

VILOXIDON oral sol. 1mg/ml**OXYCODONE****ΠΟΣΙΜΟ ΔΙΑΛΥΜΑ 250ML****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ****VILOXIDON** πόσιμο διάλυμα 1mg/ml**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Κάθε ml πόσιμου διαλύματος περιέχουν 1mg οξυκωδόνης υδροχλωρικής, που αντιστοιχούν σε 0,896mg οξυκωδόνης.

Έκδοχα με γνωστή δράση: Κάθε ml πόσιμο διάλυμα περιέχει 1mg βενζοϊκού νατρίου. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πόσιμο διάλυμα. Διαυγές, άχρωμο υγρό.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**4.1 Θεραπευτικές Ενδείξεις**

Για τη θεραπεία μέτριου έως ισχυρού πόνου σε ασθενείς με καρκίνο ή μετεγχειρητικό πόνο. Για τη θεραπεία ισχυρού πόνου που απαιτεί τη χορήγηση ισχυρού οπιοειδούς.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησηςΔοσολογία

Ενήλικοι άνω των 18 ετών:

Το **VILOXIDON** πόσιμο διάλυμα θα πρέπει να χορηγείται ανά 4-6 ώρες. Η δόση εξατομικεύεται ανάλογα με την ένταση του πόνου και το ιστορικό απαιτήσεων σε αναλγησία του ασθενούς.

Γενικώς θα πρέπει να επιλέγεται η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση για αναλγησία. Η αυξανόμενη ένταση του πόνου αντιμετωπίζεται με αυξημένη δόση του **VILOXIDON** πόσιμου διαλύματος. Η σωστή δόση για κάθε ασθενή είναι εκείνη που εξασφαλίζει επαρκή αναλγησία και είναι καλά ανεκτή. Οι ασθενείς θα πρέπει να τιτλοποιούνται για επαρκή αναλγησία εκτός κι εάν ανεξέλεγκτες ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου το εμποδίζουν.

Η συνήθης δόση έναρξης για ασθενείς που δεν έχουν λάβει οπιοειδή στο παρελθόν ή ασθενείς με έντονο πόνο που δεν αντιμετωπίζεται από ήπια οπιοειδή είναι 5mg, ανά 4 - 6 ώρες. Η δόση θα πρέπει να ρυθμίζεται καθημερινά αν είναι απαραίτητο, ώστε να επιτευχθεί αναλγησία. Για την πλειονότητα των ασθενών δεν απαιτείται ημερήσια δόση μεγαλύτερη των 400mg. Ωστόσο, κάποιιοι μπορεί να χρειάζονται μεγαλύτερη δόση.

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με οπιοειδή θα πρέπει να προηγηθεί συζήτηση με τον ασθενή για την εφαρμογή στρατηγικής τερματισμού της θεραπείας με οξυκωδόνη, ώστε να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος εξάρτησης και συνδρόμου απόσυρσης (βλ. παρ. 4.4).

Μετατροπή από πόσιμη μορφή:

Ασθενείς που λάμβαναν πόσιμη μορφή πριν τη θεραπεία οξυκωδόνης θα πρέπει να ρυθμίσουν την ημερήσια δόση τους σύμφωνα με την αναλογία: 10mg πόσιμης οξυκωδόνης είναι ισοδύναμα με 20mg πόσιμης μορφίνης. Επισημαίνουμε πως αυτή είναι μία οδηγία για τον προσδιορισμό της δόσης του **VILOXIDON** πόσιμο διάλυμα. Εξ αιτίας της μεταβλητότητας που εμφανίζεται μεταξύ των ασθενών πρέπει να γίνεται προσεκτική τιτλοποίηση για κάθε ασθενή, ώστε να επιτυγχάνεται η κατάλληλη δόση.

Μεταφορά ασθενών μεταξύ από του στόματος και παρεντερικής οξυκωδόνης:

Η δόση πρέπει να βασίζεται στην ακόλουθη αναλογία: 2mg από του στόματος οξυκωδόνης ισοδυναμούν με 1mg παρεντερικής οξυκωδόνης. Επισημαίνεται πως αυτή είναι μία οδηγία για τον προσδιορισμό της απαιτούμενης δόσης του **VILOXIDON** πόσιμο διάλυμα. Εξαιτίας της μεταβλητότητας που εμφανίζεται μεταξύ των ασθενών, πρέπει να γίνεται προσεκτική τιτλοποίηση για κάθε ασθενή, ώστε να επιτυγχάνεται η κατάλληλη δόση.

Ηλικιωμένοι ασθενείς:

Συνήθως δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς. Ελεγχόμενες φαρμακοκινητικές μελέτες σε ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας άνω των 65 ετών) έχουν δείξει πως, σε σχέση με νεότερους ενήλικες, η κάθαρση της οξυκωδόνης είναι ελάχιστα μειωμένη. Δεν έχει παρατηρηθεί καμία ανεπιθύμητη ενέργεια που να οφείλεται στην ηλικία, γι' αυτό και η δοσολογία και τα διαστήματα χορήγησης που αναφέρονται για τους ενήλικες, κρίνονται κατάλληλα και για τους ηλικιωμένους ασθενείς.

Ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία:

Η συγκέντρωση πλάσματος σε αυτή την ομάδα ασθενών μπορεί να είναι αυξημένη. Η δόση έναρξης θα πρέπει να ακολουθεί μια συντηρητική προσέγγιση. Η συνιστώμενη δόση έναρξης για ενήλικες πρέπει να μειώνεται κατά 50% [για παράδειγμα συνολική ημερήσια δόση 10mg], από του στόματος για ασθενείς που τους χορηγούνται πρώτη φορά οπιοειδή], και κάθε ασθενής πρέπει να τιτλοποιείται για επαρκή αναλγησία ανάλογα με την κλινική του κατάσταση.

Παιδιατρικός πληθυσμός:

Το VILOXIDON πόσιμο διάλυμα δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς κάτω των 18 ετών.

Χρήση για πόνο που οφείλεται σε καλοήθεις βλάβες:

Τα οπιοειδή δεν είναι πρώτης γραμμής θεραπεία για τον χρόνιο καλοήθη πόνο και ούτε συστήνονται ως μοναδική θεραπεία. Διάφοροι τύποι χρόνιου πόνου που έχει αποδειχτεί πως ανταποκρίνονται στα ισχυρά οπιοειδή περιλαμβάνουν το χρόνιο οστεοαρθρικό πόνο και την ασθένεια μεσοσπονδύλιου δίσκου. Η ανάγκη για συνέχιση της θεραπείας σε αυτές τις περιπτώσεις πρέπει να εκτιμάται σε τακτά χρονικά διαστήματα.

Τρόπος Χορήγησης

Το VILOXIDON πόσιμο διάλυμα χορηγείται από του στόματος.

Μπορεί να χορηγηθεί με αναψυκτικό για ευκολία στη χορήγηση και για βελτίωση της γευστικότητας.

Διάρκεια της Θεραπείας

Η οξυκωδόνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα από όσο χρειάζεται. Όπως συμβαίνει και με τα υπόλοιπα ισχυρά οπιοειδή, η ανάγκη για συνέχιση της χορήγησής τους θα πρέπει να αξιολογείται ανά τακτά χρονικά διαστήματα.

Διακοπή της Θεραπείας

Όταν ένας ασθενής δεν χρειάζεται πλέον θεραπεία με οξυκωδόνη, προτείνεται να μειωθεί η δόση σταδιακά προκειμένου να αποφευχθούν συμπτώματα απόσυρσης.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. Η οξυκωδόνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις που αντενδείκνται η χρήση οπιοειδών όπως: σοβαρή αναπνευστική καταστολή με υποξία, παραλυτικός ειλεός, οξύ κοιλιακό άλγος, καθυστερημένη γαστρική εκκένωση, σοβαρή χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, πνευμονική καρδιά, σοβαρό βρογχικό άσθμα, υπερκαπνία, μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, χρόνια δυσκοιλιότητα.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ο βασικός κίνδυνος από υπερβολική δόση οπιοειδούς είναι η αναπνευστική καταστολή. Πρέπει να δίνεται προσοχή όταν χορηγείται οξυκωδόνη σε καταβεβλημένους ηλικιωμένους ασθενείς, ασθενείς εξαρτημένους από τα οπιοειδή, ασθενείς με σοβαρά διαταραγμένη πνευμονική λειτουργία, ασθενείς με διαταραγμένη ηπατική ή νεφρική λειτουργία, ασθενείς με μυξοίδημα, υποθυρεοειδισμό, νόσο του Addison, τοξική ψύχωση, υπερτροφία του προστάτη, φλοιοεπινεφριδική ανεπάρκεια, αλκοολισμό, τρομώδες παραλήρημα, νόσους των χοληφόρων, παγκρεατίτιδα, φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου, υπόταση, υποογκαιμία, αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση, κάκωση της κεφαλής (λόγω του κινδύνου αυξημένης ενδοκρανιακής πίεσης), μειωμένα επίπεδα συνείδησης αβέβαιης προέλευσης, υπνική άπνοια ή ασθενείς που λαμβάνουν βενζοδιαζεπίνες, άλλα κατασταλτικά του ΚΝΣ (συμπεριλαμβανομένου του αλκοόλ) ή αναστολείς της μονοαμινοοξειδάσης ΜΑΟ (βλ. παράγραφο 4.5). Τα οπιοειδή μπορεί να προκαλέσουν αναπνευστικές διαταραχές που σχετίζονται με τον ύπνο, συμπεριλαμβανομένων της κεντρικής υπνικής άπνοιας (CSA) και της σχετιζόμενης με τον ύπνο υποξαιμίας. Η χρήση οπιοειδών μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο CSA με δοσοεξαρτώμενο τρόπο σε ορισμένους ασθενείς. Τα οπιοειδή μπορεί επίσης να προκαλέσουν επιδείνωση της υπάρχουσας υπνικής άπνοιας (βλ. παράγραφο 4.8). Σε ασθενείς που παρουσιάζουν CSA, εξετάστε το ενδεχόμενο μείωσης της συνολικής δοσολογίας οπιοειδών.

Η ταυτόχρονη χρήση οξυκωδόνης και ηρεμιστικών φαρμάκων, όπως οι βενζοδιαζεπίνες ή συναφή φάρμακα, μπορεί να οδηγήσει σε καταστολή, αναπνευστική καταστολή, κώμα και θάνατο. Λόγω αυτών των κινδύνων, η ταυτόχρονη συνταγογράφηση με αυτά τα ηρεμιστικά φάρμακα πρέπει να περιορίζεται σε ασθενείς για τους οποίους δεν είναι δυνατές εναλλακτικές επιλογές θεραπείας. Εάν ληφθεί απόφαση για συνταγογράφηση οξυκωδόνης ταυτόχρονα με ηρεμιστικά φάρμακα, θα πρέπει να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση και η διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να είναι όσο το δυνατόν συντομότερη (βλ. επίσης γενική σύσταση για τη δοσολογία στην παράγραφο 4.2)

Ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται στενά για σημεία και συμπτώματα αναπνευστικής καταστολής. Από αυτήν την άποψη, συνιστάται ιδιαίτερα να ενημερώσετε τους ασθενείς και τους φροντιστές τους, ώστε να γνωρίζουν αυτά τα συμπτώματα (βλ. παράγραφο. 4.5).

Το VILOXIDON πόσιμο διάλυμα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς της ΜΑΟ ή που έχουν λάβει αναστολείς της ΜΑΟ εντός των προηγούμενων εβδομάδων.

Το VILOXIDON πόσιμο διάλυμα δεν πρέπει να χορηγείται σε όποιον υπάρχει υποψία ότι πάσχει από παραλυτικό ειλεό. Εάν υπάρξει τέτοια υποψία ή συμβάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας, τότε η χορήγηση του VILOXIDON πόσιμου διαλύματος θα πρέπει να διακοπεί άμεσα.

Το VILOXIDON πόσιμο διάλυμα θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή προ-εγχειρητικά και μέσα στις πρώτες 12-24 ώρες μετεγχειρητικά.

Όπως συμβαίνει με όλα τα οπιοειδή σκευάσματα, τα προϊόντα οξυκωδόνης θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή μετά από χειρουργική επέμβαση στην κοιλιακή χώρα καθώς τα οπιοειδή είναι γνωστό ότι επηρεάζουν την κινητικότητα του εντέρου και δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται έως ότου ο γιατρός βεβαιωθεί για τη φυσιολογική λειτουργία του εντέρου.

Ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε πρόσθετες επεμβάσεις με σκοπό την ανακούφιση απ' τον πόνο (π.χ. χειρουργική επέμβαση, plexus blockade) δεν θα πρέπει να λαμβάνουν **VILOXIDON πόσιμο διάλυμα** για 6 ώρες πριν από την επέμβαση. Αν ενδείκνυται περαιτέρω θεραπεία με οξυκωδόνη τότε η δόση θα πρέπει να ρυθμιστεί σύμφωνα με τις νέες μετεγχειρητικές απαιτήσεις.

Σε ασθενείς που υποφέρουν από καλοήθους αιτιολογίας πόνο, τα οπιοειδή θα πρέπει να χορηγούνται σαν μέρος ενός ολοκληρωμένου προγράμματος θεραπείας που θα περιλαμβάνει κι άλλες φαρμακευτικές ουσίες και τρόπους χορήγησης. Ένα πολύ σημαντικό στοιχείο για την εκτίμηση ενός ασθενή με χρόνια καλοήθη πόνο, είναι το ιστορικό κατάχρησης και εξάρτησης από ουσίες του ασθενή.

Εάν η θεραπεία με οπιοειδή κριθεί κατάλληλη για τον ασθενή, τότε ο κύριος στόχος της θεραπείας δεν είναι να χορηγεί τη μικρότερη δυνατή δόση του οπιοειδούς αλλά να πετύχει μια δόση που θα προσφέρει επαρκή αναλγησία με τις ελάχιστες ανεπιθύμητες ενέργειες. Πρέπει να υπάρχει συχνή επικοινωνία μεταξύ γιατρού και ασθενή έτσι ώστε να μπορεί να προσαρμοστεί η δόση κατάλληλα. Είναι πολύ σημαντικό ο γιατρός να καθορίζει τους στόχους της θεραπείας σύμφωνα με τις οδηγίες για τον έλεγχο του πόνου. Γιατρός και ασθενής μπορούν να συμφωνήσουν να διακόψουν τη θεραπεία αν αυτοί οι στόχοι δεν επιτυγχάνονται.

Η κατάχρηση των από του στόματος μορφών για παρεντερική χρήση αναμένεται να προκαλέσει σοβαρές, πιθανώς θανατηφόρες, ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως τοπική νέκρωση ιστών, λοίμωξη, πνευμονικά κοκκιώματα, αυξημένος κίνδυνος ενδοκαρδίτιδας και βαλβιδική καρδιακή βλάβη.

Η ταυτόχρονη οιοπνεύματος και VILOXIDON ποσίμου διαλύματος μπορεί να αυξήσει τις ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου και συνεπώς θα πρέπει να αποφεύγεται.

Τα οπιοειδή, όπως η οξυκωδόνη, μπορεί να επηρεάσουν τον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων ή τον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-γονάδων. Μερικές αλλαγές που παρατηρούνται περιλαμβάνουν αύξηση της προλακτίνης στον ορό και μείωση της τεστοστερόνης και κορτιζόλης στο πλάσμα. Κλινικά συμπτώματα μπορεί να εκδηλωθούν από αυτές τις ορμονικές αλλαγές.

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1mmol νατρίου (23mg) ανά ml, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

Διαταραχή χρήσης οπιοειδών (κατάχρηση και εξάρτηση)

Κατά την επαναλαμβανόμενη χορήγηση οπιοειδών, όπως οξυκωδόνη, ενδέχεται να αναπτυχθεί ανοχή και σωματική ή/και ψυχολογική εξάρτηση. Είναι γνωστό ότι προκύπτει ιατρογενής εθισμός μετά από θεραπευτική χρήση οπιοειδών.

Η επαναλαμβανόμενη χρήση του VILOXIDON ενδέχεται να οδηγήσει σε διαταραχή χρήσης οπιοειδών (OUD). Η κατάχρηση ή εκούσια κακή χρήση του VILOXIDON ενδέχεται να οδηγήσει σε υπερδοσολογία ή/και θάνατο. Ο κίνδυνος εκδήλωσης OUD είναι αυξημένος σε ασθενείς με προσωπικό ή οικογενειακό ιστορικό (γονείς ή αδέρφια) διαταραχής χρήσης οπιοειδών (συμπεριλαμβανομένης της διαταραχής χρήσης αλκοόλ), τρέχοντες χρήστες προϊόντων καπνού ή ασθενείς με προσωπικό ιστορικό άλλων διαταραχών ψυχικής υγείας (π.χ. μείζονα καταθλιπτική διαταραχή, άγχος και διαταραχές προσωπικότητας).

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία συμπεριφοράς αναζήτησης ναρκωτικών (π.χ. υπερβολικά πρόωρα αιτήματα συνταγογράφησης). Αυτό περιλαμβάνει τον έλεγχο για ταυτόχρονη χρήση οπιοειδών και ψυχοτρόπων φαρμάκων (όπως βενζοδιαζεπίνες). Για ασθενείς με σημεία και συμπτώματα OUD, θα πρέπει να εξετάζεται η χρήση συμβουλευτικής με ειδικό σε θέματα εξαρτήσεων.

Σχετιζόμενες με τον ύπνο αναπνευστικές διαταραχές.

Τα οπιοειδή μπορεί να προκαλέσουν σχετιζόμενες με τον ύπνο αναπνευστικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένων της κεντρικής υπνικής άπνοιας (CSA) και της σχετιζόμενης με τον ύπνο υποξαμίας. Η χρήση οπιοειδών αυξάνει τον κίνδυνο CSA με δοσοεξαρτώμενο τρόπο. Σε ασθενείς που εμφανίζουν CSA, εξετάστε τη μείωση της συνολικής δοσολογίας οπιοειδών.

Σύνδρομο απόσυρσης

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με οποιαδήποτε οπιοειδή θα πρέπει να προηγηθεί συζήτηση με τον ασθενή για την εφαρμογή στρατηγικής απόσυρσης για τον τερματισμό της θεραπείας με οξυκωδόνη.

Το σύνδρομο απόσυρσης μπορεί να εμφανιστεί με απότομη διακοπή της θεραπείας ή μείωση της δόσης. Όταν ο ασθενής δεν χρειάζεται πλέον θεραπεία, συνιστάται η σταδιακή μείωση της δόσης για την ελαχιστοποίηση των συμπτωμάτων απόσυρσης. Η μείωση από υψηλή δόση μπορεί να διαρκέσει εβδομάδες έως μήνες.

Το σύνδρομο απόσυρσης από οπιοειδή χαρακτηρίζεται από ορισμένα ή όλα τα ακόλουθα: ανησυχία, δακρύρροια, ρινόρροια, χασμουρητό, εφίδρωση, ρίγη, μυαλγία, διέγερση, άγχος, υπερκινησία, τρόμος, αδυναμία, αϋπνία, ανορεξία, κοιλιακές κράμπες, ναυτία, έμετος, διάρροια, αυξημένη αρτηριακή πίεση, αυξημένος αναπνευστικός ρυθμός ή καρδιακός ρυθμός.

Εάν οι γυναίκες παίρνουν αυτό το φάρμακο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, υπάρχει κίνδυνος τα νεογνά τους να παρουσιάσουν σύνδρομο νεογνικής απόσυρσης.

Υπεραλγησία

Η υπεραλγησία μπορεί να διαγνωστεί εάν ο ασθενής σε μακροχρόνια θεραπεία με οπιοειδή παρουσιάζει αυξημένο πόνο. Αυτό μπορεί να διακρίνεται ποιοτικά και ανατομικά από τον πόνο που σχετίζεται με την εξέλιξη της νόσου ή από τον πόνο που προκαλείται από την ανάπτυξη ανοχής στα οπιοειδή. Ο πόνος που σχετίζεται με την υπεραλγησία τείνει να είναι διάχυτος από

τον προϋπάρχοντα πόνο και λιγότερο καθορισμένος στην ποιότητα. Τα συμπτώματα της υπεραλγησίας μπορεί να υποχωρήσουν με μείωση της δόσης οπιοειδών.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η ταυτόχρονη χρήση οπιοειδών και ηρεμιστικών φαρμάκων, όπως βενζοδιαζεπίνες ή συναφή φάρμακα, αυξάνει τον κίνδυνο καταστολής, αναπνευστικής καταστολής, κώματος και θανάτου λόγω της πρόσθετης κατασταλτικής δράσης στο ΚΝΣ. Η δόση και η διάρκεια της ταυτόχρονης χρήσης πρέπει να είναι περιορισμένα. (βλ. παράγραφο 4.4).

Φάρμακα που επηρεάζουν το ΚΝΣ περιλαμβάνουν, αλλά δεν περιορίζονται σε, άλλα οπιοειδή, γκαμπαπεντινοειδή όπως η πρεγαβαλίνη, αγχολυτικά, υπνωτικά και ηρεμιστικά (συμπεριλαμβανομένων των βενζοδιαζεπινών), αντιψυχωσικά, αντικαταθλιπτικά, φαινοθειαζίνες, αναισθητικά, μυοχαλαρωτικά, αντιυπερτασικά και αλκοόλ.

Η ταυτόχρονη χορήγηση οξυκωδόνης με παράγοντες σεροτονίνης, όπως ένας εκλεκτικός αναστολέας επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRI) ή ένας αναστολέας επαναπρόσληψης σεροτονίνης/νορεπινεφρίνης (SNRI), μπορεί να προκαλέσει τοξικότητα σεροτονίνης. Τα συμπτώματα της τοξικότητας σεροτονίνης μπορεί να περιλαμβάνουν αλλαγές στην ψυχική κατάσταση (π.χ. διέγερση, ψευδαισθήσεις, κώμα), αυτόνομη αστάθεια (π.χ. ταχυκαρδία, ασταθή αρτηριακή πίεση, υπερθερμία), νευρομυικές ανωμαλίες (π.χ. υπερρεφλεξία, έλλειψη συντονισμού, ακαμψία) ή/και γαστρεντερικά συμπτώματα (π.χ. ναυτία, έμετος, διάρροια). Η οξυκωδόνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και η δοσολογία μπορεί να χρειαστεί να μειωθεί σε ασθενείς που χρησιμοποιούν αυτά τα φάρμακα.

Ταυτόχρονη χορήγηση οξυκωδόνης με αντιχολινεργικά ή φάρμακα με αντιχολινεργική δράση (π.χ. τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, αντισταμινικά, αντιψυχωσικά, μυοχαλαρωτικά, αντιπαρκινσονικά) μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένες αντιχολινεργικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε ασθενείς που λαμβάνουν αυτά τα φάρμακα η οξυκωδόνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και η δοσολογία μπορεί να χρειαστεί να μειωθεί.

Οι αναστολείς της μονοαμινοοξειδάσης (ΜΑΟ) είναι γνωστό ότι αλληλοεπιδρούν με τα ναρκωτικά αναλγητικά και προκαλούν διέγερση του ΚΝΣ ή καταστολή που συνδέεται με υπερτασική ή υποτασική κρίση (βλ. παράγραφο 4.4). Θα πρέπει να αποφεύγεται η συγχορήγηση με αναστολείς της ΜΑΟ ή η χορήγηση εντός δύο εβδομάδων από τον τερματισμό χρήσης τους.

Το αλκοόλ μπορεί να ενισχύσει τη φαρμακοδυναμική επίδραση του VILOXIDON, συνεπώς η ταυτόχρονη χρήση πρέπει να αποφεύγεται.

Η οξυκωδόνη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A4, με συμβολή του CYP2D6. Οι δραστηριότητες αυτών των μεταβολικών οδών μπορεί να αναστέλλονται ή να επάγονται από διάφορα συγχορηγούμενα φάρμακα ή διαιτητικά στοιχεία. Η δόση της οξυκωδόνης μπορεί να χρειαστεί να ρυθμιστεί αναλόγως.

Οι αναστολείς του CYP3A4, όπως τα μακρολιδικά αντιβιοτικά (π.χ. κλαριθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη και τελιθρομυκίνη), τα αζολο-αντιμυκητιασικά (π.χ. κετοконаζόλη, βορικοναζόλη, ιτρακοναζόλη και ποσακοναζόλη), οι αναστολείς της πρωτεάσης (π.χ. βοσεπρεβίρη, ριτοναβίρη, ινδιναβίρη, νελφίναβίρη και σακίναβίρη), η σιμετιδίνη και ο χυμός γκρέιπφρουτ μπορεί να προκαλέσουν μειωμένη κάθαρση της οξυκωδόνης που μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση των συγκεντρώσεων της οξυκωδόνης στο πλάσμα. Επομένως η δόση της οξυκωδόνης μπορεί να χρειαστεί να ρυθμιστεί αναλόγως.

Μερικά συγκεκριμένα παραδείγματα παρέχονται παρακάτω:

- Η ιτρακοναζόλη, ένας ισχυρός αναστολέας του CYP3A4, χορηγούμενη από του στόματος σε δόση 200mg για 5 ημέρες, αύξησε την AUC της από του στόματος χορηγούμενης οξυκωδόνης. Κατά μέσο όρο η τιμή της AUC ήταν σχεδόν 2.4 φορές υψηλότερη (εύρος 1.5 - 3.4).
- Η βορικοναζόλη, ένας αναστολέας του CYP3A4, χορηγούμενη σε δόση 200 mg δύο φορές ημερησίως για 4 ημέρες (400mg χορηγήθηκαν ως πρώτες δύο δόσεις), αύξησε την AUC της από του στόματος χορηγούμενης οξυκωδόνης. Κατά μέσο όρο, η AUC ήταν περίπου 3,6 φορές υψηλότερη (εύρος 2,7 –5,6).
- Η τελιθρομυκίνη, ένας αναστολέας του CYP3A4, χορηγούμενη από του στόματος σε δόση 800mg για 4 ημέρες, αύξησε την AUC της από του στόματος χορηγούμενης οξυκωδόνης. Κατά μέσο όρο, η AUC ήταν περίπου 1,8 φορές υψηλότερη (εύρος 1,3 – 2,3).
- Ο χυμός γκρέιπφρουτ, ένας αναστολέας του CYP3A4, χορηγούμενος ως 200ml τρεις φορές ημερησίως για 5 ημέρες, αύξησε την AUC της από του στόματος χορηγούμενης οξυκωδόνης. Κατά μέσο όρο, η AUC ήταν περίπου 1,7 φορές υψηλότερη (εύρος 1,1 – 2,1).

Οι επαγωγείς του CYP3A4, όπως η ριφαμπικίνη, η καρβαμαζεπίνη, η φαινοτοΐνη και το βαλσαμόχορτο (St John's Wort) μπορούν να επάγουν τον μεταβολισμό της οξυκωδόνης και να προκαλέσουν αυξημένη κάθαρση της οξυκωδόνης που μπορεί να οδηγήσει σε μείωση των συγκεντρώσεων της οξυκωδόνης στο πλάσμα. Η δόση της οξυκωδόνης μπορεί να χρειαστεί να ρυθμιστεί αναλόγως.

Μερικά συγκεκριμένα παραδείγματα παρέχονται παρακάτω:

- Το βαλσαμόχορτο (St John's Wort), ένας επαγωγέας του CYP3A4, χορηγούμενο ως 300 mg τρεις φορές ημερησίως για 15 ημέρες, μείωσε την AUC της από του στόματος χορηγούμενης οξυκωδόνης. Κατά μέσο όρο, η AUC ήταν περίπου 50% χαμηλότερη (εύρος 37 – 57%).
- Η ριφαμπικίνη, ένας επαγωγέας του CYP3A4, χορηγούμενη ως 600 mg μία φορά ημερησίως για 7 ημέρες, μείωσε την AUC της από του στόματος χορηγούμενης οξυκωδόνης. Κατά μέσο όρο, η AUC ήταν περίπου 86% χαμηλότερη.

Φάρμακα τα οποία αναστέλλουν τη δράση του CYP2D6, όπως η παροξετίνη και η κινιδίνη, μπορεί να προκαλέσουν μειωμένη

κάθαρση της οξυκωδόνης η οποία μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της συγκέντρωσης της οξυκωδόνης στο πλάσμα. Ταυτόχρονη χορήγηση κινιδίνης είχε σαν αποτέλεσμα την αύξηση της Cmax οξυκωδόνης κατά 11%, της AUC κατά 13%, και t½ elim κατά 14%.

Παρατηρήθηκε επίσης αύξηση σε νοροξυκωδόνη (της Cmax κατά 50%, της AUC κατά 85%, και t½ elim κατά 42%). Οι φαρμακοδυναμικές επιδράσεις της οξυκωδόνης δεν τροποποιήθηκαν.

4.6 Γονιμότητα, κύηση, γαλουχία

Εγκυμοσύνη

Το VILOXIDON πόσιμο διάλυμα δεν συνιστάται για χρήση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ούτε κατά τον τοκετό. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα από τη χρήση οξυκωδόνης σε έγκυες γυναίκες. Η τακτική χρήση κατά την εγκυμοσύνη μπορεί να προκαλέσει εξάρτηση στο έμβρυο, οδηγώντας σε συμπτώματα απόσυρσης στο νεογνό. Εάν απαιτείται η χρήση οπιοειδών για παρατεταμένη περίοδο σε έγκυες γυναίκες, ενημερώστε τον ασθενή για τον κίνδυνο εμφάνισης συνδρόμου απόσυρσης από οπιοειδή σε νεογνά και βεβαιωθείτε ότι θα υπάρχει διαθέσιμη κατάλληλη θεραπεία.

Η χορήγηση κατά τη διάρκεια του τοκετού μπορεί να καταστείλει την αναπνοή στο νεογνό και θα πρέπει να είναι άμεσα διαθέσιμο ένα αντίδοτο για το παιδί.

Θηλασμός

Η οξυκωδόνη μπορεί να εκκρίνεται στο μητρικό γάλα και μπορεί να προκαλέσει αναπνευστική καταστολή στο νεογέννητο.

Συνεπώς, το VILOXIDON πόσιμο διάλυμα δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε θηλάζουσες μητέρες.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Η οξυκωδόνη μπορεί να έχει επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Μπορεί να μεταβάλλει τις αντιδράσεις του ασθενή σε διαφορετικό βαθμό ανάλογα με τη δόση και την ευαισθησία του ασθενή. Επομένως οι ασθενείς δεν θα πρέπει να οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανήματα, αν επηρεάζονται.

Αυτό το φάρμακο μπορεί να διαταράξει την νοητική λειτουργία και να επηρεάσει την ικανότητα του ασθενή να οδηγήσει με ασφάλεια.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου είναι οι τυπικές των καθαρών αγωνιστών οπιοειδών. Μπορεί να παρατηρηθούν συμπτώματα ανοχής και η εξάρτησης. (βλ. παράγραφο 4.4). Η δυσκοιλιότητα μπορεί να αποφευχθεί με το κατάλληλο καθαρτικό. Εάν η ναυτία κι ο έμετος είναι ενοχλητικά, η οξυκωδόνη μπορεί να συνδυαστεί με κάποιο αντιεμετικό.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται με βάση τη συχνότητα:

Όρος	Συχνότητα
Πολύ συχνές	≥ 1/10
Συχνές	≥ 1/100 ως <1/10
Όχι συχνές	≥ 1/1.000 ως <1/100
Σπάνιες	≥ 1/10.000 ως <1/1.000
Πολύ σπάνιες	< 1/10.000
Μη γνωστή συχνότητα	Η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα υπάρχοντα δεδομένα

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:

Όχι συχνές: υπερευαισθησία.

Μη γνωστή συχνότητα: αναφυλακτοειδής αντίδραση, αναφυλακτική αντίδραση.

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:

Συχνές: μειωμένη όρεξη.

Όχι συχνές: αφυδάτωση.

Ψυχιατρικές διαταραχές:

Συχνές: άγχος, συγχυτική κατάσταση, κατάθλιψη, αϋπνία, νευρική κατάσταση, σκέψη μη φυσιολογική, μη φυσιολογικά όνειρα.

Όχι συχνές: διέγερση, αίσθημα αστάθειας, ευφορία, παραισθήσεις, μειωμένη libido, απότομες αλλαγές διάθεσης, έλλειψη προσανατολισμού, ανησυχία, δυσφορία.

Μη γνωστή συχνότητα: επιθετικότητα (βλ. παράγραφο 4.4).

Διαταραχές του νευρικού συστήματος:

Πολύ συχνές: υπνηλία, ζάλη, κεφαλαλγία. Συχνές: τρόμος, λήθαργος, νάρκωση.

Όχι συχνές: αμνησία, σπασμοί, υπέρταση, υπαισθησία, ακούσιες μυϊκές συσπάσεις, διαταραχή του λόγου, συγκοπή, παραισθησία, δυσγευσία, υποτονία.

Μη γνωστή συχνότητα: υπεραλγησία.

Οφθαλμικές διαταραχές:

Όχι συχνές: οπτική διαταραχή, μύση.

Διαταραχές ότων και λαβύρινθου:

Όχι συχνές: ίλιγγος.

Καρδιακές διαταραχές:

Όχι συχνές: αίσθημα παλμών (στα πλαίσια του συνδρόμου απόσυρσης), υπερκοιλιακή ταχυκαρδία.

Αγγειακές διαταραχές:

Όχι συχνές: αγγειοδιαστολή, εξανθήματα προσώπου.

Σπάνιες: υπόταση, ορθοστατική υπόταση.

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου:

Συχνές: δύσπνοια, βρογχόσπασμος, μειωμένο ανακλαστικό του βήχα.

Όχι συχνές: αναπνευστική καταστολή, λόξυγγας.

Μη γνωστής συχνότητας: σύνδρομο κεντρικής υπνικής άπνοιας.

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος:

Πολύ συχνές: δυσκοιλιότητα, ναυτία, έμετος.

Συχνές: κοιλιακό άλγος, διάρροια, ξηροστομία, δυσπεψία.

Όχι συχνές: δυσφαγία, μετεωρισμός, ερυγή, ειλεός, γαστρίτιδα.

Μη γνωστής συχνότητας: τερηδόνα.

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:

Όχι συχνές: αυξημένα ηπατικά ένζυμα, κολικός των χοληφόρων.

Μη γνωστής συχνότητας: χολόσταση

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:

Πολύ συχνές: κνησμός.

Συχνές: εξάνθημα, υπερίδρωση.

Όχι συχνές: ξηρότητα του δέρματος, αποφολιδωτική δερματίτιδα.

Σπάνιες: κνίδωση.

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:

Όχι συχνές: κατακράτηση ούρων, σπασμός ουρήθρας.

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού:

Όχι συχνές: στυτική δυσλειτουργία, υπογοναδισμός. Μη γνωστή συχνότητα: αμηνόρροια.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:

Συχνές: αδυναμία, κούραση.

Όχι συχνές: σύνδρομο απόσυρσης, κακουχία, οίδημα, περιφερικό οίδημα, ανοχή στο φάρμακο, δίψα, πυρεξία, ρίγος.

Μη γνωστή συχνότητα: νεογνικό σύνδρομο απόσυρσης.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους- κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: +302132040380/337, Φαξ: +302106549585, Ιστότοπος:

<http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Η οξεία υπερδοσολογία με οξυκωδόνη μπορεί να εκδηλώνεται με αναπνευστική καταστολή, μύση και υπόταση. Σε πολύ σοβαρές καταστάσεις μπορεί να συμβεί διαταραχή του κυκλοφορικού και υπνηλία εξελισσόμενη σε λήθαργο ή κώμα, υποτονία, βραδυκαρδία, πνευμονικό οίδημα και θάνατο.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τα σημεία και τα συμπτώματα υπερδοσολογίας και να διασφαλίζεται ότι η οικογένεια και οι φίλοι τους γνωρίζουν επίσης αυτά τα σημεία και να ζητούν άμεση ιατρική βοήθεια εάν συμβούν.

Θεραπεία της υπερδοσολογίας: απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή, ώστε να διασφαλιστεί ότι οι αεραγωγοί παραμένουν ανοικτοί και να συσταθεί υποβοηθούμενος ή ελεγχόμενος αερισμός του ασθενή. Οι καθαροί ανταγωνιστές οπιοειδών, όπως η ναξολόνη είναι αντίδοτο στην υπερδοσολογία οπιοειδών.

Άλλα υποστηρικτικά μέτρα πρέπει να λαμβάνονται, αν χρειαστεί.

Σε σοβαρές περιπτώσεις, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης ναλοξόνης ενδοφλεβίως, (0.4 έως 2mg για ενήλικους και 0.01mg/kg βάρους για παιδιά) εάν ο ασθενής βρίσκεται σε κώμα ή σε αναπνευστική καταστολή. Επαναλάβετε τη δόση ανά 2 λεπτά αν δεν υπάρξει ανταπόκριση. Αν απαιτούνται επανειλημμένες δόσεις, τότε μια έγχυση με το 60% της αρχικής δόσης ανά ώρα, είναι μια καλή εκκίνηση. Ένα διάλυμα των 10mg μέσα σε 50ml δεξτρόζης θα παράξει 200micrograms/ml για έγχυση με αντλία ενδοφλέβιας έγχυσης (η δόση ρυθμίζεται ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση). Οι εγχύσεις δεν αποτελούν υποκατάστατο της συχνής παρακολούθησης της κατάστασης του ασθενούς. Σε περίπτωση που δεν υπάρχει δυνατότητα ενδοφλέβιας χορήγησης της ναλοξόνης μπορεί εναλλακτικά να γίνει ενδομυϊκή χορήγηση. Επειδή ωστόσο η διάρκεια της δράσης της ναλοξόνης είναι σχετικά μικρή, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά, μέχρι να αποκατασταθεί αξιόπιστα η αυθόρμητη αναπνοή. Η ναξολόνη είναι ένας

ανταγωνιστής και μπορεί να απαιτηθεί η χορήγηση μεγάλης δόσης της (4mg), σε σοβαρά περιστατικά υπερδοσολογίας.

Σε περιπτώσεις ήσσονος υπερδοσολογίας, χορηγείστε 0.2mg ναλοξόνης ενδοφλεβίως και στη συνέχεια 0.1mg κάθε 2 λεπτά, εάν απαιτείται.

Η ναζολόνη δεν πρέπει να χορηγείται αν δεν υπάρχει κλινικά σημαντική αναπνευστική ή κυκλοφορική καταστολή που να έχει προκληθεί από υπερδοσολογία οξυκωδόνης.

Η ναλοξόνη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε άτομα που είναι γνωστό ή υπάρχει υποψία ότι έχουν φυσική εξάρτηση στην οξυκωδόνη. Σε τέτοιες περιπτώσεις, μια απότομη ή ολική αντιστροφή της επίδρασης των οπιοειδών μπορεί να ενισχύσει τον πόνο και να προκαλέσει οξύ σύνδρομο απόσυρσης.

Πρόσθετες/άλλες μέριμνες:

- Χορηγείστε ενεργό άνθρακα (50g για ενήλικες, 10-15g για παιδιά), εάν έχει ληφθεί μεγάλη ποσότητα, μέσα σε μία ώρα και με δεδομένο πως η αναπνευστική οδός μπορεί να παραμένει ανοιχτή.
- Πρέπει να εξετάζεται η περίπτωση κένωσης του στομάχου, καθώς μπορεί να είναι χρήσιμη η απομάκρυνση μη απορροφημένου φαρμάκου.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: φυσικά αλκαλοειδή του οπίου. Κωδικός ATC: N02A A05

Η οξυκωδόνη είναι ένας καθαρός αγωνιστής των οπιοειδών χωρίς ανταγωνιστικές ιδιότητες. Η οξυκωδόνη έχει συγγένεια με τους κ, μ και δ υποδοχείς οπιοειδών στον εγκέφαλο και στο νωτιαίο μυελό. Η θεραπευτική της δράση είναι κυρίως αναλγητική, αγχολυτική και ηρεμιστική.

Γαστρεντερικό Σύστημα

Τα οπιοειδή μπορεί να προκαλέσουν σπασμούς στο σφιγκτήρα του Oddi.

Ενδοκρινικό Σύστημα

Βλ. παράγραφο 4.4.

Άλλες φαρμακολογικές συνέπειες

Μελέτες αλληλεπίδρασης *In-vitro* και σε ζώα έχουν δείξει διάφορες επιδράσεις των φυσικών οπιοειδών όπως η μορφίνη, σε μέρη του ανοσοποιητικού συστήματος· η κλινική σημασία αυτών των αποτελεσμάτων είναι ακόμα άγνωστη. Είναι άγνωστο αν η οξυκωδόνη, ένα ημισυνθετικό οπιοειδές, έχει παρόμοια επίδραση στο ανοσοποιητικό, με τη μορφίνη.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα περίπου 20ng/ml επιτεύχθηκαν εντός 1,5 ώρες από τη χορήγηση, ενώ μέσες τιμές t_{max} και στις δυο περιεκτικότητες του υγρού ήταν μικρότερες από 1 ώρα.

Μια φαρμακοκινητική μελέτη σε υγιείς εθελοντές έχει δείξει πως κατόπιν χορήγησης εφ' άπαξ δόσης 10mg,

τα πόσιμα διαλύματα οξυκωδόνης 1mg/ml και 10mg/ml, παρουσίασαν ένα ισοδύναμο ρυθμό και βαθμό απορρόφησης της οξυκωδόνης.

Κατανομή

Μετά την απορρόφηση, η οξυκωδόνη κατανέμεται σε ολόκληρο το σώμα. Περίπου το 45% συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Βιομετασχηματισμός

Η οξυκωδόνη βιομετασχηματίζεται στο ήπαρ μέσω των CYP3A4 και CYP2D6 σε νοροκυκωδόνη, οξυμορφόνη και νοροξυμορφόνη, τα οποία στη συνέχεια συζευγνύονται με γλυκουρονίδια. Η νοροξυκωδόνη και η νοροξυμορφόνη είναι οι κύριοι μεταβολίτες στην κυκλοφορία. Η νοροξυκωδόνη είναι ασθενής αγωνιστής του μ υποδοχέα των οπιοειδών. Η νοροξυμορφόνη είναι ισχυρός αγωνιστής του μ υποδοχέα των οπιοειδών, ωστόσο δεν διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό σε σημαντικό βαθμό. Η οξυμορφόνη είναι ισχυρός αγωνιστής του μ υποδοχέα των οπιοειδών, αλλά υπάρχει σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις μετά τη χορήγηση οξυκωδόνης. Κανείς από αυτούς τους μεταβολίτες δεν θεωρείται πως συμβάλλει σημαντικά στην αναλγητική δράση της οξυκωδόνης.

Αποβολή

Η οξυκωδόνη έχει χρόνο ημιζωής της αποβολής 3-4 ώρες. Το δραστικό και οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται στα ούρα.

Μελέτες που αφορούν την οξυκωδόνη ελεγχόμενης απελευθέρωση έχουν δείξει πως η βιοδιαθεσιμότητα της οξυκωδόνης σε από του στόματος χορήγηση είναι ελαφρώς αυξημένη (16%) στους ηλικιωμένους. Σε ασθενείς με νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια, η βιοδιαθεσιμότητα της οξυκωδόνης ήταν αυξημένη κατά 60% και 90%, αντιστοίχως, με αποτέλεσμα να προτείνεται μια μειωμένη δόση έναρξης σε αυτές τις ομάδες ασθενών.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Αναπαραγωγική και αναπτυξιακή τοξικολογία

Η οξυκωδόνη δεν είχε καμία επίδραση στη γονιμότητα ή στην πρώιμη εμβρυϊκή ανάπτυξη σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους σε δόσεις έως 8mg/kg/ημέρα. Επίσης, η οξυκωδόνη δεν προκάλεσε παραμορφώσεις σε αρουραίους σε δόσεις έως 8mg/kg/ημέρα ή σε κουνέλια σε δόσεις έως 125mg/kg/ημέρα. Αυξήσεις σχετιζόμενες με τη δόση σε αναπτυξιακές παραλλαγές (αυξημένες συχνότητες επιπλέον (27) σπονδύλων πριν το ιερό οστό και επιπλέον ζεύγη πλευρών) παρατηρήθηκαν σε κουνέλια όταν αναλύθηκαν τα δεδομένα για μεμονωμένα έμβρυα. Ωστόσο, όταν τα ίδια δεδομένα αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας γέννες αντί για μεμονωμένα έμβρυα, δεν

παρατηρήθηκε σχετιζόμενη με τη δόση αύξηση στις αναπτυξιακές παραλλαγές, αν και η συχνότητα εμφάνισης επιπλέον σπονδύλων πριν το ιερό οστό παρέμεινε σχετικά υψηλότερη στην ομάδα των 125mg/kg/ημέρα σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Δεδομένου ότι αυτό το επίπεδο δόσης συσχετίστηκε με σοβαρές φαρμακοτοξικές επιδράσεις στα έγκυα ζώα, τα ευρήματα από τα έμβρυα μπορεί να ήταν δευτερεύουσα συνέπεια της σοβαρής μητρικής τοξικότητας.

Σε μια μελέτη προ- και μεταγεννητικής ανάπτυξης σε αρουραίους, οι παράμετροι του μητρικού σωματικού βάρους και της πρόσληψης τροφής μειώθηκαν για δόσεις ≥ 2 mg/kg/ημέρα σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Τα σωματικά βάρη ήταν χαμηλότερα στη γενιά F1 από μητρικούς αρουραίους στην ομάδα δοσολογίας των 6mg/kg/ημέρα. Δεν υπήρχαν επιδράσεις σε φυσικές, ρεφλεξολογικές ή αισθητηριακές αναπτυξιακές παραμέτρους ή σε δείκτες συμπεριφοράς και αναπαραγωγής στους απογόνους F1 (το NOEL για τους απογόνους F1 ήταν 2mg/kg/ημέρα με βάση τις επιδράσεις στο σωματικό βάρος που παρατηρήθηκαν στα 6mg/kg/ημέρα). Δεν υπήρχαν επιδράσεις στη γενιά F2 από οποιαδήποτε δόση στη μελέτη.

Γονοτοξικότητα

Τα αποτελέσματα των in vitro και in vivo μελετών δείχνουν ότι ο γονοτοξικός κίνδυνος της οξυκωδόνης για τον άνθρωπο είναι ελάχιστος ή απουσιάζει στις συστηματικές συγκεντρώσεις οξυκωδόνης που επιτυγχάνονται θεραπευτικά.

Η οξυκωδόνη δεν ήταν γονοτοξική σε μια δοκιμασία μεταλλαξιογένεσης βακτηρίων ή σε μια in vivo ανάλυση μικροπυρήνων στον ποντικό. Η οξυκωδόνη προκάλεσε θετικά απόκριση στη in vitro ανάλυση λεμφώματος ποντικού παρουσία μεταβολικής ενεργοποίησης S9 ήπατος αρουραίου σε επίπεδα δόσης μεγαλύτερα από 25μg/ml. Διεξήχθησαν δύο in vitro δοκιμές χρωμοσωμικών εκτροπών με ανθρώπινα λεμφοκύτταρα. Στην πρώτη δοκιμή η οξυκωδόνη ήταν αρνητική χωρίς μεταβολική ενεργοποίηση, αλλά ήταν θετική με την ενεργοποίηση S9 στο χρονικό σημείο των 24 ωρών, αλλά όχι σε άλλα χρονικά σημεία ή στις 48 ώρες μετά την έκθεση. Στη δεύτερη δοκιμή η οξυκωδόνη δεν έδειξε καμία κλαστογένεση είτε με είτε χωρίς μεταβολική ενεργοποίηση σε οποιαδήποτε συγκέντρωση ή χρονικό σημείο.

Καρκινογένεση

Η καρκινογένεση αξιολογήθηκε σε μία διαιτη μελέτη με από του στόματος σωλήνα που διεξήχθη σε αρουραίους Sprague-Dawley. Η οξυκωδόνη δεν αύξησε την συχνότητα εμφάνισης όγκων σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους σε δόσεις έως 6mg/kg/ημέρα. Οι δόσεις περιορίστηκαν από φαρμακολογικές επιδράσεις της οξυκωδόνης που σχετίζονται με οπιοειδή.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Βενζοϊκό νάτριο, σακχαρίνη νατρίου, μονοϋδρικό κιτρικό οξύ, κιτρικό νάτριο, υπρομελλόζη 2910/E15, συμπυκνωμένο υδροχλωρικό οξύ, κεκαθαρισμένο νερό.

6.2 Ασυμβατότητες

Καμία γνωστή

6.3 Διάρκεια Ζωής

48 μήνες

Μετά το πρώτο άνοιγμα: 30 ημέρες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό σκεύασμα δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες για τη φύλαξή του.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Το VILOXIDON πόσιμο διάλυμα 1mg/ml περιέχεται σε γυάλινη φιάλη των 250ml τύπου AMB 28 III, σφραγισμένη με βιδωτό καπάκι ασφαλείας για τα παιδιά και έναν διαβαθμισμένο (ανά 2,5ml) δοσομετρητή των 5ml.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ: VITA LONGA IKE, Ευριπίδου 18, 105 59 Αθήνα

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(1) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ: 70325/28-06-2022

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ: 2022

VILOXIDON oral sol. 10mg/ml**OXYCODONE****ΠΟΣΙΜΟ ΔΙΑΛΥΜΑ 120ML****11. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ****VILOXIDON** πόσιμο διάλυμα 10mg/ml**12. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Κάθε ml πόσιμου διαλύματος περιέχουν 10mg οξυκωδόνης υδροχλωρικής, που αντιστοιχούν σε 8,962mg οξυκωδόνης.

Έκδοχα με γνωστή δράση: Κάθε ml πόσιμο διάλυμα περιέχει 0,3mg αζωχρώματος Sunset Yellow (E110) και 1mg βενζοϊκού νατρίου. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

13. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πόσιμο διάλυμα. Διαυγές, πορτοκαλί υγρό.

14. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**14.1 Θεραπευτικές Ενδείξεις**

Για τη θεραπεία μέτριου έως ισχυρού πόνου σε ασθενείς με καρκίνο ή μετεγχειρητικό πόνο. Για τη θεραπεία ισχυρού πόνου που απαιτεί τη χορήγηση ισχυρού οπιοειδούς.

14.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησηςΔοσολογία

Ενήλικοι άνω των 18 ετών:

Το VILOXIDON πόσιμο διάλυμα θα πρέπει να χορηγείται ανά 4-6 ώρες. Η δόση εξατομικεύεται ανάλογα με την ένταση του πόνου και το ιστορικό απαιτήσεων σε αναλγησία του ασθενούς.

Γενικώς θα πρέπει να επιλέγεται η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση για αναλγησία. Η αυξανόμενη ένταση του πόνου αντιμετωπίζεται με αυξημένη δόση του **VILOXIDON πόσιμου διαλύματος**. Η σωστή δόση για κάθε ασθενή είναι εκείνη που εξασφαλίζει επαρκή αναλγησία και είναι καλά ανεκτή. Οι ασθενείς θα πρέπει να τιτλοποιούνται για επαρκή αναλγησία εκτός κι εάν ανεξέλεγκτες ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου το εμποδίζουν.

Η συνήθης δόση έναρξης για ασθενείς που δεν έχουν λάβει οπιοειδή στο παρελθόν ή ασθενείς με έντονο πόνο που δεν αντιμετωπίζεται από ήπια οπιοειδή είναι 5mg, ανά 4 - 6 ώρες. Η δόση θα πρέπει να ρυθμίζεται καθημερινά αν είναι απαραίτητο, ώστε να επιτευχθεί αναλγησία. Για την πλειονότητα των ασθενών δεν απαιτείται ημερήσια δόση μεγαλύτερη των 400mg. Ωστόσο, κάποιιοι μπορεί να χρειάζονται μεγαλύτερη δόση.

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με οπιοειδή θα πρέπει να προηγηθεί συζήτηση με τον ασθενή για την εφαρμογή στρατηγικής τερματισμού της θεραπείας με οξυκωδόνη, ώστε να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος εξάρτησης και συνδρόμου απόσυρσης (βλ. παρ. 4.4).

Μετατροπή από πόσιμη μορφίνη:

Ασθενείς που λάμβαναν πόσιμη μορφίνη πριν τη θεραπεία οξυκωδόνης θα πρέπει να ρυθμίσουν την ημερήσια δόση τους σύμφωνα με την αναλογία: 10mg πόσιμης οξυκωδόνης είναι ισοδύναμα με 20mg πόσιμης μορφίνης. Επισημαίνουμε πως αυτή είναι μία οδηγία για τον προσδιορισμό της δόσης του **VILOXIDON πόσιμο διάλυμα**. Εξ αιτίας της μεταβλητότητας που εμφανίζεται μεταξύ των ασθενών πρέπει να γίνεται προσεκτική τιτλοποίηση για κάθε ασθενή, ώστε να επιτυγχάνεται η κατάλληλη δόση.

Μεταφορά ασθενών μεταξύ από του στόματος και παρεντερικής οξυκωδόνης:

Η δόση πρέπει να βασίζεται στην ακόλουθη αναλογία: 2mg από του στόματος οξυκωδόνης ισοδυναμούν με 1mg παρεντερικής οξυκωδόνης. Επισημαίνεται πως αυτή είναι μία οδηγία για τον προσδιορισμό της απαιτούμενης δόσης του **VILOXIDON πόσιμο διάλυμα**. Εξαιτίας της μεταβλητότητας που εμφανίζεται μεταξύ των ασθενών, πρέπει να γίνεται προσεκτική τιτλοποίηση για κάθε ασθενή, ώστε να επιτυγχάνεται η κατάλληλη δόση.

Ηλικιωμένοι ασθενείς:

Συνήθως δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς. Ελεγχόμενες φαρμακοκινητικές μελέτες σε ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας άνω των 65 ετών) έχουν δείξει πως, σε σχέση με νεότερους ενήλικες, η κάθαρση της οξυκωδόνης είναι ελάχιστα μειωμένη. Δεν έχει παρατηρηθεί καμία ανεπιθύμητη ενέργεια που να οφείλεται στην ηλικία, γι' αυτό και η δοσολογία και τα διαστήματα χορήγησης που αναφέρονται για τους ενήλικες, κρίνονται κατάλληλα και για τους ηλικιωμένους ασθενείς.

Ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία:

Η συγκέντρωση πλάσματος σε αυτή την ομάδα ασθενών μπορεί να είναι αυξημένη. Η δόση έναρξης θα πρέπει να ακολουθεί μια συντηρητική προσέγγιση. Η συνιστώμενη δόση έναρξης για ενήλικες πρέπει να μειώνεται κατά 50% [για παράδειγμα συνολική ημερήσια δόση 10mg], από του στόματος για ασθενείς που τους χορηγούνται πρώτη φορά οπιοειδή], και κάθε ασθενής πρέπει να τιτλοποιείται για επαρκή αναλγησία ανάλογα με την κλινική του κατάσταση.

Παιδιατρικός πληθυσμός:

Το VILOXIDON πόσιμο διάλυμα δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς κάτω των 18 ετών.

Χρήση για πόνο που οφείλεται σε καλοήθεις βλάβες:

Τα οπιοειδή δεν είναι πρώτης γραμμής θεραπεία για τον χρόνιο καλοήθη πόνο και ούτε συστήνονται ως μοναδική θεραπεία. Διάφοροι τύποι χρόνιου πόνου που έχει αποδειχτεί πως ανταποκρίνονται στα ισχυρά οπιοειδή περιλαμβάνουν το χρόνιο οστεοαρθρικό πόνο και την ασθένεια μεσοσπονδύλιου δίσκου. Η ανάγκη για συνέχιση της θεραπείας σε αυτές τις περιπτώσεις πρέπει να εκτιμάται σε τακτά χρονικά διαστήματα.

Τρόπος Χορήγησης

Το VILOXIDON πόσιμο διάλυμα χορηγείται από του στόματος.

Μπορεί να χορηγηθεί με αναψυκτικό για ευκολία στη χορήγηση και για βελτίωση της γευστικότητας.

Διάρκεια της Θεραπείας

Η οξυκωδόνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα από όσο χρειάζεται. Όπως συμβαίνει και με τα υπόλοιπα ισχυρά οπιοειδή, η ανάγκη για συνέχιση της χορήγησής τους θα πρέπει να αξιολογείται ανά τακτά χρονικά διαστήματα.

Διακοπή της Θεραπείας

Όταν ένας ασθενής δεν χρειάζεται πλέον θεραπεία με οξυκωδόνη, προτείνεται να μειωθεί η δόση σταδιακά προκειμένου να αποφευχθούν συμπτώματα απόσυρσης.

14.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. Η οξυκωδόνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις που αντενδείκνται η χρήση οπιοειδών όπως: σοβαρή αναπνευστική καταστολή με υποξία, παραλυτικός ειλεός, οξύ κοιλιακό άλγος, καθυστερημένη γαστρική εκκένωση, σοβαρή χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, πνευμονική καρδιά, σοβαρό βρογχικό άσθμα, υπερκαπνία, μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, χρόνια δυσκοιλιότητα.

14.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ο βασικός κίνδυνος από υπερβολική δόση οπιοειδούς είναι η αναπνευστική καταστολή. Πρέπει να δίνεται προσοχή όταν χορηγείται οξυκωδόνη σε καταβεβλημένους ηλικιωμένους ασθενείς, ασθενείς εξαρτημένους από τα οπιοειδή, ασθενείς με σοβαρά διαταραγμένη πνευμονική λειτουργία, ασθενείς με διαταραγμένη ηπατική ή νεφρική λειτουργία, ασθενείς με μυξοίδημα, υποθυρεοειδισμό, νόσο του Addison, τοξική ψύχωση, υπερτροφία του προστάτη, φλοιοεπινεφριδική ανεπάρκεια, αλκοολισμό, τρομώδες παραλήρημα, νόσους των χοληφόρων, παγκρεατίτιδα, φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου, υπόταση, υποογκαιμία, αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση, κάκωση της κεφαλής (λόγω του κινδύνου αυξημένης ενδοκρανιακής πίεσης), μειωμένα επίπεδα συνείδησης αβέβαιης προέλευσης, υπνική άπνοια ή ασθενείς που λαμβάνουν βενζοδιαζεπίνες, άλλα κατασταλτικά του ΚΝΣ (συμπεριλαμβανομένου του αλκοόλ) ή αναστολείς της μονοαμινοοξειδάσης ΜΑΟ (βλ. παράγραφο 4.5). Τα οπιοειδή μπορεί να προκαλέσουν αναπνευστικές διαταραχές που σχετίζονται με τον ύπνο, συμπεριλαμβανομένων της κεντρικής υπνικής άπνοιας (CSA) και της σχετιζόμενης με τον ύπνο υποξαιμίας. Η χρήση οπιοειδών μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο CSA με δοσοεξαρτώμενο τρόπο σε ορισμένους ασθενείς. Τα οπιοειδή μπορεί επίσης να προκαλέσουν επιδείνωση της υπάρχουσας υπνικής άπνοιας (βλ. παράγραφο 4.8). Σε ασθενείς που παρουσιάζουν CSA, εξετάστε το ενδεχόμενο μείωσης της συνολικής δοσολογίας οπιοειδών.

Η ταυτόχρονη χρήση οξυκωδόνης και ηρεμιστικών φαρμάκων, όπως οι βενζοδιαζεπίνες ή συναφή φάρμακα, μπορεί να οδηγήσει σε καταστολή, αναπνευστική καταστολή, κώμα και θάνατο. Λόγω αυτών των κινδύνων, η ταυτόχρονη συνταγογράφηση με αυτά τα ηρεμιστικά φάρμακα πρέπει να περιορίζεται σε ασθενείς για τους οποίους δεν είναι δυνατές εναλλακτικές επιλογές θεραπείας. Εάν ληφθεί απόφαση για συνταγογράφηση οξυκωδόνης ταυτόχρονα με ηρεμιστικά φάρμακα, θα πρέπει να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση και η διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να είναι όσο το δυνατόν συντομότερη (βλ. επίσης γενική σύσταση για τη δοσολογία στην παράγραφο 4.2)

Ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται στενά για σημεία και συμπτώματα αναπνευστικής καταστολής. Από αυτήν την άποψη, συνιστάται ιδιαίτερα να ενημερώσετε τους ασθενείς και τους φροντιστές τους, ώστε να γνωρίζουν αυτά τα συμπτώματα (βλ. παράγραφο. 4.5).

Το VILOXIDON πόσιμο διάλυμα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς της ΜΑΟ ή που έχουν λάβει αναστολείς της ΜΑΟ εντός των προηγούμενων εβδομάδων.

Το VILOXIDON πόσιμο διάλυμα δεν πρέπει να χορηγείται σε όποιον υπάρχει υποψία ότι πάσχει από παραλυτικό ειλεό. Εάν υπάρξει τέτοια υποψία ή συμβάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας, τότε η χορήγηση του VILOXIDON πόσιμου διαλύματος θα πρέπει να διακοπεί άμεσα.

Το VILOXIDON πόσιμο διάλυμα θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή προ-εγχειρητικά και μέσα στις πρώτες 12-24 ώρες μετεγχειρητικά.

Όπως συμβαίνει με όλα τα οπιοειδή σκευάσματα, τα προϊόντα οξυκωδόνης θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή μετά από χειρουργική επέμβαση στην κοιλιακή χώρα καθώς τα οπιοειδή είναι γνωστό ότι επηρεάζουν την κινητικότητα του εντέρου και δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται έως ότου ο γιατρός βεβαιωθεί για τη φυσιολογική λειτουργία του εντέρου.

Ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε πρόσθετες επεμβάσεις με σκοπό την ανακούφιση απ' τον πόνο (π.χ. χειρουργική επέμβαση, plexus blockade) δεν θα πρέπει να λαμβάνουν **VILOXIDON πόσιμο διάλυμα** για 6 ώρες πριν από την επέμβαση. Αν ενδείκνυται περαιτέρω θεραπεία με οξυκωδόνη τότε η δόση θα πρέπει να ρυθμιστεί σύμφωνα με τις νέες μετεγχειρητικές απαιτήσεις.

Σε ασθενείς που υποφέρουν από καλοήθους αιτιολογίας πόνο, τα οπιοειδή θα πρέπει να χορηγούνται σαν μέρος ενός ολοκληρωμένου προγράμματος θεραπείας που θα περιλαμβάνει κι άλλες φαρμακευτικές ουσίες και τρόπους χορήγησης. Ένα πολύ σημαντικό στοιχείο για την εκτίμηση ενός ασθενή με χρόνια καλοήθη πόνο, είναι το ιστορικό κατάχρησης και εξάρτησης από ουσίες του ασθενή.

Εάν η θεραπεία με οπιοειδή κριθεί κατάλληλη για τον ασθενή, τότε ο κύριος στόχος της θεραπείας δεν είναι να χορηγεί τη μικρότερη δυνατή δόση του οπιοειδούς αλλά να πετύχει μια δόση που θα προσφέρει επαρκή αναλγησία με τις ελάχιστες ανεπιθύμητες ενέργειες. Πρέπει να υπάρχει συχνή επικοινωνία μεταξύ γιατρού και ασθενή έτσι ώστε να μπορεί να προσαρμοστεί η δόση κατάλληλα. Είναι πολύ σημαντικό ο γιατρός να καθορίζει τους στόχους της θεραπείας σύμφωνα με τις οδηγίες για τον έλεγχο του πόνου. Γιατρός και ασθενής μπορούν να συμφωνήσουν να διακόψουν τη θεραπεία αν αυτοί οι στόχοι δεν επιτυγχάνονται.

Η κατάχρηση των από του στόματος μορφών για παρεντερική χρήση αναμένεται να προκαλέσει σοβαρές, πιθανώς θανατηφόρες, ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως τοπική νέκρωση ιστών, λοίμωξη, πνευμονικά κοκκίωματα, αυξημένος κίνδυνος ενδοκαρδίτιδας και βαλβιδική καρδιακή βλάβη.

Η ταυτόχρονη οιοπνεύματος και VILOXIDON ποσίμου διαλύματος μπορεί να αυξήσει τις ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου και συνεπώς θα πρέπει να αποφεύγεται.

Τα οπιοειδή, όπως η οξυκωδόνη, μπορεί να επηρεάσουν τον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων ή τον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-γονάδων. Μερικές αλλαγές που παρατηρούνται περιλαμβάνουν αύξηση της προλακτίνης στον ορό και μείωση της τεστοστερόνης και κορτιζόλης στο πλάσμα. Κλινικά συμπτώματα μπορεί να εκδηλωθούν από αυτές τις ορμονικές αλλαγές.

Το φάρμακο αυτό περιέχει αζώχρωμα Sunset Yellow (E110), το οποίο μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1mmol νατρίου (23mg) ανά ml, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

Διαταραχή χρήσης οπιοειδών (κατάχρηση και εξάρτηση)

Κατά την επαναλαμβανόμενη χορήγηση οπιοειδών, όπως οξυκωδόνη, ενδέχεται να αναπτυχθεί ανοχή και σωματική ή/και ψυχολογική εξάρτηση. Είναι γνωστό ότι προκύπτει ιατρογενής εθισμός μετά από θεραπευτική χρήση οπιοειδών.

Η επαναλαμβανόμενη χρήση του VILOXIDON ενδέχεται να οδηγήσει σε διαταραχή χρήσης οπιοειδών (OUD). Η κατάχρηση ή εκούσια κακή χρήση του VILOXIDON ενδέχεται να οδηγήσει σε υπερδοσολογία ή/και θάνατο. Ο κίνδυνος εκδήλωσης OUD είναι αυξημένος σε ασθενείς με προσωπικό ή οικογενειακό ιστορικό (γονείς ή αδέρφια) διαταραχής χρήσης οπιοειδών (συμπεριλαμβανομένης της διαταραχής χρήσης αλκοόλ), τρέχοντες χρήστες προϊόντων καπνού ή ασθενείς με προσωπικό ιστορικό άλλων διαταραχών ψυχικής υγείας (π.χ. μείζονα καταθλιπτική διαταραχή, άγχος και διαταραχές προσωπικότητας).

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία συμπεριφοράς αναζήτησης ναρκωτικών (π.χ. υπερβολικά πρόωρα αιτήματα συνταγογράφησης). Αυτό περιλαμβάνει τον έλεγχο για ταυτόχρονη χρήση οπιοειδών και ψυχοτρόπων φαρμάκων (όπως βενζοδιαζεπίνες). Για ασθενείς με σημεία και συμπτώματα OUD, θα πρέπει να εξετάζεται η χρήση συμβουλευτικής με ειδικό σε θέματα εξαρτήσεων.

Σχετιζόμενες με τον ύπνο αναπνευστικές διαταραχές.

Τα οπιοειδή μπορεί να προκαλέσουν σχετιζόμενες με τον ύπνο αναπνευστικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένων της κεντρικής υπνικής άπνοιας (CSA) και της σχετιζόμενης με τον ύπνο υποξαιμίας. Η χρήση οπιοειδών αυξάνει τον κίνδυνο CSA με δοσοεξαρτώμενο τρόπο. Σε ασθενείς που εμφανίζουν CSA, εξετάστε τη μείωση της συνολικής δοσολογίας οπιοειδών.

Σύνδρομο απόσυρσης

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με οποιαδήποτε οπιοειδή θα πρέπει να προηγηθεί συζήτηση με τον ασθενή για την εφαρμογή στρατηγικής απόσυρσης για τον τερματισμό της θεραπείας με οξυκωδόνη.

Το σύνδρομο απόσυρσης μπορεί να εμφανιστεί με απότομη διακοπή της θεραπείας ή μείωση της δόσης. Όταν ο ασθενής δεν χρειάζεται πλέον θεραπεία, συνιστάται η σταδιακή μείωση της δόσης για την ελαχιστοποίηση των συμπτωμάτων απόσυρσης. Η μείωση από υψηλή δόση μπορεί να διαρκέσει εβδομάδες έως μήνες.

Το σύνδρομο απόσυρσης από οπιοειδή χαρακτηρίζεται από ορισμένα ή όλα τα ακόλουθα: ανησυχία, δακρύρροια, ρινόρροια, χασμουρητό, εφίδρωση, ρίγη, μυαλγία, διέγερση, άγχος, υπερκινησία, τρόμος, αδυναμία, αϋπνία, ανορεξία, κοιλιακές κράμπες, ναυτία, έμετος, διάρροια, αυξημένη αρτηριακή πίεση, αυξημένος αναπνευστικός ρυθμός ή καρδιακός ρυθμός.

Εάν οι γυναίκες παίρνουν αυτό το φάρμακο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, υπάρχει κίνδυνος τα νεογνά τους να παρουσιάσουν σύνδρομο νεογνικής απόσυρσης.

Υπεραλγησία

Η υπεραλγησία μπορεί να διαγνωστεί εάν ο ασθενής σε μακροχρόνια θεραπεία με οπιοειδή παρουσιάζει αυξημένο πόνο. Αυτό μπορεί να διακρίνεται ποιοτικά και ανατομικά από τον πόνο που σχετίζεται με την εξέλιξη της νόσου ή από τον πόνο που

προκαλείται από την ανάπτυξη ανοχής στα οπιοειδή. Ο πόνος που σχετίζεται με την υπεραλγησία τείνει να είναι διάχυτος από τον προϋπάρχοντα πόνο και λιγότερο καθορισμένος στην ποιότητα. Τα συμπτώματα της υπεραλγησίας μπορεί να υποχωρήσουν με μείωση της δόσης οπιοειδών.

14.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η ταυτόχρονη χρήση οπιοειδών και ηρεμιστικών φαρμάκων, όπως βενζοδιαζεπίνες ή συναφή φάρμακα, αυξάνει τον κίνδυνο καταστολής, αναπνευστικής καταστολής, κώματος και θανάτου λόγω της πρόσθετης κατασταλτικής δράσης στο ΚΝΣ. Η δόση και η διάρκεια της ταυτόχρονης χρήσης πρέπει να είναι περιορισμένα. (βλ. παράγραφο 4.4).

Φάρμακα που επηρεάζουν το ΚΝΣ περιλαμβάνουν, αλλά δεν περιορίζονται σε, άλλα οπιοειδή, γκαμπαπεντινοειδή όπως η πρεγαβαλίνη, αγχολυτικά, υπνωτικά και ηρεμιστικά (συμπεριλαμβανομένων των βενζοδιαζεπινών), αντιψυχωσικά, αντικαταθλιπτικά, φαινοθειαζίνες, αναισθητικά, μυοχαλαρωτικά, αντιυπερτασικά και αλκοόλ.

Η ταυτόχρονη χορήγηση οξυκωδόνης με παράγοντες σεροτονίνης, όπως ένας εκλεκτικός αναστολέας επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRI) ή ένας αναστολέας επαναπρόσληψης σεροτονίνης/νορεπινεφρίνης (SNRI), μπορεί να προκαλέσει τοξικότητα σεροτονίνης. Τα συμπτώματα της τοξικότητας σεροτονίνης μπορεί να περιλαμβάνουν αλλαγές στην ψυχική κατάσταση (π.χ. διέγερση, ψευδαισθήσεις, κώμα), αυτόνομη αστάθεια (π.χ. ταχυκαρδία, ασταθή αρτηριακή πίεση, υπερθερμία), νευρομυικές ανωμαλίες (π.χ. υπερρεφλεξία, έλλειψη συντονισμού, ακαμψία) ή/και γαστρεντερικά συμπτώματα (π.χ. ναυτία, έμετος, διάρροια). Η οξυκωδόνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και η δοσολογία μπορεί να χρειαστεί να μειωθεί σε ασθενείς που χρησιμοποιούν αυτά τα φάρμακα.

Ταυτόχρονη χορήγηση οξυκωδόνης με αντιχολινεργικά ή φάρμακα με αντιχολινεργική δράση (π.χ. τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, αντισταμινικά, αντιψυχωσικά, μυοχαλαρωτικά, αντιπαρκινσονικά) μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένες αντιχολινεργικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε ασθενείς που λαμβάνουν αυτά τα φάρμακα η οξυκωδόνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και η δοσολογία μπορεί να χρειαστεί να μειωθεί.

Οι αναστολείς της μονοαμινοοξειδάσης (ΜΑΟ) είναι γνωστό ότι αλληλοεπιδρούν με τα ναρκωτικά αναλγητικά και προκαλούν διέγερση του ΚΝΣ ή καταστολή που συνδέεται με υπερτασική ή υποτασική κρίση (βλ. παράγραφο 4.4). Θα πρέπει να αποφεύγεται η συγχρόνηση με αναστολείς της ΜΑΟ ή η χορήγηση εντός δύο εβδομάδων από τον τερματισμό χρήσης τους.

Το αλκοόλ μπορεί να ενισχύσει τη φαρμακοδυναμική επίδραση του VILOXIDON, συνεπώς η ταυτόχρονη χρήση πρέπει να αποφεύγεται.

Η οξυκωδόνη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A4, με συμβολή του CYP2D6. Οι δραστηριότητες αυτών των μεταβολικών οδών μπορεί να αναστέλλονται ή να επάγονται από διάφορα συγχωρηγούμενα φάρμακα ή διαιτητικά στοιχεία. Η δόση της οξυκωδόνης μπορεί να χρειαστεί να ρυθμιστεί αναλόγως.

Οι αναστολείς του CYP3A4, όπως τα μακρολιδικά αντιβιοτικά (π.χ. κλαριθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη και τελιθρομυκίνη), τα αζολο-αντιμυκητιασικά (π.χ. κετοконаζόλη, βορικοναζόλη, ιτρακοναζόλη και ποσακοναζόλη), οι αναστολείς της πρωτεάσης (π.χ. βοσεπρεβίρη, ριτοναβίρη, ινδιναβίρη, νελφίναβιρη και σακίναβιρη), η σιμετιδίνη και ο χυμός γκρέιπφρουτ μπορεί να προκαλέσουν μειωμένη κάθαρση της οξυκωδόνης που μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση των συγκεντρώσεων της οξυκωδόνης στο πλάσμα. Επομένως η δόση της οξυκωδόνης μπορεί να χρειαστεί να ρυθμιστεί αναλόγως.

Μερικά συγκεκριμένα παραδείγματα παρέχονται παρακάτω:

- Η ιτρακοναζόλη, ένας ισχυρός αναστολέας του CYP3A4, χορηγούμενη από του στόματος σε δόση 200mg για 5 ημέρες, αύξησε την AUC της από του στόματος χορηγούμενης οξυκωδόνης. Κατά μέσο όρο η τιμή της AUC ήταν σχεδόν 2.4 φορές υψηλότερη (εύρος 1.5 - 3.4).
- Η βορικοναζόλη, ένας αναστολέας του CYP3A4, χορηγούμενη σε δόση 200mg δύο φορές ημερησίως για 4 ημέρες (400mg χορηγήθηκαν ως πρώτες δύο δόσεις), αύξησε την AUC της από του στόματος χορηγούμενης οξυκωδόνης. Κατά μέσο όρο, η AUC ήταν περίπου 3,6 φορές υψηλότερη (εύρος 2,7 –5,6).
- Η τελιθρομυκίνη, ένας αναστολέας του CYP3A4, χορηγούμενη από του στόματος σε δόση 800mg για 4 ημέρες, αύξησε την AUC της από του στόματος χορηγούμενης οξυκωδόνης. Κατά μέσο όρο, η AUC ήταν περίπου 1,8 φορές υψηλότερη (εύρος 1,3 – 2,3).
- Ο χυμός γκρέιπφρουτ, ένας αναστολέας του CYP3A4, χορηγούμενος ως 200ml τρεις φορές ημερησίως για 5 ημέρες, αύξησε την AUC της από του στόματος χορηγούμενης οξυκωδόνης. Κατά μέσο όρο, η AUC ήταν περίπου 1,7 φορές υψηλότερη (εύρος 1,1 – 2,1).

Οι επαγωγείς του CYP3A4, όπως η ριφαμπικίνη, η καρβαμαζεπίνη, η φαινοτοΐνη και το βαλσαμόχορτο (St John's Wort) μπορούν να επάγουν τον μεταβολισμό της οξυκωδόνης και να προκαλέσουν αυξημένη κάθαρση της οξυκωδόνης που μπορεί να οδηγήσει σε μείωση των συγκεντρώσεων της οξυκωδόνης στο πλάσμα. Η δόση της οξυκωδόνης μπορεί να χρειαστεί να ρυθμιστεί αναλόγως.

Μερικά συγκεκριμένα παραδείγματα παρέχονται παρακάτω:

- Το βαλσαμόχορτο (St John's Wort), ένας επαγωγέας του CYP3A4, χορηγούμενο ως 300 mg τρεις φορές ημερησίως για 15 ημέρες, μείωσε την AUC της από του στόματος χορηγούμενης οξυκωδόνης. Κατά μέσο όρο, η AUC ήταν περίπου 50% χαμηλότερη (εύρος 37 – 57%).
- Η ριφαμπικίνη, ένας επαγωγέας του CYP3A4, χορηγούμενη ως 600 mg μία φορά ημερησίως για 7 ημέρες, μείωσε την AUC της από του στόματος χορηγούμενης οξυκωδόνης. Κατά μέσο όρο, η AUC ήταν περίπου 86% χαμηλότερη.

Φάρμακα τα οποία αναστέλλουν τη δράση του CYP2D6, όπως η παροξετίνη και η κινιδίνη, μπορεί να προκαλέσουν μειωμένη κάθαρση της οξυκωδόνης η οποία μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της συγκέντρωσης της οξυκωδόνης στο πλάσμα. Ταυτόχρονη χορήγηση κινιδίνης είχε σαν αποτέλεσμα την αύξηση της C_{max} οξυκωδόνης κατά 11%, της AUC κατά 13%, και t_{1/2} elim κατά 14%.

Παρατηρήθηκε επίσης αύξηση σε νοροξυκωδόνη (της C_{max} κατά 50%, της AUC κατά 85%, και t_{1/2} elim κατά 42%). Οι φαρμακοδυναμικές επιδράσεις της οξυκωδόνης δεν τροποποιήθηκαν.

14.6 Γονιμότητα, κύηση, γαλουχία

Εγκυμοσύνη

Το VILOXIDON πόσιμο διάλυμα δεν συνιστάται για χρήση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ούτε κατά τον τοκετό. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα από τη χρήση οξυκωδόνης σε έγκυες γυναίκες. Η τακτική χρήση κατά την εγκυμοσύνη μπορεί να προκαλέσει εξάρτηση στο έμβρυο, οδηγώντας σε συμπτώματα απόσυρσης στο νεογνό. Εάν απαιτείται η χρήση οπιοειδών για παρατεταμένη περίοδο σε έγκυες γυναίκες, ενημερώστε τον ασθενή για τον κίνδυνο εμφάνισης συνδρόμου απόσυρσης από οπιοειδή σε νεογνά και βεβαιωθείτε ότι θα υπάρχει διαθέσιμη κατάλληλη θεραπεία.

Η χορήγηση κατά τη διάρκεια του τοκετού μπορεί να καταστείλει την αναπνοή στο νεογνό και θα πρέπει να είναι άμεσα διαθέσιμο ένα αντίδοτο για το παιδί.

Θηλασμός

Η οξυκωδόνη μπορεί να εκκρίνεται στο μητρικό γάλα και μπορεί να προκαλέσει αναπνευστική καταστολή στο νεογέννητο.

Συνεπώς, το VILOXIDON πόσιμο διάλυμα δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε θηλάζουσες μητέρες.

14.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Η οξυκωδόνη μπορεί να έχει επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Μπορεί να μεταβάλλει τις αντιδράσεις του ασθενή σε διαφορετικό βαθμό ανάλογα με τη δόση και την ευαισθησία του ασθενή. Επομένως οι ασθενείς δεν θα πρέπει να οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανήματα, αν επηρεάζονται.

Αυτό το φάρμακο μπορεί να διαταράξει την νοητική λειτουργία και να επηρεάσει την ικανότητα του ασθενή να οδηγήσει με ασφάλεια.

14.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου είναι οι τυπικές των καθαρών αγωνιστών οπιοειδών. Μπορεί να παρατηρηθούν συμπτώματα ανοχής και η εξάρτησης. (βλ. παράγραφο 4.4). Η δυσκοιλιότητα μπορεί να αποφευχθεί με το κατάλληλο καθαρτικό. Εάν η ναυτία κι ο έμετος είναι ενοχλητικά, η οξυκωδόνη μπορεί να συνδυαστεί με κάποιο αντιεμετικό.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται με βάση τη συχνότητα:

Όρος	Συχνότητα
Πολύ συχνές	≥ 1/10
Συχνές	≥ 1/100 ως <1/10
Όχι συχνές	≥ 1/1.000 ως <1/100
Σπάνιες	≥ 1/10.000 ως <1/1.000
Πολύ σπάνιες	< 1/10.000
Μη γνωστή συχνότητα	Η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα υπάρχοντα δεδομένα

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:

Όχι συχνές: υπερευαισθησία.

Μη γνωστή συχνότητα: αναφυλακτοειδής αντίδραση, αναφυλακτική αντίδραση.

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:

Συχνές: μειωμένη όρεξη.

Όχι συχνές: αφυδάτωση.

Ψυχιατρικές διαταραχές:

Συχνές: άγχος, συγχυτική κατάσταση, κατάθλιψη, αϋπνία, νευρική κατάσταση, σκέψη μη φυσιολογική, μη φυσιολογικά όνειρα.

Όχι συχνές: διέγερση, αίσθημα αστάθειας, ευφορία, παραισθήσεις, μειωμένη libido, απότομες αλλαγές διάθεσης, έλλειψη προσανατολισμού, ανησυχία, δυσφορία.

Μη γνωστή συχνότητα: επιθετικότητα (βλ. παράγραφο 4.4).

Διαταραχές του νευρικού συστήματος:

Πολύ συχνές: υπνηλία, ζάλη, κεφαλαλγία.

Συχνές: τρόμος, λήθαργος, νάρκωση.

Όχι συχνές: αμνησία, σπασμοί, υπέρταση, υπαισθησία, ακούσιες μυϊκές συσπάσεις, διαταραχή του λόγου, συγκοπή, παραισθησία, δυσγευσία, υποτονία.

Μη γνωστή συχνότητα: υπεραλγησία.

Οφθαλμικές διαταραχές:

Όχι συχνές: οπτική διαταραχή, μύση.

Διαταραχές ώτων και λαβύρινθου:

Όχι συχνές: ίλιγγος.

Καρδιακές διαταραχές:

Όχι συχνές: αίσθημα παλμών (στα πλαίσια του συνδρόμου απόσυρσης), υπερκοιλιακή ταχυκαρδία.

Αγγειακές διαταραχές:

Όχι συχνές: αγγειοδιαστολή, εξανθήματα προσώπου.

Σπάνιες: υπόταση, ορθοστατική υπόταση.

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου:

Συχνές: δύσπνοια, βρογχόσπασμος, μειωμένο ανακλαστικό του βήχα.

Όχι συχνές: αναπνευστική καταστολή, λόξυγγας.

Μη γνωστής συχνότητας: σύνδρομο κεντρικής υπνικής άπνοιας.

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος:

Πολύ συχνές: δυσκοιλιότητα, ναυτία, έμετος.

Συχνές: κοιλιακό άλγος, διάρροια, ξηροστομία, δυσπεψία.

Όχι συχνές: δυσφαγία, μετεωρισμός, ερυγή, ειλεός, γαστρίτιδα.

Μη γνωστής συχνότητας: τερηδόνα.

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:

Όχι συχνές: αυξημένα ηπατικά ένζυμα, κολικός των χοληφόρων.

Μη γνωστής συχνότητας: χολόσταση

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:

Πολύ συχνές: κνησμός.

Συχνές: εξάνθημα, υπερίδρωση.

Όχι συχνές: ξηρότητα του δέρματος, αποφολιδωτική δερματίτιδα.

Σπάνιες: κνίδωση.

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:

Όχι συχνές: κατακράτηση ούρων, σπασμός ουρήθρας.

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού:

Όχι συχνές: στυτική δυσλειτουργία, υπογοναδισμός.

Μη γνωστής συχνότητας: αμηνόρροια.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:

Συχνές: αδυναμία, κούραση.

Όχι συχνές: σύνδρομο απόσυρσης, κακουχία, οίδημα, περιφερικό οίδημα, ανοχή στο φάρμακο, δίψα, πυρεξία, ρίγος.

Μη γνωστής συχνότητας: νεογνικό σύνδρομο απόσυρσης.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους- κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: +302132040380/337, Φαξ: +302106549585, Ιστότοπος:

<http://www.eof.gr>

14.9 Υπερδοσολογία

Η οξεία υπερδοσολογία με οξυκωδόνη μπορεί να εκδηλώνεται με αναπνευστική καταστολή, μύση και υπόταση. Σε πολύ σοβαρές καταστάσεις μπορεί να συμβεί διαταραχή του κυκλοφορικού και υπνηλία εξελισσόμενη σε λήθαργο ή κώμα, υποτονία, βραδυκαρδία, πνευμονικό οίδημα και θάνατο.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τα σημεία και τα συμπτώματα υπερδοσολογίας και να διασφαλίζεται ότι η οικογένεια και οι φίλοι τους γνωρίζουν επίσης αυτά τα σημεία και να ζητούν άμεση ιατρική βοήθεια εάν συμβούν.

Θεραπεία της υπερδοσολογίας: απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή, ώστε να διασφαλιστεί ότι οι αεραγωγοί παραμένουν ανοικτοί και να συσταθεί υποβοηθούμενος ή ελεγχόμενος αερισμός του ασθενή. Οι καθαροί ανταγωνιστές οπιοειδών, όπως η ναλοξόνη είναι αντίδοτο στην υπερδοσολογία οπιοειδών.

Άλλα υποστηρικτικά μέτρα πρέπει να λαμβάνονται, αν χρειαστεί.

Σε σοβαρές περιπτώσεις, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης ναλοξόνης ενδοφλεβίως, (0.4 έως 2mg για ενήλικους και 0.01mg/kg βάρους για παιδιά) εάν ο ασθενής βρίσκεται σε κώμα ή σε αναπνευστική καταστολή. Επαναλάβετε τη δόση ανά 2 λεπτά αν δεν υπάρξει ανταπόκριση. Αν απαιτούνται επανειλημμένες δόσεις, τότε μια έγχυση με το 60% της αρχικής δόσης ανά ώρα, είναι μια καλή εκκίνηση. Ένα διάλυμα των 10mg μέσα σε 50ml δεξτρόζης θα παράξει 200micrograms/ml για έγχυση με αντλία ενδοφλέβιας

έγχυσης (η δόση ρυθμίζεται ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση). Οι εγχύσεις δεν αποτελούν υποκατάστατο της συχνής παρακολούθησης της κατάστασης του ασθενούς. Σε περίπτωση που δεν υπάρχει δυνατότητα ενδοφλέβιας χορήγησης της ναλοξόνης μπορεί εναλλακτικά να γίνει ενδομυϊκή χορήγηση. Επειδή ωστόσο η διάρκεια της δράσης της ναλοξόνης είναι σχετικά μικρή, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά, μέχρι να αποκατασταθεί αξιόπιστα η αυθόρμητη αναπνοή. Η ναζολόνη είναι ένας ανταγωνιστής και μπορεί να απαιτηθεί η χορήγηση μεγάλης δόσης της (4mg), σε σοβαρά περιστατικά υπερδοσολογίας.

Σε περιπτώσεις ήσσονος υπερδοσολογίας, χορηγείστε 0.2mg ναλοξόνης ενδοφλεβίως και στη συνέχεια 0.1mg κάθε 2 λεπτά, εάν απαιτείται.

Η ναζολόνη δεν πρέπει να χορηγείται αν δεν υπάρχει κλινικά σημαντική αναπνευστική ή κυκλοφορική καταστολή που να έχει προκληθεί από υπερδοσολογία οξυκωδόνης.

Η ναλοξόνη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε άτομα που είναι γνωστό ή υπάρχει υποψία ότι έχουν φυσική εξάρτηση στην οξυκωδόνη. Σε τέτοιες περιπτώσεις, μια απότομη ή ολική αντιστροφή της επίδρασης των οπιοειδών μπορεί να ενισχύσει τον πόνο και να προκαλέσει οξύ σύνδρομο απόσυρσης.

Πρόσθετες/άλλες μέριμνες:

- Χορηγείστε ενεργό άνθρακα (50g για ενήλικες, 10-15g για παιδιά), εάν έχει ληφθεί μεγάλη ποσότητα, μέσα σε μία ώρα και με δεδομένο πως η αναπνευστική οδός μπορεί να παραμένει ανοιχτή.
- Πρέπει να εξετάζεται η περίπτωση κένωσης του στομάχου, καθώς μπορεί να είναι χρήσιμη η απομάκρυνση μη απορροφημένου φαρμάκου.

15. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

15.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: φυσικά αλκαλοειδή του οπίου. Κωδικός ATC: N02A A05

Η οξυκωδόνη είναι ένας καθαρός αγωνιστής των οπιοειδών χωρίς ανταγωνιστικές ιδιότητες. Η οξυκωδόνη έχει συγγένεια με τους κ, μ και δ υποδοχείς οπιοειδών στον εγκέφαλο και στο νωτιαίο μυελό. Η θεραπευτική της δράση είναι κυρίως αναλγητική, αγχολυτική και ηρεμιστική.

Γαστρεντερικό Σύστημα

Τα οπιοειδή μπορεί να προκαλέσουν σπασμούς στο σφιγκτήρα του Oddi.

Ενδοκρινικό Σύστημα

Βλ. παράγραφο 4.4.

Άλλες φαρμακολογικές συνέπειες

Μελέτες αλληλεπίδρασης *In-vitro* και σε ζώα έχουν δείξει διάφορες επιδράσεις των φυσικών οπιοειδών όπως η μορφίνη, σε μέρη του ανοσοποιητικού συστήματος· η κλινική σημασία αυτών των αποτελεσμάτων είναι ακόμα άγνωστη. Είναι άγνωστο αν η οξυκωδόνη, ένα ημισυνθετικό οπιοειδές, έχει παρόμοια επίδραση στο ανοσοποιητικό, με τη μορφίνη.

15.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα περίπου 20ng/ml επιτεύχθηκαν εντός 1,5 ώρες από τη χορήγηση, ενώ μέσες τιμές t_{max} και στις δυο περιεκτικότητες του υγρού ήταν μικρότερες από 1 ώρα.

Μια φαρμακοκινητική μελέτη σε υγιείς εθελοντές έχει δείξει πως κατόπιν χορήγησης εφ' άπαξ δόσης 10mg,

τα πόσιμα διαλύματα οξυκωδόνης 1mg/ml και 10mg/ml, παρουσίασαν ένα ισοδύναμο ρυθμό και βαθμό απορρόφησης της οξυκωδόνης.

Κατανομή

Μετά την απορρόφηση, η οξυκωδόνη κατανέμεται σε ολόκληρο το σώμα. Περίπου το 45% συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Βιομετασχηματισμός

Η οξυκωδόνη βιομετασχηματίζεται στο ήπαρ μέσω των CYP3A4 και CYP2D6 σε νοροξυκωδόνη, οξυμορφόνη και νοροξυμορφόνη, τα οποία στη συνέχεια συζευγνύονται με γλυκουρονίδια. Η νοροξυκωδόνη και η νοροξυμορφόνη είναι οι κύριοι μεταβολίτες στην κυκλοφορία. Η νοροξυκωδόνη είναι ασθενής αγωνιστής του μ υποδοχέα των οπιοειδών. Η νοροξυμορφόνη είναι ισχυρός αγωνιστής του μ υποδοχέα των οπιοειδών, ωστόσο δεν διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό σε σημαντικό βαθμό. Η οξυμορφόνη είναι ισχυρός αγωνιστής του μ υποδοχέα των οπιοειδών, αλλά υπάρχει σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις μετά τη χορήγηση οξυκωδόνης. Κανείς από αυτούς τους μεταβολίτες δεν θεωρείται πως συμβάλλει σημαντικά στην αναλγητική δράση της οξυκωδόνης.

Αποβολή

Η οξυκωδόνη έχει χρόνο ημιζωής της αποβολής 3-4 ώρες. Το δραστικό και οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται στα ούρα.

Μελέτες που αφορούν την οξυκωδόνη ελεγχόμενης απελευθέρωσης έχουν δείξει πως η βιοδιαθεσιμότητα της οξυκωδόνης σε από του στόματος χορήγηση είναι ελαφρώς αυξημένη (16%) στους ηλικιωμένους. Σε ασθενείς με νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια, η βιοδιαθεσιμότητα της οξυκωδόνης ήταν αυξημένη κατά 60% και 90%, αντιστοίχως, με αποτέλεσμα να προτείνεται μια μειωμένη δόση έναρξης σε αυτές τις ομάδες ασθενών.

15.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Αναπαραγωγική και αναπτυξιακή τοξικολογία

Η οξυκωδόνη δεν είχε καμία επίδραση στη γονιμότητα ή στην πρώιμη εμβρυϊκή ανάπτυξη σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους

σε δόσεις έως 8mg/kg/ημέρα. Επίσης, η οξυκωδόνη δεν προκάλεσε παραμορφώσεις σε αρουραίους σε δόσεις έως 8mg/kg/ημέρα ή σε κουνέλια σε δόσεις έως 125mg/kg/ημέρα. Αυξήσεις σχετιζόμενες με τη δόση σε αναπτυξιακές παραλλαγές (αυξημένες συχνότητες επιπλέον (27) σπονδύλων πριν το ιερό οστό και επιπλέον ζεύγη πλευρών) παρατηρήθηκαν σε κουνέλια όταν αναλύθηκαν τα δεδομένα για μεμονωμένα έμβρυα. Ωστόσο, όταν τα ίδια δεδομένα αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας γέννες αντί για μεμονωμένα έμβρυα, δεν παρατηρήθηκε σχετιζόμενη με τη δόση αύξηση στις αναπτυξιακές παραλλαγές, αν και η συχνότητα εμφάνισης επιπλέον σπονδύλων πριν το ιερό οστό παρέμεινε σχετικά υψηλότερη στην ομάδα των 125mg/kg/ημέρα σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Δεδομένου ότι αυτό το επίπεδο δόσης συσχετίστηκε με σοβαρές φαρμακοτοξικές επιδράσεις στα έγκυα ζώα, τα ευρήματα από τα έμβρυα μπορεί να ήταν δευτερεύουσα συνέπεια της σοβαρής μητρικής τοξικότητας.

Σε μια μελέτη προ- και μεταγεννητικής ανάπτυξης σε αρουραίους, οι παράμετροι του μητρικού σωματικού βάρους και της πρόσληψης τροφής μειώθηκαν για δόσεις ≥ 2 mg/kg/ημέρα σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Τα σωματικά βάρη ήταν χαμηλότερα στη γενιά F1 από μητρικούς αρουραίους στην ομάδα δοσολογίας των 6mg/kg/ημέρα. Δεν υπήρχαν επιδράσεις σε φυσικές, ρεφλεξολογικές ή αισθητηριακές αναπτυξιακές παραμέτρους ή σε δείκτες συμπεριφοράς και αναπαραγωγής στους απογόνους F1 (το NOEL για τους απογόνους F1 ήταν 2mg/kg/ημέρα με βάση τις επιδράσεις στο σωματικό βάρος που παρατηρήθηκαν στα 6mg/kg/ημέρα). Δεν υπήρχαν επιδράσεις στη γενιά F2 από οποιαδήποτε δόση στη μελέτη.

Γονοτοξικότητα

Τα αποτελέσματα των in vitro και in vivo μελετών δείχνουν ότι ο γονοτοξικός κίνδυνος της οξυκωδόνης για τον άνθρωπο είναι ελάχιστος ή απουσιάζει στις συστηματικές συγκεντρώσεις οξυκωδόνης που επιτυγχάνονται θεραπευτικά.

Η οξυκωδόνη δεν ήταν γονοτοξική σε μια δοκιμασία μεταλλαξιογένεσης βακτηρίων ή σε μια in vivo ανάλυση μικροπυρήνων στον ποντικό. Η οξυκωδόνη προκάλεσε θετικά απόκριση στη in vitro ανάλυση λεμφώματος ποντικού παρουσία μεταβολικής ενεργοποίησης S9 ήπατος αρουραίου σε επίπεδα δόσης μεγαλύτερα από 25μg/ml. Διεξήχθησαν δύο in vitro δοκιμές χρωμοσωμικών εκτροπών με ανθρώπινα λεμφοκύτταρα. Στην πρώτη δοκιμή η οξυκωδόνη ήταν αρνητική χωρίς μεταβολική ενεργοποίηση, αλλά ήταν θετική με την ενεργοποίηση S9 στο χρονικό σημείο των 24 ωρών, αλλά όχι σε άλλα χρονικά σημεία ή στις 48 ώρες μετά την έκθεση. Στη δεύτερη δοκιμή η οξυκωδόνη δεν έδειξε καμία κλαστογένεση είτε με είτε χωρίς μεταβολική ενεργοποίηση σε οποιαδήποτε συγκέντρωση ή χρονικό σημείο.

Καρκινογένεση

Η καρκινογένεση αξιολογήθηκε σε μία διητή μελέτη με από του στόματος σωλήνα που διεξήχθη σε αρουραίους Sprague-Dawley. Η οξυκωδόνη δεν αύξησε την συχνότητα εμφάνισης όγκων σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους σε δόσεις έως 6mg/kg/ημέρα. Οι δόσεις περιορίστηκαν από φαρμακολογικές επιδράσεις της οξυκωδόνης που σχετίζονται με οπιοειδή.

16. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

16.1 Κατάλογος εκδόχων

Βενζοϊκό νάτριο, σακχαρίνη νατρίου, μονοϋδρικό κιτρικό οξύ, κιτρικό νάτριο, Sunset yellow E110, συμπυκνωμένο υδροχλωρικό οξύ, κεκαθαρισμένο νερό.

16.2 Ασυμβατότητες

Καμία γνωστή

16.3 Διάρκεια Ζωής

48 μήνες

Μετά το πρώτο άνοιγμα: 30 ημέρες

16.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό σκεύασμα δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες για τη φύλαξή του.

16.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Το VILOXIDON πόσιμο διάλυμα 10mg/ml περιέχεται σε γυάλινη φιάλη των 120ml τύπου AMB 28 III, σφραγισμένη με βιδωτό καπάκι ασφαλείας για τα παιδιά και μία διαβαθμισμένη (ανά 0,1ml) σύριγγα των 2ml.

16.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη

17. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ: VITA LONGA IKE, Ευριπίδου 18, 105 59 Αθήνα

18. ΑΡΙΘΜΟΣ(1) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ: 71652/28-06-2022

19. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ

20. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ: 2022

Vita  Longa