

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

OxyNorm concentrado 10 mg/ml solución oral.

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de OxyNorm concentrado contiene 10 mg de hidrocloreuro de oxicodona (equivalentes a 9 mg de oxicodona base).

#### Excipiente(s) con efecto conocido:

1 ml contiene 1,02 mg de sodio

1 ml de solución oral contiene 1 mg de benzoato de sodio (E211)

1 ml de solución oral contiene 0,1 mg de amarillo anaranjado S (E110).

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución oral

OxyNorm concentrado es una solución oral clara de color naranja.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

OxyNorm 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

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:*

OxyNorm concentrado debe tomarse a intervalos de 4-6 horas. La dosis debe ajustarse según la intensidad del dolor y 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 necesidades analgésicas se debe también tener en cuenta a la hora de determinar la dosis.

En pacientes de edad avanzada debilitados, pacientes que no han tomado opioides, o pacientes que presentan dolor intenso no controlado con opioides más débiles, la dosis inicial usual es de 5 mg cada 4-6 horas. Por ello, se deberá evaluar la dosis cuidadosamente, diariamente si fuera necesario, para conseguir que el dolor remita. 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. La dosificación correcta para cualquier paciente individual es aquella que controla el dolor sin efectos adversos o con efectos adversos tolerables, dentro del intervalo de dosificación. La necesidad de una medicación de rescate más de dos veces al día indica que debe aumentarse la dosificación de OxyNorm concentrado.

*Conversión de pacientes entre oxicodona oral y parenteral:*

La dosis se debe basar en el ratio siguiente: 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 se titule cuidadosamente a cada paciente hasta la dosis adecuada.

#### *Conversión desde morfina oral:*

##### *Dolor no-oncológico:*

El tratamiento con oxicodona deberá ser breve e intermitente con el fin de minimizar el riesgo de dependencia. Los pacientes normalmente no deberán necesitar más de 160 mg al día. Para el tratamiento a largo plazo del dolor intenso, están disponibles formulaciones de liberación prolongada de oxicodona.

##### *Dolor relacionado con cáncer:*

Se debe ajustar la dosis a los pacientes hasta que se consiga una dosis que suprima el dolor, salvo que lo impidan reacciones adversas incontrolables al fármaco.

##### *Pacientes con insuficiencia renal o hepática:*

A diferencia de los preparados de morfina, la administración de oxicodona no da como resultado unos niveles significativos de metabolitos activos. No obstante, la concentración plasmática de oxicodona en este grupo de pacientes puede incrementarse en comparación con los pacientes con una función renal o hepática normal. La iniciación de la dosis debe seguir un planteamiento conservador en estos pacientes. 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 se deberá evaluar cada paciente para controlar de manera adecuada el dolor según su estado clínico.

#### 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.

##### Adolescentes (a partir de 12 años)

###### *Dosis de inicio:*

La dosis inicial habitual para pacientes no tratados previamente con opioides, pacientes que presentan dolor intenso no controlado con opioides menores es de 5 mg de hidrocloreuro de oxicodona cada 6 horas. La dosis debe ser cuidadosamente titulada, si es necesario diariamente, hasta que se consiga un control suficiente del dolor.

Durante este proceso, el intervalo de dosificación de OxyNorm puede reducirse a 4 horas si es necesario. Sin embargo, OxyNorm no debe tomarse más de 6 veces al día.

Los pacientes que ya reciben opioides pueden iniciar el tratamiento con dosis más altas en función de su experiencia previa con opioides.

###### *Niños menores de 12 años*

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

#### Forma de administración

Vía oral

##### *Objetivos del tratamiento e interrupción*

Antes de iniciar el tratamiento con oxicodona concentrada, 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
- Lesión en la cabeza
- Abdomen agudo
- Retraso del vaciamiento gástrico
- Sensibilidad conocida a la morfina u otros opioides

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Oxycodona 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 de 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 opioides 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 opioides aumenta el riesgo ACS en función de la dosis. En pacientes que presenten ACS, se debe considerar la posibilidad de disminuir la dosis total de opioides.

#### *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 concentrado no deberá utilizarse mientras exista la posibilidad de íleo paralítico. Si se sospecha de íleo paralítico o se produce durante su uso, deberá suspenderse el tratamiento con OxyNorm concentrado de forma inmediata (ver sección 4.3). OxyNorm concentrado debe utilizarse con precaución en situación preoperatoria y dentro de las primeras 12-24 horas de un estado post-operatorio debido a un aumento del riesgo de íleo y depresión respiratoria en pacientes perioperatorios.

Al igual que con todas las preparaciones opioides, aquellos pacientes que se sometan a procedimientos adicionales para el alivio del dolor (como procedimientos quirúrgicos o una cordotomía), no deberán recibir oxicodona durante las seis horas previas a la cirugía. Si se indica un tratamiento posterior con OxyNorm concentrado, entonces la dosis deberá ajustarse para los nuevos requerimientos post-operatorios.

Al igual que todas las preparaciones opioides, los medicamentos con oxicodona deben emplearse con precaución tras la intervención abdominal, ya que se sabe que los opioides disminuyen la motilidad intestinal y no deben utilizarse hasta que el médico esté seguro de una función intestinal normal.

#### IMAOs

Oxicodona 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 oxicodona puede dar lugar al desarrollo de tolerancia y dependencia física y/o psicológica.

El uso repetido de OxyNorm concentrado 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 OxNorm concentrado 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 trastorno 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).

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 el uso crónico y necesitarán progresivamente dosis más altas para mantener el control del dolor. El uso prolongado de este medicamento puede producir dependencia física y la suspensión repentina de la terapia puede resultar en un síndrome de abstinencia. Cuando un paciente no requiera un tratamiento prolongado con oxycodona, es aconsejable disminuir la dosis gradualmente para evitar el síndrome de abstinencia. Los síntomas de abstinencia pueden incluir bostezos, midriasis, lagrimeo, rinorrea, temblores, hiperhidrosis, ansiedad, agitación, convulsiones e insomnio.

#### Trastornos hepatobiliares

Oxycodona 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, oxycodona 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 adicional de oxycodona. Se puede requerir una reducción de la dosis o un cambio a un opioide alternativo.

Los opiodes, tales como hidrocloreuro de oxycodona, 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 abuso de formas farmacéuticas no aprobadas para administración parenteral puede producir efectos adversos graves, con un desenlace fatal.

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

Se debe hacer hincapié que una vez que los pacientes han alcanzado una dosis efectiva de algún opioide, no deben cambiar a otras preparaciones analgésicas opioides sin una evaluación clínica y cuidadosa revisión de la dosificación, si es necesario. De lo contrario no se asegura una acción analgésica continua.

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

Este medicamento contiene 1,02 mg de sodio por cada mililitro. Esto equivale a 0,051% de la ingesta máxima diaria de sodio recomendada para un adulto.

Este medicamento contiene 1 mg de benzoato de sodio por cada ml. El aumento de la bilirrubinemia seguido al desplazamiento de la albúmina puede aumentar la ictericia neonatal que puede dar lugar a kernicterus (depósitos de bilirrubina no conjugada en el tejido cerebral). Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene amarillo anaranjado S (E110). Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

#### **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 fármacos que deprimen el SNC incluyen, entre otros: otros opiodes, gabapentinoides como pregabalina, ansiolíticos y sedantes (incluidas las benzodiazepinas), antipsicóticos, hipnóticos, antidepressivos, fenotiacinas y alcohol. La oxycodona deberá utilizarse con precaución en los pacientes que tomen los medicamentos antes descritos, pudiendo ser necesario una reducción de la dosis de oxycodona.

La administración concomitante de oxycodona 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 oxycodona debe utilizarse con precaución y es posible que haya que reducir la dosis en pacientes que utilizan estos medicamentos.

La administración concomitante de oxycodona 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. Oxycodona debe utilizarse con precaución y puede ser necesario reducir la dosis en pacientes que utilizan estos medicamentos

Se sabe que los inhibidores de la monoaminooxidasa interaccionan con los analgésicos narcóticos produciendo excitación o depresión del SNC asociada con crisis hipertensiva o hipotensiva (ver sección 4.4).

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

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

Oxycodona se metaboliza principalmente siguiendo la ruta del CYP3A4 y parcialmente siguiendo la ruta del CYP2D6. 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 oxycodona que podría producir un aumento de las concentraciones de oxycodona en plasma.

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 oxycodona 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 del 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 mujeres 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 y el parto debido a que puede producir problemas en la contractibilidad uterina y riesgo de depresión respiratoria neonatal. Estudios en ratas y conejos con dosis orales de oxicodona equivalentes a 3 y 47 veces respectivamente la dosis de un adulto humano de 160 mg/día, no revelaron evidencia de daño en el feto por efecto de la oxicodona.

##### Lactancia

La oxicodona se puede excretar en la leche materna y puede causar depresión respiratoria en el recién nacido. La oxicodona no deberá, por lo tanto, utilizarse en madres en periodo de lactancia.

## Fertilidad

No hay datos disponibles en humanos del efecto de oxycodona 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 oxycodona puede afectar a la capacidad para conducir y de utilizar maquinaria. La oxycodona 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 manejar maquinaria.

### **4.8. Reacciones adversas**

Las reacciones adversas más frecuentemente descritas son náuseas y estreñimiento, produciéndose ambas aproximadamente en el 25 % al 30 % de los pacientes. Si las náuseas o el vómito son molestos, la oxycodona puede combinarse con un antiemético. El estreñimiento debe ser esperado como con cualquier opioide fuerte, y debe tratarse apropiadamente con laxantes. Si los efectos adversos relacionados con el opioide persisten, deben investigarse 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. La anticipación de las reacciones adversas del fármaco y un tratamiento adecuado del paciente pueden mejorar la aceptabilidad.

La reacción adversa más grave, como con otros opioides, es la depresión respiratoria (ver sección de Sobredosis). Esto ocurre más probablemente en pacientes ancianos, debilitados, o intolerantes a opioides. 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 pueden estimarse a partir de los datos disponibles

	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	<u>Raras</u>	<u>No conocida</u>
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,	agitación, despersonalización, labilidad afectiva, comportamiento eufórico, alucinaciones,		agresividad

		insomnio, nerviosismo	disminución de la libido, drogo dependencia (ver sección 4.4)		
Trastornos del sistema nervioso	somnolencia, mareos, dolor de cabeza	temblor, letargia	amnesia, convulsión, hiperquinesia, hipertonía, 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 cardíacos			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		astenia, fiebre,	escalofríos, dolor		síndrome de

generales y alteraciones en el lugar de administración		fatiga	pectoral, síndrome de abstinencia, alteraciones de la marcha, malestar, edema, edema periférico, tolerancia al medicamento, sed		retirada neonatal
--	--	--------	---	--	-------------------

Se puede producir tolerancia en pacientes tratados con oxycodona, aunque esto no ha sido un problema significativo en el programa de ensayos clínicos. Los pacientes que requieran un notable escalonamiento de la dosis deberán tener su régimen de control del dolor cuidadosamente revisado.

#### Dependencia de drogas

El uso repetido de OxyNorm concentrado 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](http://www.notificaRAM.es)

### **4.9. Sobredosis**

La sobredosis aguda con oxycodona puede manifestarse por 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 la 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 salina normal o dextrosa al 5% (0,004 mg/ml).

La infusión deberá administrarse en proporción a la dosis en bolo previamente administrada y deberá estar de acuerdo con la respuesta del paciente. No obstante y dado que la duración de la acción de la naloxona es relativamente corta, el paciente deberá ser cuidadosamente controlado hasta que se restablezca de una forma fiable la respiración espontánea.

Para sobredosis menos graves, administrar 0,2 mg de naloxona por vía intravenosa, seguido de 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 sabe, o se sospecha, son físicamente dependientes de la oxycodona. En tales casos, una inversión drástica o completa de los efectos opioides puede precipitar dolor y síndrome de abstinencia agudo. Puede ser necesario vaciar el contenido gástrico, ya que puede ser útil en la retirada del fármaco no absorbido.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Analgésicos; opioides; alcaloides naturales del opio  
Código ATC: N02A A05

La oxycodona es un agonista totalmente opioide sin propiedades antagonistas y con afinidad por los receptores opiáceos kappa, mu y delta del cerebro y de la médula espinal. El efecto terapéutico es principalmente analgésico, ansiolítico, antitusivo y sedante. El mecanismo de acción incluye receptores opioides del SNC para compuestos endógenos con actividad tipo opioide.

#### Sistema Gastrointestinal

Los opioides pueden inducir espasmo del esfínter de Oddi.

#### Sistema Endocrino

Ver sección 4.4.

#### Otros efectos Farmacológicos

Los estudios in vitro y en animales indican diferentes efectos de los opioides naturales, como la morfina, sobre los componentes del sistema inmune; el significado clínico de estos hallazgos no se conoce. No se conoce si la oxycodona, un opioide semi-sintético, tiene efectos inmunológicos similares a la morfina.

#### Población pediátrica

En general, los datos de seguridad obtenidos con la oxycodona en estudios clínicos, farmacodinámicos y farmacocinéticos demuestran que la oxycodona 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 oxycodona, 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

Un estudio farmacocinético en voluntarios sanos demostró que tras la administración de Oxynorm solución 1 mg/ml y OxyNorm concentrado 10mg/ml se presenta una tasa de absorción equivalente tras la administración de una única dosis de 10 mg. Se observan concentraciones máximas de 20 ng/ml en plasma aproximadamente 1 hora después de su administración (intervalo 0,5 – 2,5 horas).

La oxycodona posee una elevada biodisponibilidad absoluta de hasta el 87% tras la administración oral.

#### Distribución

La oxycodona se distribuye por todo el organismo. Aproximadamente el 45% se une a proteínas plasmáticas.

#### Metabolismo o Biotransformación

La oxycodona se metaboliza en el hígado vía CYP3A4 y CYP2D6 a noroxicodona, oximorfona y noroximorfona, que posteriormente son glucuronidadas. La noroxicodona y la noroximorfona son los principales metabolitos circulantes. La noroxicodona es un agonista opioide débil. La noroximorfona es un potente agonista opioide  $\mu$ ; sin embargo, no cruza la barrera hematoencefálica de manera significativa. La oximorfona es un potente agonista opioide  $\mu$  pero está presente en concentraciones muy bajas después de la

administración de oxycodona. Ninguno de estos metabolitos se considera que contribuya de forma significativa al efecto analgésico de la oxycodona.

### Eliminación

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

En comparación con sujetos sanos, los pacientes con insuficiencia hepática de leve a grave tienen mayores concentraciones plasmáticas de oxycodona y noroxycodona y menores concentraciones plasmáticas de oximorfona. Puede producirse un aumento en la semivida de eliminación de oxycodona, 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 pueden tener mayores concentraciones plasmáticas de oxycodona y sus metabolitos. Puede haber un aumento de la semivida de eliminación de oxycodona 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 a dosis de hasta 8 mg/kg/día. Además, la oxycodona no indujo malformaciones en ratas a dosis de hasta 8 mg/kg/día o 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  $\geq 2$  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 S9 de hígado de rata a niveles de dosis superiores a 25  $\mu\text{g}/\text{ml}$  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.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Sacarina sódica  
Benzoato de sodio (E211)  
Acido cítrico monohidrato  
Citrato sódico  
Acido Clorhídrico  
Hidróxido sódico  
Agua purificada  
Amarillo anaranjado S (E110)

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

Cuatro años.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 30°C.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

OxyNorm concentrado se presenta en frascos de vidrio topacio de 30 o 120 ml con tapón de rosca de polietileno/polipropileno.

Se incluye un cuentagotas graduado o un dispensador oral con el frasco en cada envase.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

OxyNorm concentrado puede mezclarse con un refresco para facilitar la administración y para mejorar su sabor.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **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**

66614

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

Fecha de la primera autorización: 28/febrero/2005

Fecha de la última renovación: 20/enero/2010

## 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/>)