUC e del 14% dell'emivita ( $t_{1/2}$ ) di eliminazione di oxicodone. È stato inoltre osservato un aumento del livello di noroxicodone ( $C_{max}$  del 50%, AUC dell'85% e emivita ( $t_{1/2}$ ) di eliminazione del 42%). L'effetto farmacodinamico dell'oxicodone non è stato modificato.

### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

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

#### Gravidanza

Esistono dati limitati derivati dall'uso dell'oxicodone nelle donne in gravidanza.

I neonati nati da madri che hanno ricevuto oppioidi nelle ultime 3 o 4 settimane prima del parto devono essere monitorati per depressione respiratoria. I sintomi da astinenza possono essere osservati nei neonati di madri sottoposte a trattamento con oxicodone.

#### Allattamento

L'oxicodone può essere escreto nel latte materno e può causare depressione respiratoria nel neonato. L'oxicodone non deve, quindi, essere assunto durante l'allattamento.

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

L'Oxicodone Accord compresse a rilascio prolungato esercita un influsso importante sulla capacità di guidare e di utilizzare macchinari. Questo effetto è probabile particolarmente all'inizio del trattamento con Oxicodone Accord compresse a rilascio prolungato, dopo l'aumento della dose o la rotazione del prodotto e se Oxicodone Accord compresse a rilascio prolungato viene associato a alcol o altri medicinali che hanno un effetto depressivo sul sistema nervoso centrale (SNC). Con la terapia stabile, non è necessario vietare ai pazienti di guidare veicoli in generale. Il medico curante deve valutare ogni singola situazione.

### 4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse al farmaco sono tipiche degli agonisti completi degli oppioidi. Possono verificarsi tolleranza e dipendenza (vedere paragrafo 4.4). La stipsi può essere prevenuta con un lassativo appropriato. Se la nausea e il vomito sono problematici, l'oxicodone può essere somministrato in associazione con un antiemetico.

Per la classificazione degli effetti indesiderati sono usate le seguenti categorie di frequenza: Molto comune ( $\geq 1/10$ )

Comune (da  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

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

Raro (da  $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )

Molto raro ( $< 1/10.000$ )

Frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

#### Patologie del sistema immunitario

*Non comune:* ipersensibilità

*Frequenza non nota:* reazione anafilattica, reazione anafilattoide



Disturbi del metabolismo e della nutrizione

*Comune:* diminuzione dell'appetito

*Non comune:* disidratazione

Disturbi psichiatrici

*Comune:* ansia, stato confusionale, depressione, insonnia, nervosismo, alterazioni dell'attività onirica, pensiero anormale

*Non comune:* allucinazioni, agitazione, alterazione dell'umore, irrequietezza, disorientamento, disforia, euforia, diminuzione della libido, labilità affettiva, dipendenza da farmaci (vedere paragrafo 4.4).

*Frequenza non nota:* aggressività

Patologie del sistema nervoso

*Molto comune:* sonnolenza, capogiri, cefalea

*Comune:* tremore, letargia, sedazione

*Non comune:* amnesia, ipertonìa, ipoestesia, disordini della parola, convulsioni, contrazioni muscolari involontarie, parestesia, alterazione del gusto (disgeusia), sincope.

*Frequenza non nota:* iperalgesia

Patologie dell'occhio

*Non comune:* miosi, compromissione della vista

Patologie dell'orecchio e del labirinto

*Non comune:* vertigini

Patologie cardiache

*Non comune:* tachicardia sopraventricolare, palpitazioni (nel contesto della sindrome da astinenza)

Patologie vascolari

*Non comune:* vasodilatazione, flushing facciale

*Raro:* ipotensione, ipotensione ortostatica

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

*Comune:* tosse ridotta, broncospasmo, dispnea

*Non comune:* depressione respiratoria, singhiozzi

Patologie gastrointestinali

*Molto comune:* stipsi, nausea, vomito

*Comune:* secchezza delle fauci, dolore addominale, diarrea, dispepsia

*Non comune:* disfagia, eruttazione, gastrite, ileo, flatulenza

*Frequenza non nota:* carie dentaria

Patologie epatobiliari

*Non comune:* aumento degli enzimi epatici, coliche biliari

*Frequenza non nota:* colestasi

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

*Molto comune:* prurito

*Comune:* eruzioni cutanee, iperidrosi

*Non comune:* pelle secca, dermatite esfoliativa

*Raro:* orticaria

Patologie renali e urinarie

*Non comune:* ritenzione urinaria, spasmo uretrale

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

*Non comune:* disfunzione erettile, ipogonadismo

*Frequenza non nota:* amenorrea

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

*Comune:* astenia, fatica

*Non comune:* sindrome da astinenza a medicinali, malessere, edema, edema periferico, tolleranza ai medicinali, sete, piressia, brividi

*Frequenza non nota:* sindrome neonatale da astinenza ai medicinali

**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.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse)

**4.9 Sovradosaggio**

Sintomi del sovradosaggio

Il sovradosaggio acuto di oxicodone può manifestarsi con miosi, depressione respiratoria, ipotensione e allucinazioni. In casi più gravi possono insorgere compromissione della circolazione e sonnolenza che può evolvere in stupore o coma profondo, ipotonia, bradicardia, edema polmonare e morte.

Gli effetti del sovradosaggio sono potenziati dall'ingestione simultanea dell'alcol o di altri farmaci psicotropi.

Terapia del sovradosaggio

È necessario rivolgere soprattutto attenzione al mantenimento di una via aerea pervia e all'istituzione della ventilazione assistita o controllata. Gli antagonisti puri degli oppioidi come naloxone sono degli antidoti specifici contro i sintomi da sovradosaggio di oppioidi. Se necessario devono essere prese altre misure di supporto.

Nel caso di sovradosaggio, può essere indicata la somministrazione endovenosa di un antagonista oppiaceo (ad es. 0,4-2 mg di naloxone per via endovenosa per un adulto e 0,01 mg/kg di peso corporeo per i bambini) se il paziente è in coma o è presente depressione respiratoria. La somministrazione di singole dosi deve essere ripetuta a seconda della situazione clinica, a intervalli di 2-3 minuti. Se sono necessarie dosi ripetute, in questo caso un'infusione del 60% della dose iniziale per ora è un utile punto di partenza. Una soluzione di 10 mg preparata in 50 ml di destrosio produce 200 microgrammi/ml per l'infusione, utilizzando una pompa endovenosa (dose titolata alla risposta clinica). Le infusioni non devono sostituire l'esame frequente dello stato clinico del paziente. Il naloxone per via intramuscolare è un'alternativa nel caso in cui l'accesso endovenoso non sia possibile. Poiché la durata d'azione del naloxone è relativamente breve, il paziente deve essere attentamente monitorato fino a quando si è ristabilita in modo affidabile la respirazione spontanea. Il naloxone è un antagonista competitivo e possono essere necessarie dosi alte (4 mg) in pazienti gravemente intossicati.

Se il sovradosaggio è meno grave, somministrare naloxone 0,2 mg per via endovenosa, seguito da incrementi di 0,1 mg ogni 2 minuti, se necessario.

Il paziente deve essere osservato per almeno 6 ore dopo l'ultima dose di naloxone.

Il naloxone non deve essere somministrato in assenza di depressione respiratoria o circolatoria clinicamente significativa secondaria al sovradosaggio di oxicodone. Il naloxone deve essere somministrato con cautela nei pazienti con nota o sospetta dipendenza fisica dall'oxicodone; in questi casi l'inversione improvvisa o totale degli effetti degli oppioidi potrebbe precipitare il dolore e una sindrome acuta da astinenza.

### Altre/addizionali considerazioni:

- Considerare il carbone attivo (50 g per adulti, 10-15 g per i bambini), se è stata ingerita una quantità sostanziale entro un'ora (1 ora), purché possa essere protetta la via aerea. È probabilmente ragionevole presumere che la somministrazione tardiva di carbone attivo possa essere vantaggiosa per i preparati a rilascio prolungato, ma non esiste tuttavia alcuna evidenza a supporto.
- Oxicodone Accord compresse a rilascio prolungato continuerà a rilasciare e aggiungere al carico di oxicodone per un massimo di 12 ore dopo la somministrazione e la gestione del sovradosaggio di oxicodone deve essere modificata in modo opportuno. È probabilmente necessario svuotare il contenuto gastrico, perché questo può essere utile per rimuovere il medicinale non assorbito, in particolare quando è stata assunta una formulazione a rilascio prolungato.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Analgesici. Oppioidi. Alcaloidi naturali dell'oppio, Codice ATC: N02AA05

L'oxicodone manifesta un'affinità ai recettori kappa, mu e delta per gli oppioidi nel cervello e nel midollo spinale. Agisce su questi recettori come un agonista oppiaceo senza un effetto antagonistico. L'effetto terapeutico è soprattutto analgesico e sedativo. Rispetto all'oxicodone a rilascio rapido, somministrato in monoterapia o in associazione con altre sostanze, le compresse a rilascio prolungato forniscono il sollievo del dolore per un periodo di tempo marcatamente più lungo senza l'aumento dell'insorgenza degli effetti indesiderati.

### Sistema gastrointestinale

Gli oppioidi possono provocare lo spasmo dello sfintere di Oddi.

### Sistema endocrino

Gli oppioidi possono influire sugli assi ipotalamico-pituitario-surrenale o gonadico. Alcuni cambiamenti che possono essere osservati comprendono l'aumento della prolattina sierica e riduzioni del cortisolo e testosterone nel plasma. I sintomi clinici possono essere evidenziati da questi cambiamenti ormonali.

### Altri effetti farmacologici

Gli studi *in vitro* sugli animali indicano vari effetti degli oppioidi naturali, come la morfina, sulle componenti del sistema immunitario; la significatività clinica di questi risultati non è nota. Non è noto se l'oxicodone, un oppioide semisintetico possieda effetti immunologici simili alla morfina.

### Studi clinici

L'efficacia di Oxicodone Accord compresse a rilascio prolungato è stata dimostrata nel dolore tumorale, nel dolore post-operatorio e nel dolore non-maligno grave, come la neuropatia diabetica, la nevralgia postoperatoria, la lombalgia e l'osteoartrite. Nell'ultima indicazione, il trattamento è stato proseguito per un massimo di 18 mesi e si è dimostrato efficace in molti pazienti per i quali i FANS da soli non avevano adeguatamente alleviato il dolore. L'efficacia di Oxicodone Accord compresse a rilascio prolungato nel dolore neuropatico è stata confermata da tre studi controllati con placebo.

Nei pazienti con dolore cronico non maligno, il mantenimento dell'analgesia con la somministrazione stabile è stato dimostrato per un massimo di tre anni.

### 5.2 Proprietà farmacodinamiche

Rispetto alla morfina, che ha una biodisponibilità assoluta di circa 30%, l'oxicodone ha una biodisponibilità assoluta elevata fino all'87% dopo la somministrazione orale. L'oxicodone ha un'emivita di eliminazione di circa 3 ore e viene metabolizzato principalmente in noroxicodone e ossimorfone. L'ossimorfone esercita una certa attività analgesica, ma è presente nel plasma a basse concentrazioni e non si ritiene contribuisca all'effetto farmacologico dell'oxicodone.

#### Assorbimento

La relativa biodisponibilità di Oxicodone Accord compresse a rilascio prolungato è paragonabile a quella dell'oxicodone a rilascio rapido, con concentrazioni plasmatiche massime raggiunte 3 ore circa dopo l'assunzione delle compresse a rilascio prolungato, rispetto a 1-1,5 ore. Le concentrazioni plasmatiche massime e le oscillazioni delle concentrazioni di oxicodone dalle formulazioni a rilascio prolungato e a rilascio rapido sono paragonabili, quando sono somministrate alla stessa dose giornaliera, a intervalli di 12 e 6 ore rispettivamente.

Un pasto ad alto tenore di grassi consumato prima dell'assunzione delle compresse non influisce sulla concentrazione massima o sull'entità di assorbimento di oxicodone.

Le compresse non devono essere frantumate o masticate, perché questo genera il rapido rilascio di oxicodone a causa dei danni provocati alle proprietà di rilascio prolungato.

#### Distribuzione

La disponibilità assoluta dell'oxicodone è di circa due terzi relativa alla somministrazione parenterale. Allo stadio stazionario, il volume di distribuzione dell'oxicodone ammonta a 2,6 l/kg; il legame con le proteine plasmatiche è pari al 38-45%; l'emivita di eliminazione è compresa tra 4 e 6 ore e la clearance plasmatica è pari a 0,8 l/min. L'emivita di eliminazione dell'oxicodone dalle compresse a rilascio prolungato è di 4-5 ore con valori allo stato stazionario raggiunti dopo una media di 1 giorno.

#### Metabolismo

Il principale pathway metabolico dell'oxicodone è la N-demetilazione (CYP3A4) nell'inattivo noroxicodone e la O-demetilazione (CYP2D6) ad ossimorfone attivo. L'oxicodone è intensivamente metabolizzato da molteplici pathway metabolici per produrre noroxicodone, ossimorfone e norossimorfone, che sono successivamente glucuronidati.

Il noroxicodone e il norossimorfone sono i maggiori metaboliti circolanti. La N-demetilazione mediata dal CYP3A a noroxicodone è il principale pathway metabolico dell'oxicodone con un minor contributo dall'O-demetilazione a ossimorfone mediata dal CYP2D6.

Per questo motivo la formazione di questi metaboliti e di altri correlati può, in teoria, essere influenzata da altri medicinali (vedere paragrafo 4.4).

Il noroxicodone mostra una potenza anti-nocicettiva molto debole paragonata a quella dell'oxicodone, ad ogni modo, è sottoposto a successive ossidazioni per produrre norossimorfone, che ha azione sui recettori degli oppioidi. Anche se il norossimorfone è un

metabolita attivo e presente a concentrazioni circolanti relativamente alte, non sembra attraversare la barriera emato-encefalica in modo significativo.

L'ossimorfone è presente nel plasma solo a concentrazioni molto basse e viene sottoposto a ulteriori passaggi metabolici per formare la sua glucuronide e il norossimorfone.

L'ossimorfone si è dimostrato attivo ed in possesso di attività analgesica, ma il suo contributo all'analgesia, dopo la somministrazione di oxicodone si è dimostrato clinicamente non significativo.

Altri metaboliti ( $\alpha$ - e  $\beta$ -ossicodolo, norossicodolo e ossimorfolo) possono essere presenti a concentrazioni molto basse e dimostrano una capacità limitata di penetrare nel cervello rispetto all'oxicodone. Gli enzimi responsabili dei pathway di ketoriduzione e glucuronidazione nel metabolismo dell'oxicodone non sono stati identificati.

Il polimorfismo genetico del CYP2D6 può influenzare la farmacodinamica dell'oxicodone.

Sono stati riportati numerosi casi di riduzione dell'effetto analgesico dell'oxicodone nei metabolizzatori lenti di CYP2D6 (vedere Samer CF *et al*).

I polimorfismi genetici e le interazioni con farmaci che modulano l'attività di CYP2D6 e CYP3A hanno un grande effetto sull'efficacia analgesica dell'oxicodone e sul suo profilo di sicurezza. (Br J Pharmacol. 2010. 160:919-930).

### Eliminazione

L'oxicodone e i suoi metaboliti sono escreti tramite l'urina e le feci. L'oxicodone attraversa la placenta e risulta presente nel latte materno.

### Linearità/non-linearità

Le compresse a rilascio prolungato di 5, 10, 20, 40 e 80 mg sono bioequivalenti in modo proporzionale alla dose relativamente alla quantità di principio attivo assorbita, oltre a essere paragonabili in termini di velocità di assorbimento.

### Anziani

L'AUC nei soggetti anziani è superiore del 15% rispetto ai soggetti giovani.

### Sesso

I soggetti di sesso femminile hanno, in media, concentrazioni plasmatiche di oxicodone fino al 25% superiori rispetto ai soggetti di sesso maschile, regolate in funzione del peso corporeo. Non è noto il motivo per questa differenza.

### Pazienti con alterazione della funzionalità renale

I dati preliminari forniti da uno studio di pazienti affetti da disfunzione renale da lieve a moderata dimostrano concentrazioni plasmatiche massime di oxicodone e noroxicodone del 50% e 20% circa superiori, rispettivamente, e i valori di AUC per oxicodone, noroxicodone e ossimorfone sono risultati del 60%, 60% e 40% circa superiori, rispettivamente, rispetto ai soggetti normali. È stato osservato un aumento dell'emivita ( $t_{1/2}$ ) di eliminazione per l'oxicodone soltanto di 1 ora.

### Pazienti con alterazione da lieve a moderata della funzionalità epatica

I pazienti con disfunzione epatica da lieve a moderata hanno dimostrato concentrazioni plasmatiche massime di oxicodone e noroxicodone del 50% e del 20% circa superiori, rispettivamente, rispetto ai soggetti normali. I valori di AUC sono risultati del 95% e del 75% superiori, rispettivamente. Le concentrazioni plasmatiche massime dell'ossimorfone e i valori di AUC sono risultati inferiori del 15-50%. L'emivita ( $t_{1/2}$ ) di eliminazione per l'oxicodone è aumentata di 2,3 ore.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

L'oxicodone non produce alcun effetto sulla fertilità e sullo sviluppo embrionale iniziale nei ratti maschi e femmine a dosi fino a 8 mg/kg di peso corporeo e non ha indotto alcuna malformazione nei ratti a dosi fino a 8 mg/kg e nei conigli a dosi di 125 mg/kg di peso corporeo. Nei conigli, tuttavia, quando singoli feti sono stati utilizzati nella valutazione statistica, è stato osservato un aumento in funzione della dose delle variazioni dello sviluppo, (aumento delle incidenze di 27 vertebre presacrali, paia di costole extra). Quando questi parametri sono stati valutati statisticamente con impiego di figliate, soltanto l'incidenza di 27 vertebre presacrali è risultata aumentata e solo nel gruppo trattato con 125 mg/kg, un livello posologico che ha prodotto gravi effetti farmacotossici nelle femmine gravide. In uno studio sullo sviluppo pre- e postnatale nei ratti F1, i pesi corporei sono risultati inferiori alla dose di 6 mg/kg/die, rispetto ai pesi corporei del gruppo di controllo a dosi che hanno ridotto il peso materno e l'assunzione di cibo (assenza di eventi avversi – NOAEL, 2 mg/kg peso corporeo). Non sono emersi effetti sui parametri dello sviluppo fisico, dei riflessi e sensoriale, né sugli indici comportamentali e riproduttivi.

In uno studio dello sviluppo peri- e postnatale nei ratti, i parametri del peso corporeo materno e dell'assunzione di cibo sono risultati ridotti per dosi  $\geq 2$  mg/kg/die rispetto al gruppo di controllo.

I pesi corporei sono risultati inferiori nella generazione F1 dai ratti materni nel gruppo al quale è stata somministrata la dose di 6mg/kg/die. Non sono emersi effetti sui parametri dello sviluppo fisico, riflessologico o sensorio o sugli indici comportamentali o riproduttivi nei cuccioli F1 (il livello di dose privo di risultati osservati (NOEL) per i cuccioli F1 è risultato quello di 2 mg/kg/die in base agli effetti sul peso corporeo osservati a 6 mg/kg/die). Non sono stati osservati effetti sulla generazione F2 a qualsiasi dose nello studio.

#### Carcinogenicità

Non sono stati effettuati studi di carcinogenesi a lungo termine.

Non sono stati condotti studi con oxicodone negli animali per valutare il potenziale carcinogeno a causa della lunghezza dell'esperienza clinica con la sostanza farmacologica.

#### Mutagenicità

I risultati degli studi *in vitro* e *in vivo* indicano che il rischio genotossico di oxicodone per l'uomo è minimo o assente alle concentrazioni sistemiche di oxicodone che vengono raggiunte in modo terapeutico.

L'oxicodone non è risultato genotossico in un test di mutagenicità in batteri o in un test del micronucleo *in vivo* nel topo. L'oxicodone ha prodotto una risposta positiva nel test del linfoma murino *in vitro*, in presenza di attivazione metabolica del fegato di ratto S9 a livelli posologici superiori a 25 µg/mL. Sono stati condotti due test per l'aberrazione cromosomica *in vitro* con linfociti umani. Nel primo test, l'oxicodone è risultato negativo senza attivazione metabolica, ma è risultato positivo con attivazione metabolica del S9 al punto temporale di 24 ore, ma a nessun altro punto temporale o a 48 ore dopo l'esposizione. Nel secondo test, l'oxicodone non ha dimostrato alcuna clastogenicità, con o senza attivazione metabolica a qualsiasi concentrazione o in qualsiasi punto temporale.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

#### *Nucleo della compressa:*

Sfere di zucchero (contiene saccarosio, amido di mais, idrolisati di amido e additivi coloranti)

Ipromellosa

Talco

Etilcellulosa  
Idrossipropilcellulosa  
Propilenglicole  
Carmellosa sodica  
Cellulosa microcristallina  
Magnesio stearato  
Silice anidra colloidale

*Rivestimento della compressa:*

*Oxicodone Accord 5 mg/20 mg compresse a rilascio prolungato*

Titanio diossido (E171)

Macrogol 3350

Talco

*Oxicodone Accord 10 mg/40 mg compresse a rilascio prolungato*

Titanio diossido (E171)

Macrogol 3350

Talco

Ferro ossido rosso (E 172)

*Oxicodone Accord 80 mg compresse a rilascio prolungato*

Macrogol 3350

Talco

Ferro ossido rosso (E 172)

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

3 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 a prova di bambino in PVC/PE/PVDC-alluminio, composto da un foglio laminato in PVC/PE/PVDC bianco opaco e un foglio di alluminio.

Flaconi in polietilene ad alta densità (HDPE) con cappucci twist-off in polipropilene (PP) a prova di bambino.

Dimensioni delle confezioni:

10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100, 120 compresse a rilascio prolungato in blister.

10, 20, 30, 50, 100 compresse a rilascio prolungato in flaconi di HDPE.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Accord Healthcare Limited,  
Sage House, 319 Pinner Road, North Harrow,  
Middlesex, HA1 4HF,  
Regno Unito

**8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

042060018 - "5 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 10 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL  
042060020 - "5 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 14 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL  
042060032 - "5 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 20 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL  
042060044 - "5 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 28 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL  
042060057 - "5 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 30 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL  
042060069 - "5 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 50 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL  
042060071 - "5 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 56 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL  
042060715 - "5 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 60 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL  
042060083 - "5 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 98 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL  
042060095 - "5 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 100 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL  
042060766 - "5 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 120 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL  
042060107 - "5 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 10 COMPRESSE IN FLACONE HDPE CON CHIUSURA A PROVA DI BAMBINO  
042060119 - "5 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 20 COMPRESSE IN FLACONE HDPE CON CHIUSURA A PROVA DI BAMBINO  
042060121 - "5 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 30 COMPRESSE IN FLACONE HDPE CON CHIUSURA A PROVA DI BAMBINO  
042060133 - "5 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 50 COMPRESSE IN FLACONE HDPE CON CHIUSURA A PROVA DI BAMBINO  
042060145 - "5 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 100 COMPRESSE IN FLACONE HDPE CON CHIUSURA A PROVA DI BAMBINO  
042060158 - "10 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 10 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL  
042060160 - "10 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 14 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL  
042060172 - "10 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 20 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL  
042060184 - "10 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 28 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL  
042060196 - "10 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 30 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL  
042060208 - "10 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 50 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL



042060210 - "10 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 56 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL  
042060727 - "10 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 60 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL  
042060222 - "10 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 98 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL  
042060234 - "10 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 100 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL  
042060778 - "10 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 120 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL  
042060246 - "10 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 10 COMPRESSE IN FLACONE HDPE CON CHIUSURA A PROVA DI BAMBINO  
042060259 - "10 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 20 COMPRESSE IN FLACONE HDPE CON CHIUSURA A PROVA DI BAMBINO  
042060261 - "10 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 30 COMPRESSE IN FLACONE HDPE CON CHIUSURA A PROVA DI BAMBINO  
042060273 - "10 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 50 COMPRESSE IN FLACONE HDPE CON CHIUSURA A PROVA DI BAMBINO  
042060285 - "10 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 100 COMPRESSE IN FLACONE HDPE CON CHIUSURA A PROVA DI BAMBINO  
042060297 - "20 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 10 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL  
042060309 - "20 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 14 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL  
042060311 - "20 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 20 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL  
042060323 - "20 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 28 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL  
042060335 - "20 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 30 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL  
042060347 - "20 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 50 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL  
042060350 - "20 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 56 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL  
042060739 - "20 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 56 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL  
042060362 - "20 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 98 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL  
042060374 - "20 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 100 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL  
042060780 - "20 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 56 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL  
042060386 - "20 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 10 COMPRESSE IN FLACONE HDPE CON CHIUSURA A PROVA DI BAMBINO  
042060398 - "20 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 20 COMPRESSE IN FLACONE HDPE CON CHIUSURA A PROVA DI BAMBINO  
042060400 - "20 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 30 COMPRESSE IN FLACONE HDPE CON CHIUSURA A PROVA DI BAMBINO  
042060412 - "20 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 50 COMPRESSE IN FLACONE HDPE CON CHIUSURA A PROVA DI BAMBINO  
042060424 - "20 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 100 COMPRESSE IN FLACONE HDPE CON CHIUSURA A PROVA DI BAMBINO  
042060436 - "40 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 10 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL

042060448 - "40 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 14 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL  
042060451 - "40 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 20 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL  
042060463 - "40 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 28 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL  
042060475 - "40 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 30 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL  
042060487 - "40 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 50 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL  
042060499 - "40 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 56 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL  
042060741 - "40 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 56 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL  
042060501 - "40 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 98 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL  
042060513 - "40 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 100 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL  
042060792 - "40 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 56 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL  
042060525 - "40 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 10 COMPRESSE IN FLACONE HDPE CON CHIUSURA A PROVA DI BAMBINO  
042060537 - "40 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 20 COMPRESSE IN FLACONE HDPE CON CHIUSURA A PROVA DI BAMBINO  
042060549 - "40 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 30 COMPRESSE IN FLACONE HDPE CON CHIUSURA A PROVA DI BAMBINO  
042060552 - "40 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 50 COMPRESSE IN FLACONE HDPE CON CHIUSURA A PROVA DI BAMBINO  
042060564 - "40 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 100 COMPRESSE IN FLACONE HDPE CON CHIUSURA A PROVA DI BAMBINO  
042060576 - "80 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 10 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL  
042060588 - "80 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 14 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL  
042060590 - "80 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 20 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL  
042060602 - "80 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 28 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL  
042060614 - "80 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 30 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL  
042060626 - "80 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 50 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL  
042060638 - "80 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 56 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL  
042060754 - "80 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 56 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL  
042060640 - "80 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 98 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL  
042060653 - "80 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 100 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL  
042060804 - "80 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 56 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC/AL  
042060665 - "80 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 10 COMPRESSE IN FLACONE HDPE CON CHIUSURA A PROVA DI BAMBINO

042060677 - "80 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 20 COMPRESSE IN FLACONE HDPE CON CHIUSURA A PROVA DI BAMBINO

042060689 - "80 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 30 COMPRESSE IN FLACONE HDPE CON CHIUSURA A PROVA DI BAMBINO

042060691 - "80 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 50 COMPRESSE IN FLACONE HDPE CON CHIUSURA A PROVA DI BAMBINO

042060703 - "80 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 100 COMPRESSE IN FLACONE HDPE CON CHIUSURA A PROVA DI BAMBINO

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

9 Aprile 2013/11 Agosto 2015

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**