

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

OxyNorm 10 mg/ml solución inyectable y para perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada 1 ml de OxyNorm solución inyectable contiene 10 mg de hidrocloreuro de oxicodona (equivalentes a 9 mg de oxicodona base)

Cada ampolla de 1 ml contiene 10 mg de hidrocloreuro de oxicodona.

Cada ampolla de 2 ml contiene 20 mg de hidrocloreuro de oxicodona (10 mg/ml).

Cada ampolla de 20 ml contiene 200 mg de hidrocloreuro de oxicodona (10 mg/ml).

Excipiente(s) con efecto conocido:

1 ml contiene 2,78 mg de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable y para perfusión.

Solución transparente, incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

OxyNorm solución inyectable está indicado en adultos y adolescentes (a partir de 12 años) para el tratamiento del dolor intenso, que sólo puede tratarse adecuadamente con analgésicos opioides.

4.2. Posología y forma de administración

Posología:

El prescriptor debe considerar tratamiento concomitante con antieméticos y laxantes para la prevención de náuseas, vómitos y estreñimiento.

La dosis debe ajustarse en función de la intensidad del dolor y de la sensibilidad de cada paciente individual. La dosis correcta para cada paciente es la dosis más baja que controle suficientemente el dolor sin efectos secundarios o con efectos secundarios tolerables.

El historial previo del paciente sobre las necesidades analgésicas se debe también tener en cuenta cuando se determine la dosis.

En general, se debe seleccionar la dosis efectiva más baja para obtener analgesia. Si son necesarias dosis más altas, se debe aumentar en incrementos del 25% - 50% siempre que sea posible. En pacientes que toman cápsulas de liberación prolongada, la necesidad de medicación de rescate más de dos veces al día indica que debe aumentarse la dosificación de OxyNorm solución inyectable y para perfusión.

La dosificación correcta para cualquier paciente individual es aquella que controla el dolor sin efectos adversos o con efectos adversos tolerables.

Si se utiliza una formulación opioide de liberación inmediata como medicación de rescate además de la de liberación prolongada, la necesidad de más de dos "rescates" al día podría ser una indicación de que la dosis de liberación prolongada requiere una titulación ascendente.

Adultos y adolescentes (a partir de 12 años):

Se recomiendan las siguientes dosis de inicio para pacientes sin tratamiento previo con opioides. La dosis inicial debe ajustarse a la medicación administrada previamente o de forma simultánea (especialmente si el paciente ha sido tratado con otros opioides anteriormente), del estado general del paciente y de la intensidad del dolor. Puede ser necesario un aumento gradual de la dosis si la analgesia no es la adecuada o si aumenta la intensidad del dolor.

- *Bolus intravenoso*: se recomienda una dosis de 1 a 10 mg en bolus administrada lentamente durante 1-2 minutos. En caso de dolor agudo, la dosis debe titularse gradualmente hasta conseguir un efecto analgésico óptimo. La dosis en bolus puede repetirse normalmente cada 4 horas. En adolescentes, se recomienda una dosis máxima en bolo de 5 mg de hidrocloreuro de oxicodona.
- *Infusión intravenosa*: se recomienda una dosis inicial de 2 mg/hora.
- *Analgesia intravenosa controlada por el paciente*: debe administrarse una dosis en bolus de 0,03 mg/kg en un tiempo mínimo de bloqueo de 5 minutos.
- *Bolus subcutáneo*: utilizar en una concentración de 10 mg/ml. Se recomienda una dosis inicial de 5 mg. En caso de dolor agudo, la dosis debe aumentarse gradualmente hasta conseguir un efecto analgésico óptimo. La dosis en bolus puede repetirse, normalmente cada 4 horas, si disminuye el alivio del dolor.
- *Perfusión subcutánea*: se recomienda una dosis inicial de 7,5 mg/día en pacientes a los que no se ha administrado previamente opioides, ajustándose gradualmente según el control de los síntomas. En adolescentes, se recomienda una dosis inicial de 5 mg de hidrocloreuro de oxicodona al día.

Los pacientes con cáncer a los que previamente se les administraba oxicodona oral pueden necesitar dosis mucho mayores (ver a continuación).

Cambio a la vía de administración parenteral en pacientes tratados con oxicodona oral:

La dosis debe estar basada en la siguiente proporción: 2 mg de oxicodona oral equivalen a 1 mg de oxicodona parenteral. Se debe subrayar que esto es una guía para la dosis requerida. La variabilidad entre pacientes requiere que cada paciente sea titulado de forma cuidadosa para que la dosis sea la adecuada.

Conversión desde morfina:

Los pacientes que cambian de tratamiento de morfina parenteral a oxicodona parenteral deben hacerlo basándose en un ratio de dosis de uno a uno.

Pacientes de edad avanzada:

Se debe administrar la menor dosis con un ajuste de dosis adecuado, para controlar el dolor. Los estudios farmacocinéticos controlados en pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años) comparados con adultos más jóvenes han demostrado que el aclaramiento de oxicodona se reduce solo ligeramente. No se han observado reacciones adversas indeseables debido a la edad, por tanto, se considera que las dosis y los intervalos de dosis en adultos son los adecuados.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática:

En estos pacientes la dosis inicial debe ajustarse siguiendo un planteamiento conservador. La dosis de inicio recomendada en un adulto se debe reducir en un 50% (por ejemplo 10 mg/día oral en pacientes nunca tratados previamente con opioides) y en cada paciente se debe ajustar la dosis para tener un control adecuado del dolor según su situación clínica.

A diferencia de los medicamentos que contienen morfina, la administración de oxicodona no produce unos niveles significativos de metabolitos activos. Sin embargo, la concentración plasmática de oxicodona en este grupo de pacientes puede estar incrementada en comparación con los pacientes con una función renal o hepática normal. En la literatura existen datos de estudios con otros medicamentos que contienen oxicodona intravenosa, administrada en bolus a seis pacientes con cirrosis hepática en fase terminal y a diez pacientes con insuficiencia renal terminal. En estos casos, se vio alterada la eliminación de oxicodona.

Población pediátrica

Los opioides sólo deben utilizarse para las indicaciones apropiadas y ser prescritos por un especialista con experiencia en el tratamiento del dolor intenso en niños, evaluando cuidadosamente los beneficios y los riesgos.

Niños menores de 12 años

Todavía no se ha establecido la seguridad y eficacia de la oxycodona en niños menores de 12 años. No hay datos disponibles.

Forma de administración:

OxyNorm solución inyectable está destinado a inyección subcutánea o intravenosa o perfusión previa dilución.

Para uso intravenoso OxyNorm solución inyectable concentrado para solución para perfusión debe diluirse hasta una concentración de 1 mg/ml de hidrocloreuro de oxycodona. Las siguientes soluciones para perfusión/inyección pueden utilizarse como diluyentes solución salina al 0,9%, dextrosa al 5% o agua para inyectables.

Para uso subcutáneo OxyNorm solución inyectable puede diluirse con las siguientes soluciones para perfusión/inyección solución salina al 0,9%, dextrosa al 5% o agua para preparaciones inyectables.

Para instrucciones sobre la dilución del producto antes de su administración, ver sección 6.6.

Objetivos del tratamiento e interrupción

Antes de iniciar el tratamiento con oxycodona solución inyectable, se debe acordar con el paciente una estrategia de tratamiento que incluya la duración y los objetivos del tratamiento, y un plan para el final del tratamiento, de acuerdo con las directrices de la terapia para control del dolor. Durante el tratamiento, debe haber contacto frecuente entre el médico y el paciente para evaluar la necesidad de continuar el tratamiento, considerar la interrupción y ajustar la dosis si es necesario. Cuando un paciente ya no requiere terapia con oxycodona, puede ser recomendable disminuir la dosis gradualmente para prevenir los síntomas de abstinencia. En ausencia de un control adecuado del dolor, se debe considerar la posibilidad de hiperalgesia, tolerancia y progresión de la enfermedad subyacente (ver sección 4.4).

Duración del tratamiento:

La oxycodona no debe utilizarse más del tiempo requerido. Ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo en relación con la necesidad de una estrecha vigilancia del desarrollo de dependencia y abuso.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Enfermedad pulmonar obstructiva grave
- Cor pulmonale
- Asma bronquial grave
- Depresión respiratoria grave con hipoxia
- Niveles elevados de dióxido de carbono en sangre (hipercapnia)
- Íleo paralítico
- Abdomen agudo
- Retraso del vaciamiento gástrico
- Lesión en la cabeza
- Sensibilidad conocida a la morfina u otros opioides

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Oxicodona debe utilizarse con precaución en pacientes con:

- Grave deterioro de la función pulmonar
- Enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias
- Reserva respiratoria reducida
- Apnea del sueño
- Co-administración de depresores del SNC (ver sección 4.5)
- Inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAOs, ver sección 4.5)
- Tolerancia, dependencia física y síndrome abstinencia (ver más abajo)
- Dependencia psicológica (adicción), abuso de sustancias y/o alcohol (ver más abajo)
- Edad avanzada debilitados
- Lesiones intracraneales o aumento de la presión intracraneal, trastornos de la consciencia
- Hipotensión
- Hipovolemia
- Pancreatitis
- Trastornos inflamatorios y obstructivos del intestino
- Deterioro de la función hepática
- Deterioro de la función renal
- Mixedema
- Hipotiroidismo
- Enfermedad de Addison
- Insuficiencia adrenocortical
- Hipertrofia de próstata
- Alcoholismo
- Psicosis tóxica
- Trastornos convulsivos
- Delirium tremens
- Estreñimiento
- Enfermedades del tracto biliar
- Cólico biliar o ureteral

En pacientes que requieren especial precaución, puede ser aconsejable una reducción de la dosis.

Depresión respiratoria

El riesgo principal del exceso de opioides es la depresión respiratoria.

Trastornos de la respiración relacionados con el sueño

Los opiodes pueden causar trastornos respiratorios relacionados con el sueño como la apnea central del sueño (ACS) y la hipoxemia relacionada con el sueño. El uso de opiodes aumenta el riesgo de ACS en función de la dosis. En pacientes que presenten ACS se debe considerar la posibilidad de disminuir la dosis total de opiodes.

Riesgo por el uso concomitante de medicamentos sedantes como benzodiazepinas o medicamentos relacionados:

El uso concomitante de opioides, incluyendo oxicodona y medicamentos sedantes como benzodiazepinas o medicamentos relacionados, puede dar lugar a sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante con estos medicamentos sedantes debe reservarse para los pacientes en los que las opciones alternativas de tratamiento no son posibles. Si se decide prescribir concomitantemente oxicodona con medicamentos sedantes, se debe utilizar la dosis efectiva más baja y la duración del tratamiento debe ser lo más breve posible.

Se debe monitorizar estrechamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. En este sentido, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y a sus cuidadores para que conozcan estos síntomas (ver la sección 4.5).

OxyNorm solución inyectable no debe utilizarse cuando existe la posibilidad de íleo paralítico. Se debe suspender inmediatamente el tratamiento con OxyNorm solución inyectable cuando se sospecha una situación de íleo paralítico o cuando se presenta durante su uso (ver sección 4.3). OxyNorm solución inyectable debe utilizarse con precaución en el pre e intra operatorio y en las primeras 24 horas después de la operación, debido al incremento de riesgo perioperatorio de íleo y de depresión respiratoria.

Al igual que con todas las preparaciones opioides, los medicamentos con oxycodona se deberán utilizar con precaución después de una intervención abdominal, ya que como es sabido los opioides disminuyen la motilidad intestinal y no debe utilizarse hasta que el médico asegure una función intestinal normal.

Como con todas las preparaciones opioides, los pacientes que se someten a procedimientos adicionales para aliviar el dolor (por ejemplo cirugía, bloqueo del plexo), no deben recibir OxyNorm solución inyectable en las 6 horas previas a la intervención. Si está indicado el tratamiento con OxyNorm solución inyectable, entonces la dosis se debe ajustar a los nuevos requerimientos postoperatorios.

IMAOs

Oxycodona se debe administrar con precaución en pacientes que toman IMAOs o que han recibido IMAOs en las dos semanas anteriores.

Trastorno por uso de opioide (abuso y dependencia)

La administración repetida de opioides como oxycodona puede dar lugar al desarrollo de tolerancia y dependencia física y/o psicológica.

El uso repetido de OxyNorm solución inyectable puede causar un trastorno por uso de opioide (TUO). Una dosis más alta y una duración más prolongada del tratamiento con opioides pueden aumentar el riesgo de desarrollar TUO. El abuso o el mal uso intencionado de OxyNorm solución inyectable puede provocar una sobredosis y/o la muerte. El riesgo de desarrollar TUO aumenta en pacientes con antecedentes personales o familiares (progenitores o hermanos) de trastornos por uso de sustancias ilícitas (incluido el trastorno por consumo de alcohol), en consumidores actuales de tabaco o en pacientes con antecedentes personales de otros trastornos de salud mental (por ejemplo, depresión mayor, ansiedad y trastornos de la personalidad).

Antes de iniciar el tratamiento con OxyNorm solución inyectable y durante el tratamiento, se deben acordar con el paciente los objetivos del tratamiento y un plan de interrupción (ver sección 4.2). Antes y durante el tratamiento, el paciente también debe ser informado sobre los riesgos y los signos de TUO. Si se presentan estos signos, se debe recomendar a los pacientes que se pongan en contacto con su médico.

Deberá realizarse un seguimiento de los pacientes para detectar signos de búsqueda compulsiva de drogas (p. ej. solicitudes demasiado precoces de reposición). Esto incluye la revisión de opioides y psicofármacos concomitantes (como las benzodiazepinas). En el caso de los pacientes con signos y síntomas de TUO, se debe considerar la posibilidad de consultar a un especialista en adicción.

Tolerancia y síndrome de abstinencia

El paciente puede desarrollar tolerancia al medicamento con un uso crónico y necesitarán de forma progresiva dosis mayores para mantener el control del dolor. El uso prolongado de este medicamento puede producir dependencia física y la suspensión repentina del tratamiento puede producir un síndrome de abstinencia. Cuando un paciente ya no requiera tratamiento con oxycodona, es aconsejable disminuir la dosis gradualmente para prevenir síntomas de abstinencia. Los síntomas de abstinencia pueden incluir bostezos, midriasis, lagrimeo, rinorrea, temblores, hiperhidrosis, ansiedad, agitación, convulsiones e insomnio.

Trastornos hepatobiliares

Oxicodona puede causar disfunción y espasmos del esfínter de Oddi, y en consecuencia incrementar la presión intrabiliar y aumentar el riesgo de síntomas del tracto biliar y pancreatitis. Por lo tanto, oxicodona se debe administrar con precaución en pacientes con pancreatitis y enfermedades del tracto biliar.

Los opioides no son un tratamiento de primera elección para el dolor crónico no oncológico, ni tampoco se recomiendan como el único tratamiento. Los opioides deben usarse como parte de un programa de tratamiento integral que incluya otros medicamentos y modalidades de tratamiento. Los pacientes con dolor crónico no oncológico deben ser evaluados y monitorizados en relación a la adicción y abuso de sustancias.

Puede ocurrir hiperalgesia, especialmente a dosis altas, aunque esta no responde a un incremento de la dosis de oxicodona. Se puede requerir una reducción de la dosis o un cambio a un opioide alternativo.

Los opiodes, tales como hidrocloreuro de oxicodona, pueden influir en los ejes hipotálamo-pituitario-adrenal o en el eje gonadal. Algunos cambios que se han observado incluyen un incremento de la prolactina sérica y un descenso de cortisol y testosterona en plasma. Los síntomas clínicos pueden manifestarse a causa de estos cambios hormonales.

El uso concomitante de OxyNorm solución inyectable y alcohol puede aumentar las reacciones adversas de OxyNorm solución inyectable por lo tanto se debe evitar el uso concomitante.

Se debe hacer hincapié que una vez que los pacientes han sido titulados a la dosis eficaz de algún opioide, no deben cambiar a otros medicamentos analgésicos opioides sin una evaluación clínica y una cuidadosa retitulación cuando sea necesario. De lo contrario, no se puede asegurar una acción analgésica continua.

OxyNorm solución inyectable contiene sacarina sódica, benzoato de sodio (E211), citrato de sodio e hidróxido sódico.

Este medicamento contiene 2,78 mg de sodio por cada mililitro. Esto equivale al 0,139% de la ingesta máxima diaria de sodio recomendada para un adulto.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El uso concomitante de opioides con medicamentos sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto depresor aditivo sobre el SNC. La dosis y la duración del uso concomitante deben ser limitadas (ver sección 4.4). Los medicamentos que deprimen al SNC incluyen, entre otros: otros opiodes, gabapentinoides como pregabalina, ansiolíticos, hipnóticos y sedantes (incluidas las benzodiazepinas), antipsicóticos, antidepressivos, fenotiacinas y alcohol. La oxicodona deberá ser utilizada con precaución en pacientes que tomen los medicamentos antes mencionados, pudiendo ser necesario una reducción de la dosis de oxicodona.

La administración concomitante de oxicodona con fármacos serotoninérgicos, tales como un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) o un inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN), puede provocar toxicidad por serotonina. Los síntomas de toxicidad por serotonina pueden ser alteraciones del estado mental (p. ej., agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad neurovegetativa (p. ej., taquicardia, tensión arterial lábil, hipertermia), anomalías neuromusculares (p. ej., hiperreflexia, descoordinación, rigidez) y/o síntomas gastrointestinales (p. ej., náuseas, vómitos, diarrea). La oxicodona debe utilizarse con precaución y es posible que haya que reducir la dosis en pacientes que utilizan estos medicamentos.

La administración concomitante de oxicodona con anticolinérgicos o medicamentos con actividad anticolinérgica (por ej. antidepressivos tricíclicos, antihistamínicos, antipsicóticos, relajantes musculares, antiparkinsonianos) pueden dar lugar a un aumento de los efectos adversos anticolinérgicos. Oxicodona debe utilizarse con precaución y puede ser necesario reducir la dosis en pacientes que utilizan estos medicamentos.

Es conocido que los inhibidores de la monoaminoxidasa interactúan con los analgésicos opioides produciendo excitación o depresión del SNC asociada con crisis hipertensiva o hipotensora (ver sección 4.4).

Oxicodona se debe utilizar con precaución en los pacientes a los que se les administra IMAO o que hayan recibido IMAO durante las dos últimas semanas (ver sección 4.4).

El alcohol puede aumentar los efectos farmacodinámicos de OxyNorm solución inyectable, se debe evitar el uso concomitante.

La oxicodona se metaboliza principalmente siguiendo la ruta del CYP3A4 y parcialmente siguiendo la ruta del CYP2D6 (ver sección 5.2). Las actividades de estas vías metabólicas pueden ser inhibidas o inducidas por varios medicamentos administrados conjuntamente o por elementos de la dieta.

Inhibidores del CYP3A4, tales como los antibióticos macrólidos (ej. claritromicina, eritromicina, telitromicina), agentes antifúngicos azoles (ej. ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol), inhibidores de la proteasa (ej. boceprevir, ritonavir, indinavir, nelfinavir y saquinavir), cimetidina y el zumo de pomelo pueden causar un descenso del aclaramiento de la oxicodona que podría producir un aumento de las concentraciones de oxicodona en plasma. Por tanto puede ser necesario un ajuste adecuado de la dosis de oxicodona.

Algunos ejemplos específicos se proporcionan a continuación:

- Itraconazol, un inhibidor potente del CYP3A4, 200 mg administrado por vía oral durante cinco días, aumentó el AUC de oxicodona oral. De promedio, el AUC fue aproximadamente 2,4 veces más alta (rango 1,5 - 3,4).
- Voriconazol, un inhibidor de CYP3A4, 200 mg administrado dos veces al día durante cuatro días (400 mg administrados como primeras dos dosis), aumentó el AUC de oxicodona oral. De promedio, el AUC fue aproximadamente 3,6 veces más alta (rango 2,7 - 5,6).
- Telitromicina, un inhibidor de CYP3A4, 800 mg administrado por vía oral durante cuatro días, aumentó el AUC de oxicodona oral. De promedio, el AUC fue aproximadamente 1,8 veces más alta (rango 1,3 - 2,3).
- El jugo de pomelo, un inhibidor de CYP3A4, 200 ml tres veces al día durante cinco días, aumentó el AUC de oxicodona oral. De promedio, el AUC fue aproximadamente 1,7 veces más alta (rango 1,1 - 2,1).

Inductores de CYP3A4, tales como rifampicina, carbamazepina, fenitoína y la hierba de San Juan pueden inducir el metabolismo de la oxicodona y provocar un aumento del aclaramiento de oxicodona que podría provocar una reducción de las concentraciones plasmáticas de oxicodona. Por tanto, puede ser necesario ajustar la dosis de oxicodona.

Algunos ejemplos específicos se proporcionan a continuación:

- Hierba de San Juan, un inductor de CYP3A4, 300 mg administrado tres veces al día durante quince días, redujo el AUC de oxicodona oral. De promedio, el AUC fue aproximadamente 50% menor (rango 37-57%).
- Rifampicina, un inductor de CYP3A4, 600 mg administrado una vez al día durante siete días, redujo el AUC de oxicodona oral. Por término medio, el AUC fue aproximadamente 86% menor.

Los fármacos que inhiben la actividad de CYP2D6, tales como paroxetina y quinidina, pueden causar una disminución del aclaramiento de oxicodona que podría conducir a un aumento en las concentraciones plasmáticas de oxicodona.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Se debe evitar en lo posible el uso de este medicamento en las pacientes que están embarazadas o en período de lactancia.

Embarazo

Hay datos clínicos limitados sobre el uso de oxicodona en embarazadas.

En niños nacidos de madres que han recibido opioides durante las 3-4 semanas anteriores al nacimiento se deben monitorizar por el riesgo de depresión respiratoria. Se puede observar síndrome de abstinencia en recién nacidos de madres en tratamiento con oxicodona.

La oxicodona atraviesa la placenta. La oxicodona no debe utilizarse durante el embarazo ni el parto ya que puede alterar la contractibilidad uterina y por el riesgo de depresión respiratoria neonatal. Para estudios en animales ver sección 5.3

Lactancia materna

La oxicodona se puede excretar en la leche materna y puede causar depresión respiratoria en el recién nacido. Por tanto, oxicodona no debe usarse en madres lactantes.

Fertilidad

Embarazo

Fertilidad

No hay datos disponibles en humanos del efecto de oxicodona en la fertilidad. Estudios en ratas no han mostrado efectos sobre la fertilidad (ver sección 5.3)

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La oxicodona puede afectar la capacidad para conducir y de utilizar maquinaria. La oxicodona puede modificar las reacciones del paciente en diversos grados, dependiendo de la dosis y de la susceptibilidad individual. Los pacientes afectados no deberán conducir ni utilizar maquinaria.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas comunicadas más frecuentemente son náuseas y estreñimiento. Si las náuseas o los vómitos son molestos, la oxicodona puede combinarse con un antiemético.

Se debe anticipar la aparición de estreñimiento como con cualquier opioide mayor, y debe ser tratado de forma adecuada con laxantes. Si los efectos adversos relacionados con el opioide persisten, se debe investigar la existencia de una causa alternativa.

Las reacciones adversas del fármaco son las típicas de los agonistas opioides y tienden a disminuir con el tiempo, a excepción del estreñimiento. El conocimiento previo de las reacciones adversas del fármaco y un manejo adecuado del paciente pueden mejorar la aceptación del tratamiento.

Como con otros opioides, la reacción adversa más grave es la depresión respiratoria (ver sección 4.9). Ésta es más probable que ocurra en pacientes de edad avanzada, debilitados, o intolerantes a opioides.

Las reacciones adversas observadas durante los ensayos clínicos y las comunicadas de manera espontánea se enumeran a continuación:

La siguiente escala de frecuencia es la base para la clasificación de las reacciones adversas:

Término	Frecuencia
Muy frecuentes	$\geq 1/10$
Frecuentes	$\geq 1/100$ a $< 1/10$
Poco frecuentes	$\geq 1/1.000$ a $< 1/100$
Raros	$\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$
Muy raros	$< 1/10.000$
No conocida	no puede estimarse a partir de los datos disponibles

	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros	No conocida
Trastornos del sistema inmunológico			hipersensibilidad		respuesta anafiláctica
Trastornos endocrinos			Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH)		
Trastornos de metabolismo y de la nutrición		disminución del apetito	deshidratación, cambios de peso		
Trastornos psiquiátricos		sueños anormales, pensamientos anómalos, ansiedad, estado de confusión, depresión, insomnio, nerviosismo	agitación, despersonalización, labilidad afectiva, comportamiento eufórico, alucinaciones, disminución de la libido, drogodependencia (ver sección 4.4)		agresividad
Trastornos del sistema nervioso	somnolencia, mareos, dolor de cabeza	temblor, letargia	amnesia, convulsión, hiperquinesia, hipertonia, hipoestesia, hipotonía, contracciones musculares involuntarias, trastorno del habla, estupor, parestesia, disgesia, síncope		hiperalgesia
Trastornos oculares			disfunción lagrimal, miosis, alteración visual		
Trastornos del oído y del laberinto			tinnitus, vértigo		
Trastornos cardiacos			palpitaciones (en el contexto de síndrome de abstinencia)		

Trastornos vasculares			vasodilatación	hipotensión, hipotensión ortostática	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		disnea, broncoespasmo	rinitis, epistaxis, hipo, alteración de la voz, depresión respiratoria		Síndrome de apnea central del sueño
Trastornos gastrointestinales	estreñimiento, náuseas, vómitos	dolor abdominal, diarrea, sequedad de boca, dispepsia	disfagia, flatulencia, gastritis, ulceraciones en la boca, eructos, íleo, estomatitis		caries dental
Trastornos hepatobiliares			incremento de la enzima hepática		cólico biliar, colestasis, disfunción del esfínter de Oddi
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	prurito	rash, hiperhidrosis	sequedad en la piel	urticaria	
Trastornos renales y urinarios		trastornos urinarios	retención urinaria		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			disfunción eréctil, hipogonadismo		amenorrea
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		astenia, fiebre, fatiga	escalofríos, dolor pectoral, síndrome de abstinencia, alteraciones de la marcha, malestar, edema, edema periférico, tolerancia al medicamento, sed		síndrome de retirada neonatal

Se puede producir tolerancia en pacientes tratados con oxicodona. Los pacientes que requieran un escalonado progresivo de dosis deberán tener una rigurosa revisión del control del dolor.

Dependencia de drogas

El uso repetido de OxyNorm solución inyectable puede causar dependencia de drogas, incluso a dosis terapéuticas. El riesgo de dependencia de drogas puede variar según los factores de riesgo individuales del paciente, la dosis y la duración del tratamiento con opioides (ver sección 4.4).

Población pediátrica

La frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en adolescentes (de 12 a 18 años de edad) parecen similares a los de los pacientes adultos (ver sección 5.1).

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los

profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

La sobredosis aguda con oxycodona puede manifestarse con depresión respiratoria, somnolencia, progresando a estupor o coma, hipotonía, miosis, bradicardia, hipotensión, edema pulmonar y muerte. Se ha observado leucoencefalopatía tóxica con sobredosis de oxycodona.

Tratamiento de sobredosis por oxycodona:

Se debe mantener una vía aérea. Los antagonistas puros de los opioides como la naloxona son antídotos específicos de los síntomas de sobredosis de opioides. Otras medidas de apoyo deben ser empleados cuando sea necesario.

En el caso de sobredosis masiva, administrar por vía intravenosa 0,8 mg de naloxona. Repetir a intervalos de 2–3 minutos según sea necesario, o mediante infusión de 2 mg en 500 ml de solución de cloruro sódico normal o dextrosa al 5% (0,004 mg/ml).

La perfusión se deberá administrar en proporción a la dosis previamente administrada en bolus y deberá ajustarse a la respuesta del paciente. No obstante y dado que la duración de la acción de la naloxona es relativamente corta, el paciente deberá ser controlado estrechamente hasta que se restablezca de una forma estable la respiración espontánea.

En caso de sobredosis de menor gravedad, se debe administrar 0,2 mg de naloxona por vía intravenosa, continuando con incrementos de 0,1 mg cada 2 minutos si fuera necesario.

La naloxona no deberá ser administrada en ausencia de una depresión respiratoria o circulatoria clínicamente significativa, secundaria a la sobredosis por oxycodona. La naloxona se deberá administrar con precaución a aquellas personas que se conoce, o se sospecha, que tienen dependencia física de la oxycodona. En tales casos, una reversión drástica o completa de los efectos opioides puede precipitar dolor y síndrome de abstinencia agudo.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Analgésicos; opioides; alcaloide natural del opio.
Código ATC: N02A A05

La oxycodona es un agonista opioide sin propiedades antagonistas y con afinidad por los receptores opiáceos kappa, mu y delta del cerebro y de la médula espinal. Sus efectos son similares a los de la morfina. El efecto terapéutico es principalmente analgésico, ansiolítico, antitusivo y sedante. El mecanismo de acción implica a los receptores opioides del SNC de compuestos endógenos con actividad similar a los opioides.

Sistema Gastrointestinal

Los opioides pueden inducir espasmo del esfínter de Oddi.

Sistema Endocrino

Ver sección 4.4.

Otros efectos farmacológicos

Estudios in vitro y con animales indican varios efectos de los opioides naturales, como la morfina, sobre los componentes del sistema inmune; la significancia clínica de estos hallazgos es desconocida. Se desconoce si la oxycodona, un opioide semisintético, tiene efectos inmunológicos similares a la morfina.

Población pediátrica

En general, los datos de seguridad obtenidos con la oxicodona en estudios clínicos, farmacodinámicos y farmacocinéticos demuestran que la oxicodona es generalmente bien tolerada en pacientes pediátricos, con efectos adversos que afectan principalmente al sistema gastrointestinal y nervioso. Los efectos adversos fueron coherentes con el perfil de seguridad conocido de la oxicodona, así como de otros opioides mayores comparables (ver sección 4.8 Reacciones adversas).

No existen datos de ensayos clínicos sobre el uso a largo plazo en niños de 12 a 18 años.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Estudios farmacocinéticos en sujetos sanos demostraron una disponibilidad equivalente de oxicodona cuando OxyNorm solución inyectable se administró por vía intravenosa y subcutánea, como una dosis única en bolus o como perfusión continua de 8 horas.

Distribución

La oxicodona se distribuye a través de todo el cuerpo. Aproximadamente el 45% se une a proteínas plasmáticas.

Metabolismo o Biotransformación

La oxicodona se metaboliza en el hígado vía CYP3A4 y CYP2D6 a noroxicodona, oximorfona y noroximorfona, que posteriormente se glucuronizan. La noroxicodona y noroximorfona son los principales metabolitos circulantes. La noroxicodona es un agonista opioide μ débil. La noroximorfona es un potente agonista opioide μ ; sin embargo, no cruza la barrera hematoencefálica en cantidad significativa. La oximorfona es un potente agonista opioide μ pero está presente en concentraciones muy bajas después de la administración de oxicodona. Ninguno de estos metabolitos se considera que contribuya de forma significativa al efecto analgésico de la oxicodona. Los estudios de interacción *in vitro* fármaco-fármaco con noroximorfona utilizando microsomas hepáticos humanos dieron como resultado una no inhibición significativa de las actividades de CYP2D6 y CYP3A4, lo que sugiere que la noroximorfona puede no alterar el metabolismo de otros medicamentos que se metabolizan por CYP2D6 y CYP3A4.

Eliminación

La vida media de eliminación plasmática es de aproximadamente 4,5 horas. El principio activo y sus metabolitos se excretan tanto por la orina como por las heces.

En comparación con sujetos sanos, los pacientes con insuficiencia hepática de leve a grave tienen mayores concentraciones plasmáticas de oxicodona y noroxicodona y menores concentraciones plasmáticas de oximorfona. Puede producirse un aumento en la semivida de eliminación de oxicodona, que puede estar acompañado por un incremento de los efectos del fármaco.

En comparación con sujetos sanos, los pacientes con insuficiencia renal de leve a grave (aclaramiento de creatinina <60 ml/min) pueden tener mayores concentraciones plasmáticas de oxicodona y sus metabolitos. Puede haber un aumento de la semivida de eliminación de oxicodona que puede estar acompañado por un incremento de los efectos del fármaco.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicología reproductiva y sobre el desarrollo

La oxycodona no tuvo efecto sobre la fertilidad ni el desarrollo embrionario inicial en ratas machos y hembras en dosis de hasta 8 mg/kg/día. Además, la oxycodona no indujo malformaciones en ratas a dosis de hasta 8 mg/kg/día ni en conejos a dosis de hasta 125 mg/kg/día. Se observó en conejos un aumento de las variaciones del desarrollo (aumento de la incidencia de vértebras presacras adicionales (27) y pares extra de costillas), relacionado con la dosis cuando se analizaron los datos de fetos individuales. Sin embargo, cuando se analizaron los mismos datos utilizando camadas en lugar de fetos individuales, no hubo un aumento relacionado con la dosis en las variaciones del desarrollo, aunque la incidencia de vértebras presacras extras se mantuvo significativamente más alto en el grupo de 125 mg/kg/día en comparación con el grupo control. Dado que este nivel de dosis se asoció con efectos farmacotóxicos graves en animales gestantes, los hallazgos fetales pueden haber sido una consecuencia secundaria de la toxicidad materna grave.

En un estudio de desarrollo prenatal y posnatal en ratas, el peso corporal de las madres y los parámetros de ingesta de alimentos se redujeron para las dosis de ≥ 2 mg/kg/día en comparación con el grupo control. Los pesos corporales fueron menores en la generación F1 de las ratas madre en el grupo de dosis de 6 mg/kg/día.

Genotoxicidad

Los resultados de los estudios *in vitro* e *in vivo* indican que el riesgo genotóxico de oxycodona en humanos es mínimo o inexistente a las concentraciones sistémicas de oxycodona que se alcanzan a dosis terapéuticas. La oxycodona no fue genotóxica en un ensayo de mutagenicidad bacteriana ni en un ensayo de micronúcleos *in vivo* en el ratón. La oxycodona fue genotóxica en el ensayo *in vitro* en linfoma de ratón en presencia de activación metabólica de hígado de rata S9 a niveles de dosis superiores a 25 $\mu\text{g/ml}$ y se realizaron dos ensayos de aberración cromosómica *in vitro* con linfocitos humanos que proporcionaron resultados equívocos.

Carcinogenicidad

La carcinogenicidad se evaluó en un estudio de 2 años de duración, en administración por sonda vía oral, realizado en ratas Sprague-Dawley. La oxycodona no aumentó la incidencia de tumores en ratas macho ni hembra a dosis de hasta 6 mg/kg/día. Las dosis estaban limitadas por los efectos farmacológicos de la oxycodona relacionados con los opioides.

Mutagenicidad

La oxycodona no fue mutagénica en test de mutación bacteriana o en ensayos de micronúcleos *in vivo* en ratones. Como ocurre con otros opioides, la oxycodona demostró ser genotóxica en algunos ensayos *in vitro* (por ejemplo, en ensayo de linfoma de ratón y en ensayo de aberración cromosómica en linfoma humano).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Ácido cítrico monohidrato
Citrato de sodio
Cloruro de sodio
Ácido clorhídrico, diluido
Hidróxido de sodio
Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

Cuando la ciclizina a concentraciones de hasta 3 mg/ml se mezcla con OxyNorm solución inyectable, no muestra signos de precipitación durante un periodo de 24 horas de almacenamiento a temperatura

ambiente. Cuando la ciclizina a concentraciones superiores a 3 mg/ml se mezcla con OxyNorm solución inyectable, se ha demostrado que se produce precipitación.

Se recomienda utilizar agua para preparaciones inyectables como diluyente, ya que la ciclizina precipita en presencia de solución de cloruro sódico al 0,9%.

La proclorperacina es incompatible químicamente con OxyNorm solución inyectable.

Este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos excepto con aquellos mencionados en la sección 6.6.

6.3. Periodo de validez

Cinco años sin abrir.

Tras la apertura, usar inmediatamente.

Para más información ver sección 6.6.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

Para más información sobre el uso tras la apertura, ver sección 6.6.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

1 ml - ampollas de vidrio transparente, tipo I Ph. Eur. con una línea de rotura blanca y una línea identificativa amarilla.

2 ml - ampollas de vidrio transparente, tipo I Ph. Eur. con una línea de rotura blanca y una línea identificativa roja.

Tamaño del envase: 5 ampollas.

20 ml - ampollas de vidrio transparente, tipo I Ph. Eur. con una línea de rotura blanca y una línea identificativa blanca.

Tamaño del envase: 4 ampollas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Para uso intravenoso OxyNorm solución inyectable debe diluirse hasta una concentración de 1 mg/ml de hidrocloreuro de oxicodona. Las siguientes soluciones para perfusión/inyección pueden utilizarse como diluyentes: solución salina al 0,9%, dextrosa al 5% o agua para preparaciones inyectables.

Para uso subcutáneo OxyNorm solución inyectable puede diluirse con las siguientes soluciones para perfusión/inyección: solución salina al 0,9%, dextrosa al 5% o agua para preparaciones inyectables.

Cada ampolla es de un solo uso en un único paciente. La inyección debe administrarse inmediatamente tras la apertura de la ampolla y cualquier cantidad no utilizada debe desecharse. Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 24 horas a temperatura ambiente de 15° – 25°C.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto se debe utilizar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, el tiempo de almacenamiento en uso y las condiciones previas al uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberán exceder de 24 horas a 2-8° C, a menos que la reconstitución, dilución, etc. se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

No se ha observado evidencia de incompatibilidad entre OxyNorm solución inyectable y otras formas inyectables de marcas representativas para los siguientes medicamentos, cuando se almacenan de forma

combinada a altas y bajas dosis en jeringas de polipropileno durante un período de 24 horas a temperatura ambiente:

Hioscina butilbromuro
Hioscina hidrobromuro
Dexametasona fosfato sódico
Haloperidol
Midazolam hidrocloreuro
Levomepromazina hidrocloreuro
Glicopirrolato bromuro
Ketamina hidrocloreuro

OxyNorm solución inyectable, sin diluir o diluido a 1 mg/ml con solución al 0,9% p/v, dextrosa al 5% p/v o agua para preparaciones inyectables es estable física y químicamente cuando entra en contacto con jeringas de polipropileno o policarbonato, tubos de PVC o polietileno y bolsas de perfusión de PVC o EVA, de marcas conocidas, durante un periodo de 24 horas a temperatura ambiente.

La inyección, sin diluir o diluida a 1 mg/ml en líquidos de perfusión y contenida en diferentes envases no necesita protegerse de la luz.

La manipulación no adecuada de la solución sin diluir tras la apertura de la ampolla original o de las soluciones diluidas puede comprometer la esterilidad del producto.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mundipharma Pharmaceuticals, S.L.
Bahía de Pollensa, 11
28042 Madrid
España
Telf.: 91 3821870

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

71243

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 21/julio/2009
Fecha de la última renovación: 22/abril/2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

05/2024

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>)