

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### Oxypronal 5 mg/2,5 mg

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 5 mg di ossicodone cloridrato equivalente a 4,5 mg di ossicodone e 2,5 mg di naloxone cloridrato come 2,73 mg di naloxone cloridrato diidrato, equivalente a 2,25 mg di naloxone.

### Oxypronal 10 mg/5 mg

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

### Oxypronal 20 mg/10 mg

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

### Oxypronal 30 mg/15 mg

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

### Oxypronal 40 mg/20 mg

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

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa a rilascio prolungato.

### Oxypronal 5 mg/2,5 mg

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

### Oxypronal 10 mg/5 mg

Compressa a rilascio prolungato rosa, oblunga, biconvessa, con linea di frattura su entrambi i lati, con una lunghezza di 10,2 mm, una larghezza di 4,7 mm e un'altezza di 3,0- 4,0 mm.

La compressa può essere divisa in dosi uguali.

### Oxypronal 20 mg/10 mg

Compressa a rilascio prolungato bianca, oblunga, biconvessa, con linea di frattura su entrambi i lati, con una lunghezza di 11,2 mm, una larghezza di 5,2 mm e un'altezza di 3,3 - 4,3 mm.

La compressa può essere divisa in dosi uguali.

#### Oxypronal 30 mg/15 mg

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

La compressa può essere divisa in dosi uguali.

#### Oxypronal 40 mg/20 mg

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

La compressa può essere divisa in dosi uguali.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

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

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

Oxypronal è indicato negli adulti.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

#### Posologia

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

#### Analgesia

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

La dose deve essere aggiustata in base all'intensità del dolore e alla sensibilità individuale del paziente.

#### 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 cloridrato/naloxone cloridrato in base alla precedente esperienza con gli oppioidi.

Ossicodone cloridrato/naloxone cloridrato 5 mg/2,5 mg è indicato per la titolazione della dose, all'inizio della terapia con oppioidi e per un aggiustamento individuale della dose.

La dose massima giornaliera è 160 mg di ossicodone cloridrato e 80 mg di naloxone cloridrato. La dose massima giornaliera è riservata ai pazienti che sono stati precedentemente trattati con una dose giornaliera stabile di ossicodone cloridrato/naloxone cloridrato e che necessitano di un aumento della dose.

Per i pazienti che richiedono dosi maggiori di ossicodone cloridrato/naloxone cloridrato, 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.

Alcuni pazienti in trattamento con Oxypronal secondo un regolare schema temporale, possono necessitare di analgesici a rilascio immediato come "farmaci di soccorso" per il trattamento del dolore

episodico intenso. Oxypronal 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 necessità di più di due somministrazioni di “farmaco di soccorso” al giorno generalmente indica che la dose di Oxypronal richiede un aggiustamento in aumento. Questo aggiustamento deve essere effettuato ogni 1-2 giorni con incrementi di 5 mg/2,5 mg di ossicodone cloridrato/naloxone cloridrato due volte al giorno o, dove necessario, 10 mg/5 mg di ossicodone cloridrato/naloxone cloridrato fino a raggiungere la stabilizzazione della dose. Lo scopo è quello di stabilire la specifica dose individuale da assumere due volte al giorno, che mantenga un’adeguata analgesia e consenta di ricorrere il meno possibile ad un “farmaco di soccorso” per tutto il tempo per cui è necessaria la terapia del dolore.

Oxypronal 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 di dolore individuale, possono trarre beneficio da un dosaggio asimmetrico adattato all’andamento del proprio dolore. Generalmente deve essere scelta la dose analgesica efficace più bassa.

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

#### Obiettivi e interruzione del trattamento

Prima di iniziare il trattamento con Oxypronal, insieme al paziente e in conformità alle linee guida sulla gestione del dolore, devono essere concordati una strategia di trattamento che includa la durata e gli obiettivi del trattamento e un piano per l’interruzione del trattamento. Durante il trattamento, i contatti tra medico e paziente devono essere frequenti per valutare la necessità di proseguire il trattamento, prendere in considerazione l’interruzione e aggiustare il dosaggio, se necessario. Quando un paziente non necessita più della terapia a base di ossicodone, è consigliabile ridurre la dose in maniera graduale per prevenire i sintomi da astinenza. In assenza di un adeguato controllo del dolore, deve essere tenuta in considerazione la possibilità di iperalgesia, tolleranza e progressione della malattia di base (vedere paragrafo 4.4).

#### Durata dell’uso

Oxypronal non deve essere somministrato per un tempo più lungo di quello assolutamente necessario.

#### Popolazioni speciali

##### *Anziani*

Come per gli adulti più giovani, il dosaggio deve essere aggiustato in base all’intensità del dolore e alla sensibilità del singolo paziente

##### *Compromissione renale*

Uno studio clinico nei pazienti con compromissione renale ha mostrato che le concentrazioni plasmatiche sia di ossicodone che di naloxone sono elevate (vedere paragrafo 5.2). Le concentrazioni di naloxone sono influenzate in modo maggiore rispetto all’ossicodone. Non è ancora nota la rilevanza clinica di un’esposizione relativamente alta a naloxone nei pazienti con compromissione renale. Deve essere usata cautela quando si somministra Oxypronal a pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 4.4) e in particolare se si considera un aumento della dose.

##### *Compromissione epatica*

Uno studio clinico nei pazienti con compromissione epatica ha mostrato che le concentrazioni plasmatiche sia di ossicodone che di naloxone, sono elevate. Le concentrazioni di naloxone sono influenzate in modo maggiore rispetto all’ossicodone (vedere paragrafo 5.2). Non è ancora nota la rilevanza clinica di un’esposizione relativamente alta a naloxone nei pazienti con compromissione epatica.

Deve essere usata cautela quando si somministra Oxypronal a pazienti con compromissione epatica lieve (vedere paragrafo 4.4). Similmente, se si considera un aumento della dose, è necessaria particolare attenzione nei pazienti con compromissione epatica lieve. Oxypronal è controindicato nei pazienti con compromissione epatica moderata e grave (vedere paragrafo 4.3).

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Oxypronal nei bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

#### Modo di somministrazione

Uso orale.

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

Le compresse a rilascio prolungato possono essere assunte con o senza cibo con una quantità sufficiente di liquido.

#### **Oxypronal 5 mg/2,5 mg**

Oxypronal deve essere deglutito intero con una quantità sufficiente di liquido e non deve essere diviso, rotto, masticato o frantumato.

#### **Oxypronal 10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg, 30 mg/15 mg, 40 mg/20 mg**

La compressa può essere divisa in dosi uguali. Oxypronal deve essere deglutito con una quantità sufficiente di liquido e non deve essere rotto, masticato o frantumato.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1,
- grave depressione respiratoria con ipossia e/o ipercapnia,
- grave malattia polmonare ostruttiva cronica,
- cuore polmonare,
- asma bronchiale grave,
- Ileo paralitico non indotto da oppioidi,
- compromissione epatica da moderata a grave.

Inoltre, per la sindrome delle gambe senza riposo:

- Storia di abuso di oppioidi.

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

Si deve usare cautela quando si somministrano queste compresse a pazienti con:

- Funzione respiratoria gravemente compromessa
- Apnea del sonno
- Co-somministrazione di deprimenti del SNC (vedere sotto e paragrafo 4.5)
- Inibitori delle monoamino ossidasi (IMAO, vedere sotto e paragrafo 4.5)
- Tolleranza, dipendenza fisica e astinenza (vedere sotto)
- Dipendenza psicologica [dipendenza], profilo di abuso e storia di abuso di sostanze e/o alcol (vedere sotto)
- Anziani o infermi
- Trauma cranico, lesioni intracraniche o aumento della pressione intracranica, ridotto livello di coscienza di origine incerta
- Disturbo epilettico o predisposizione alle convulsioni
- Ipotensione
- Ipertensione
- Pancreatite

- Compromissione epatica lieve
- Compromissione renale
- Ileo paralitico indotto da oppioidi
- Mixedema
- Ipotiroidismo
- Morbo di Addison (insufficienza corticosurrenalica)
- Ipertrofia della prostata
- Psicosi tossica
- Alcolismo
- Delirium tremens
- Colelitiasi
- Malattie cardiovascolari preesistenti

### Depressione respiratoria

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

#### *Disturbi respiratori legati al sonno*

Gli oppioidi possono causare disturbi respiratori legati al sonno, tra cui l'apnea centrale del sonno (*Central Sleep Apnea, CSA*) e l'ipossiemia correlata al sonno. L'uso di oppioidi aumenta il rischio di CSA in maniera dose-dipendente. Nei pazienti che presentano CSA, considerare la riduzione del dosaggio totale di oppioidi.

#### *Rischio derivante dall'uso concomitante di medicinali sedativi quali benzodiazepine o medicinali correlati*

L'uso concomitante di Oxypronal con medicinali sedativi quali benzodiazepine o medicinali correlati può causare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante con questi medicinali sedativi deve essere riservata ai pazienti per i quali le opzioni di un trattamento alternativo non sono possibili. Se si decide di prescrivere Oxypronal in concomitanza con medicinali sedativi, deve essere usata la dose efficace più bassa e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile.

I pazienti devono essere attentamente valutati per i segni e i sintomi di depressione respiratoria e sedazione. A tale riguardo, è fortemente raccomandato di informare i pazienti e le persone che se ne prendono cura di prestare attenzione a questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

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

### Disturbo da uso di oppioidi (abuso e dipendenza)

Dopo somministrazioni ripetute di oppioidi, come l'ossicodone, si possono manifestare tolleranza e dipendenza fisica e/o psicologica.

L'uso ripetuto di Oxypronal può provocare il disturbo da uso di oppioidi (OUD). Una dose più alta e una maggiore durata del trattamento con oppioidi possono aumentare il rischio di sviluppare OUD. L'abuso o l'uso improprio intenzionale di Oxypronal può portare a sovradosaggio e/o morte. Il rischio di sviluppare OUD aumenta nei pazienti con una storia personale o familiare (genitori o fratelli) di disturbi da uso di sostanze (incluso il disturbo da uso di alcol), nei consumatori di tabacco o in pazienti con una storia personale di altri disturbi mentali (per es. depressione maggiore, ansia e disturbi della personalità).

Prima di iniziare il trattamento con Oxypronal e durante il trattamento, gli obiettivi del trattamento e il piano d'interruzione devono essere concordati con il paziente (vedere paragrafo 4.2). Prima e durante il trattamento, il paziente deve essere informato anche dei rischi e dei segnali di OUD. Se compaiono questi segnali, il paziente deve essere avvisato di contattare il medico.

I pazienti devono essere monitorati per individuare i segnali di comportamenti per la ricerca di sostanza d'abuso (per es. la richiesta troppo anticipata di nuove prescrizioni). Ciò include la valutazione di oppioidi e psicofarmaci concomitanti (come le benzodiazepine). Per i pazienti con segni e sintomi di OUD, deve essere preso in considerazione un ulteriore consulto con uno specialista.

#### Compromissione epatica o renale

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

#### Patologie epatobiliari

Ossicodone può causare disfunzione e spasmo dello sfintere di Oddi, con conseguente innalzamento della pressione intrabiliare e aumento del rischio di sintomi a carico delle vie biliari e pancreatite. Pertanto, ossicodone deve essere somministrato con cautela nei pazienti con pancreatite e malattie delle vie biliari.

#### Diarrea

La diarrea può essere considerata un possibile effetto del naloxone.

#### Tolleranza, dipendenza fisica e astinenza

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

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

Non vi è alcuna esperienza clinica con ossicodone cloridrato/naloxone cloridrato nel trattamento a lungo termine di oltre 1 anno della sindrome delle gambe senza riposo (*Restless Legs Syndrome*, RLS) (vedere paragrafo 4.2).

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

#### Alcol

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

#### Cancro

Non sono disponibili dati clinici relativi a pazienti con cancro associato a carcinomatosi peritoneale o sindrome subocclusiva negli stadi avanzati dei tumori dell'apparato digerente e pelvici. Perciò l'uso di Oxypronal non è raccomandato in questa popolazione.

#### Operazioni chirurgiche

Oxypronal non è raccomandato per l'uso preoperatorio o entro le 12/24 ore post-operatorie. Sulla base del tipo e dell'entità dell'intervento, della procedura anestetica selezionata, degli altri medicinali contemporaneamente somministrati e della condizione individuale del paziente, il tempo esatto per l'inizio di un trattamento post-operatorio con Oxypronal dipende dall'attenta valutazione del rapporto rischio/ beneficio per ogni singolo paziente.

#### Precauzioni per un uso corretto

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

#### Abuso

È fortemente scoraggiato ogni abuso di Oxypronal da parte di tossicodipendenti.

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

Gli oppioidi, come l'ossicodone cloridrato, possono influenzare gli assi ipotalamo-ipofisi-surrene o gonadi. Alcuni cambiamenti che possono essere visti includono un aumento della prolattina sierica e una diminuzione del cortisolo e del testosterone plasmatici. I sintomi clinici possono manifestarsi da questi cambiamenti ormonali.

Nei pazienti in trattamento a lungo termine con oppioidi con dosi più elevate di oppioidi, il passaggio a Oxypronal può inizialmente provocare sintomi da astinenza. Tali pazienti possono richiedere un'attenzione specifica.

L'iperalgia che non risponde a un ulteriore aumento della dose di ossicodone può verificarsi in particolare a dosi elevate. Potrebbe essere necessaria una riduzione della dose di ossicodone o una modifica degli oppioidi.

Oxypronal è costituito da una matrice a doppio polimero, destinata esclusivamente all'uso orale. L'abuso attraverso iniezioni parenterali dei componenti della compressa a rilascio prolungato (soprattutto talco) può provocare necrosi tissutale locale e granulomi polmonari o possono portare ad altri effetti indesiderati gravi, potenzialmente fatali.

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

#### Doping

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

#### **Sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa a rilascio prolungato, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

#### Popolazione pediatrica

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

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

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

#### Medicinali sedativi come le benzodiazepine o medicinali correlati

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

La somministrazione concomitante di ossicodone con medicinali serotonergici, come un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina (SSRI) o un inibitore della ricaptazione della serotonina e

norepinefrina (SNRI) può causare tossicità da serotonina. I sintomi della tossicità da serotonina possono includere cambiamenti dello stato mentale (p. es., agitazione, allucinazioni, coma), instabilità autonoma (p. es., tachicardia, pressione sanguigna labile, ipertermia), anomalie neuromuscolari (p. es., iperreflessia, incoordinazione, rigidità) e/o sintomi gastrointestinali (p. es., nausea, vomito, diarrea). L'ossicodone deve essere usato con cautela e potrebbe essere necessario ridurre la dose nei pazienti che usano questi medicinali.

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

Sono state osservate variazioni clinicamente rilevanti del Rapporto Internazionale Normalizzato (INR o tempo di Quick) in entrambe le direzioni quando ossicodone e gli anticoagulanti cumarinici sono assunti contemporaneamente.

L'ossicodone è metabolizzato principalmente attraverso la via del CYP3A4 e parzialmente attraverso la via del CYP2D6 (vedere paragrafo 5.2). L'attività di queste vie metaboliche può essere inibita o indotta dalla contemporanea somministrazione di altri medicinali o da elementi della dieta. Potrebbe essere necessario aggiustare di conseguenza la dose di Oxypronal.

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

Gli induttori di CYP3A4, come la rifampicina, la carbamazepina, la fenitoina e l'erba di San Giovanni possono indurre il metabolismo di ossicodone e causare un aumento della clearance del principio attivo, determinando una riduzione della concentrazione plasmatica di ossicodone. Si consiglia di usare cautela poiché potrebbe essere necessaria una nuova titolazione per ottenere un livello adeguato nel controllo dei sintomi.

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

Studi *in vitro* sul metabolismo indicano che non sono previste interazioni clinicamente rilevanti tra ossicodone e naloxone.

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

Sia naloxone che ossicodone passano attraverso la 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 singoli principi attivi non hanno rilevato alcun effetto teratogeno o embriotossico.

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

Oxypronal deve essere usato durante la gravidanza solo se i benefici superano i possibili rischi per il nascituro o neonato.

#### Allattamento

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

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

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

#### Fertilità

Non ci sono dati inerenti alla fertilità.

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

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

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

### **4.8 Effetti indesiderati**

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

Molto comune	( $\geq 1/10$ )
Comune	(da $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )
Non comune	(da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ )
Raro	(da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$ )
Molto raro	( $< 1/10.000$ )
Non nota	(la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

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

#### Effetti indesiderati nel trattamento del dolore

<b>Classificazione per sistemi ed organi (secondo MedDRA)</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>	<b>Non nota</b>
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>		Ipersensibilità		
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	Diminuzione dell'appetito fino a perdita dell'appetito			
<i>Disturbi psichiatrici</i>	Insonnia	Pensiero anormale Ansia Confusione Depressione Diminuzione della libido Nervosismo Irrequietezza		Umore Euforico Allucinazioni Incubi Aggressività
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Capogiro Cefalea Sonnolenza	Convulsioni <sup>1</sup> Alterazione dell'attenzione Disgeusia Disturbo dell'eloquio Sincope Tremori Letargia		Parestesia Sedazione Sindrome di apnea del sonno (vedere paragrafo 4.4)
<i>Patologie dell'occhio</i>		Compromissione della visione		
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>	Vertigini			
<i>Patologie cardiache</i>		Angina pectoris <sup>2</sup> Palpitazioni	Tachicardia	
<i>Patologie vascolari</i>	Vampate di calore	Diminuzione della pressione arteriosa Aumento della pressione arteriosa		
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>		Dispnea Rinorrea Tosse	Sbadiglio	Depressione respiratoria Sindrome di apnea centrale del sonno
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Dolore addominale Stitpsi Diarrea Bocca secca Dispepsia Vomito Nausea Flatulenza	Distensione addominale	Patologie dentali	Eruttazione

<b>Classificazione per sistemi ed organi (secondo MedDRA)</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>	<b>Non nota</b>
<i>Patologie epatobiliari</i>		Aumento degli enzimi epatici Colica biliare		
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	Prurito Reazioni cutanee Iperidrosi			
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>		Spasmi muscolari Contrazioni muscolari Mialgia		
<i>Patologie renali e urinarie</i>		Urgenza nella minzione		Ritenzione urinaria
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>				Disfunzione erettile
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Condizioni asteniche Stanchezza	Dolore al petto Brividi Sindrome di astinenza da sostanze d'abuso Malessere Dolore Edema periferico Sete		
<i>Esami diagnostici</i>		Calo ponderale	Aumento ponderale	
<i>Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura</i>		Lesioni per incidenti		

<sup>1</sup> particolarmente in persone con epilessia o soggette a convulsioni

<sup>2</sup> particolarmente in pazienti con una storia clinica di malattia coronarica

Per il principio attivo ossicodone cloridrato sono noti i seguenti ulteriori effetti indesiderati:  
A causa delle sue proprietà farmacologiche, ossicodone cloridrato può causare depressione respiratoria, miosi, broncospasmo e spasmi della muscolatura liscia, nonché sopprimere il riflesso della tosse.

<b>Classificazione per sistemi ed organi (secondo MedDRA)</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>	<b>Non nota</b>
<i>Infezioni ed infestazioni</i>			Herpes simplex	
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>				Reazioni anafilattiche
<i>Disturbi del metabolismo e</i>		Disidratazione	Aumento dell'appetito	

<b>Classificazione per sistemi ed organi (secondo MedDRA)</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>	<b>Non nota</b>
<i>della nutrizione</i>				
<i>Disturbi psichiatrici</i>	Alterazione dell'umore e cambiamenti della personalità Diminuzione dell'attività Iperattività psicomotoria	Agitazione Disturbi della percezione (ad esempio derealizzazione)		
<i>Patologie del sistema nervoso</i>		Concentrazione compromessa Emicrania Ipertonia Contrazioni muscolari involontarie Ipoestesia Coordinazione anormale		Iperalgesia
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>		Udito compromesso		
<i>Patologie vascolari</i>		Vasodilatazione		
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>		Disfonia		
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Singhiozzo	Disfagia Ileo Ulcerazioni della bocca Stomatite	Melena Sanguinamento gengivale	Carie dentali
<i>Patologie epatobiliari</i>				Colestasi, Disfunzione dello sfintere di Oddi
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>		Cute secca	Orticaria	
<i>Patologie renali e urinarie</i>	Disuria			
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>		Ipogonadismo		Amenorrea
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>		Edema Tolleranza al medicinale		Sindrome da astinenza da sostanza d'abuso neonatale

Effetti indesiderati nel trattamento della sindrome delle gambe senza riposo

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

<b>Classificazione per sistemi ed organi (secondo MedDRA)</b>	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Non nota</b>
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>				Ipersensibilità
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>		Diminuzione dell'appetito fino a perdita di appetito		
<i>Disturbi psichiatrici</i>		Insonnia Depressione	Diminuzione della libido Attacchi di sonno	Pensiero anormale Ansia Confusione Nervosismo Irrequietezza Umore euforico Allucinazioni Incubi Dipendenza da sostanze d'abuso Aggressività
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Cefalea Sonnolenza	Capogiro Alterazione dell'attenzione Tremore Parestesia	Disgeusia	Convulsioni <sup>1</sup> Sedazione Disturbo dell'eloquio Sincope Letargia
<i>Patologie dell'occhio</i>		Compromissione della visione		
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>		Vertigini		
<i>Patologie cardiache</i>				Angina pectoris <sup>2</sup> Palpitazioni Tachicardia
<i>Patologie vascolari</i>		Vampate di calore Diminuzione della pressione arteriosa Aumento della pressione arteriosa		
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>			Dispnea	Tosse Rinorea Depressione respiratoria

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

<sup>1</sup> particolarmente in persone con epilessia o soggette a convulsioni

<sup>2</sup> particolarmente in pazienti con una storia clinica di malattia coronarica

<sup>3</sup> incremento alanina aminotransferasi, incremento di gamma-glutamyl transferasi.

#### Dipendenza da sostanze d'abuso

L'uso ripetuto di Oxypronal può provocare dipendenza da sostanze d'abuso, anche a dosi terapeutiche. Il rischio di dipendenza da sostanze d'abuso può variare a seconda dei fattori di rischio individuali del paziente, del dosaggio e della durata del trattamento con gli oppioidi (vedere paragrafo 4.4).

#### 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:

Agenzia Italiana del Farmaco

Sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## 4.9 Sovradosaggio

### Sintomi di intossicazione

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

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

Sono improbabili sintomi di sovradosaggio da solo naloxone.

### Trattamento dell'intossicazione

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

I sintomi clinici che suggeriscano un sovradosaggio di ossicodone devono essere trattati con la somministrazione di antagonisti oppioidi (es: naloxone cloridrato 0,4–2 mg per via endovenosa). La somministrazione deve essere ripetuta ad intervalli di 2–3 minuti, se clinicamente necessario. È inoltre possibile applicare una infusione di 2 mg di naloxone cloridrato in 500 ml di soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0.9%) o glucosio 50 mg/ml (5%) (0,004 mg/ml di naloxone). L'infusione deve essere somministrata ad una velocità corrispondente a quella delle dosi precedentemente somministrate in bolo e in base alla risposta del paziente.

Può essere presa in considerazione la lavanda gastrica.

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

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: analgesici; oppioidi; alcaloidi naturali dell'oppio. Codice ATC: N02AA55.

### Meccanismo d'azione

Ossicodone e naloxone hanno un'affinità per i recettori oppioidi kappa, mu e delta del cervello, midollo spinale ed organi periferici (per esempio l'intestino). Ossicodone agisce come un agonista del recettore oppioide legandosi ai recettori oppioidi endogeni del SNC. Al contrario, naloxone è un antagonista puro che agisce su tutti i tipi di recettori oppioidi.

### Effetti farmacodinamici

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

### Efficacia e sicurezza clinica

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

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

### Analgesia

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

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Ossicodone cloridrato

#### Assorbimento

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

#### Distribuzione

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

#### Biotrasformazione

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

#### Eliminazione

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

### Naloxone cloridrato

#### Assorbimento

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

#### Distribuzione

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

#### Biotrasformazione ed eliminazione

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

### Associazione ossicodone cloridrato/naloxone cloridrato

### *Relazione farmacocinetica/farmacodinamica*

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

Tutti i dosaggi di Oxypronal sono intercambiabili.

Dopo la somministrazione orale di ossicodone cloridrato/naloxone cloridrato nella massima dose a soggetti sani, le concentrazioni plasmatiche di naloxone sono così basse che non è possibile effettuare una analisi farmacocinetica. Per condurre un'analisi farmacocinetica, viene utilizzato come marker surrogato il naloxone-3-glucuronide, poichè la sua concentrazione plasmatica è sufficientemente elevata per essere misurata.

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

Studi *in vitro* sul metabolismo del farmaco, indicano che è improbabile la comparsa di interazioni clinicamente rilevanti riguardanti ossicodone cloridrato/naloxone cloridrato.

### Anziani

#### *Ossicodone*

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

#### *Naloxone*

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

#### *Naloxone-3-glucuronide*

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

### Compromissione della funzionalità epatica

#### *Ossicodone*

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

#### *Naloxone*

Per l' $AUC_{\tau}$  di naloxone, in media, c'è stato un aumento al 411% (IC 90%: 152, 1112), 11.518% (IC 90%: 4259, 31149) e 10.666% (IC 90%: 3944, 28847) nei soggetti con compromissione epatica

rispettivamente lieve, moderata e grave, rispetto ai volontari sani. Per la  $C_{max}$  di naloxone, in media, c'è stato un aumento al 193% (IC 90%: 115, 324), 5.292% (IC 90% : 3148, 8896) e 5.252% (IC 90% : 3124, 8830) nei soggetti con compromissione epatica rispettivamente lieve, moderata e grave, rispetto ai volontari sani. A causa di una quantità insufficiente di dati disponibili, il  $t_{1/2Z}$  e il corrispondente  $AUC_{INF}$  di naloxone non sono stati calcolati. I confronti sulla biodisponibilità di naloxone sono pertanto basati sui valori di  $AUC_{\tau}$ .

#### *Naloxone-3-glucuronide*

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

#### Compromissione della funzionalità renale

##### *Ossicodone*

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

##### *Naloxone*

Per l' $AUC_{\tau}$  di naloxone, in media, c'è stato un aumento al 2.850% (IC 90%: 369, 22042), 3.910% (IC 90%: 506, 30243) e 7.612% (IC 90%: 984, 58871), nei soggetti con compromissione renale rispettivamente lieve, moderata e grave, rispetto ai volontari sani. Per la  $C_{max}$  di naloxone, in media, c'è stato un aumento al 1.076% (90% CI: 154, 7502), 858% (IC 90%: 123, 5981) e 1.675% (IC 90%: 240, 11676), nei soggetti con compromissione renale rispettivamente lieve, moderata e grave, rispetto ai volontari sani. A causa di una quantità insufficiente di dati disponibili, i valori  $t_{1/2Z}$  e il corrispondente valore  $AUC_{INF}$  di naloxone non sono stati calcolati. I confronti sulla biodisponibilità di naloxone sono pertanto basati sui valori di  $AUC_{\tau}$ . I rapporti possono essere stati influenzati dall'impossibilità di caratterizzare pienamente i profili plasmatici di naloxone nei soggetti sani.

##### *Naloxone-3-glucuronide*

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

#### Abuso

Per evitare danni alla proprietà di rilascio prolungato delle compresse, le compresse di Oxypronal non devono essere rotte, frantumate o masticate in quanto questo porta ad un rapido rilascio dei principi attivi. Inoltre naloxone, se somministrato per via intranasale, ha una velocità di eliminazione più lenta. Entrambe le proprietà indicano che l'abuso di Oxypronal non avrà l'effetto desiderato. Nei ratti dipendenti da ossicodone, la somministrazione endovenosa di ossicodone cloridrato /naloxone cloridrato in un rapporto di 2:1 ha prodotto sintomi di astinenza.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non ci sono dati relativi a studi sulla tossicità riproduttiva dell'associazione di ossicodone e naloxone.

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

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

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

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

#### *Nucleo della compressa*

Acetato di polivinile  
Povidone K30  
Sodio laurilsolfato  
Silice colloidale anidra  
Cellulosa microcristallina  
Magnesio stearato

#### *Rivestimento della compressa*

Oxypronal 5 mg/2,5 mg  
Alcol polivinilico  
Biossido di titanio (E171)  
Macrogol 3350  
Talco

Oxypronal 10 mg/5 mg  
Alcol polivinilico  
Biossido di titanio (E171)

Ossido di ferro rosso (E172)  
Macrogol 3350  
Talco

Oxypronal 20 mg/10 mg  
Alcol polivinilico  
Biossido di titanio (E171)  
Macrogol 3350  
Talco

Oxypronal 30 mg/15 mg  
Alcol polivinilico  
Biossido di titanio (E171)  
Ossido di ferro giallo (E172)  
Macrogol 3350  
Talco

Oxypronal 40 mg/20 mg  
Alcol polivinilico  
Biossido di titanio (E171)  
Ossido di ferro rosso (E172)  
Macrogol 3350  
Talco

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister a prova di bambino (alluminio/PVC/PE/PVDC).

### Dimensione delle confezioni

Oxypronal 5 mg/2,5 mg  
28 compresse a rilascio prolungato

Oxypronal 10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg, 30 mg/15 mg, 40 mg/20 mg  
28, 56 compresse a rilascio prolungato

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

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

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

G.L. Pharma GmbH, Schlossplatz 1, 8502 Lannach, Austria

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

049014018 - 5 mg/2,5 mg compresse a rilascio prolungato, 28 compresse in blister Al/PVC/PE/PVDC  
049014020 - 10 mg/5 mg compresse a rilascio prolungato, 28 compresse in blister Al/PVC/PE/PVDC  
049014032 - 10 mg/5 mg compresse a rilascio prolungato, 56 compresse in blister Al/PVC/PE/PVDC  
049014044 - 20 mg/10 mg compresse a rilascio prolungato, 28 compresse in blister Al/PVC/PE/PVDC  
049014057 - 20 mg/10 mg compresse a rilascio prolungato, 56 compresse in blister Al/PVC/PE/PVDC  
049014069 - 30 mg/15 mg compresse a rilascio prolungato, 28 compresse in blister Al/PVC/PE/PVDC  
049014071 - 30 mg/15 mg compresse a rilascio prolungato, 56 compresse in blister Al/PVC/PE/PVDC  
049014083 - 40 mg/20 mg compresse a rilascio prolungato, 28 compresse in blister Al/PVC/PE/PVDC  
049014095 - 40 mg/20 mg compresse a rilascio prolungato, 56 compresse in blister Al/PVC/PE/PVDC

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

Data della prima autorizzazione: 28 Gennaio 2022

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

04/2024