

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Oxicodona/naloxona cinfa 5 mg/2,5 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 5 mg de hidrocloreuro de oxicodona, equivalentes a 4,5 mg de oxicodona, y 2,5 mg de hidrocloreuro de naloxona en forma de 2,75 mg de hidrocloreuro de naloxona dihidrato equivalente a 2,25 mg de naloxona.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberación prolongada

Comprimidos recubiertos de color azul de 9,6 mm por 4,8 mm, elípticos, biconvexos, grabados con “5” en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Dolor intenso, que sólo se puede tratar adecuadamente con analgésicos opioides.

El antagonista opioide naloxona se añade para contrarrestar el estreñimiento inducido por los opioides, al bloquear la acción de la oxicodona en los receptores opioides que se encuentran en el intestino.

Oxicodona/naloxona está indicada en adultos.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Analgésia

La eficacia analgésica de oxicodona/naloxona es equivalente a la de las formulaciones de hidrocloreuro de oxicodona de liberación prolongada.

La dosis debe ajustarse a la intensidad del dolor y a la sensibilidad individual del paciente. Salvo que se prescriba de otro modo, oxicodona/naloxona debe administrarse de la forma siguiente:

Adultos

La dosis inicial recomendada para un paciente no tratado previamente con opioides es de 10 mg/5 mg de hidrocloreuro de oxicodona / hidrocloreuro de naloxona cada 12 horas.

Se dispone de dosis más bajas para facilitar el ajuste de dosis cuando se inicia el tratamiento con opioides y para ajustar la dosis de forma individual.

Los pacientes que ya estén recibiendo tratamiento con opioides podrán iniciar el tratamiento recibiendo dosis mayores de oxicodona/naloxona en función de su experiencia previa con opioides.

La dosis diaria máxima del medicamento es de 160 mg de hidrocloreuro de oxicodona y de 80 mg de hidrocloreuro de naloxona. La dosis diaria máxima se reserva a pacientes que previamente han sido mantenidos con una dosis estable y que requieren un aumento de la dosis. En caso de que se considere

necesario un aumento de la dosis se debe prestar especial atención a los pacientes con la función renal comprometida y a pacientes con insuficiencia hepática leve. Para pacientes que requieran dosis mayores, se tendrá en cuenta la posibilidad de administrar de forma adicional hidroclicloruro de oxicodona de liberación prolongada, en los mismos intervalos de tiempo, teniendo en cuenta que la dosis diaria máxima de hidroclicloruro de oxicodona de liberación prolongada es de 400 mg. Si se administra de forma adicional hidroclicloruro de oxicodona, puede verse modificado el efecto beneficioso del hidroclicloruro de naloxona sobre la función intestinal.

Si se suspende el tratamiento con estos comprimidos y se reemplaza por otro opioide, puede producirse un empeoramiento de la función intestinal.

Algunos pacientes que reciben estos comprimidos de liberación prolongada siguiendo una pauta habitual, pueden necesitar para los episodios de dolor irruptivo analgésicos de liberación inmediata como medicación de “rescate”. Este medicamento es una formulación de liberación prolongada, y por tanto no está diseñada para el tratamiento del dolor irruptivo. Para el tratamiento del dolor irruptivo, una sola dosis de “medicación de rescate” consistirá en aproximadamente una sexta parte de la dosis diaria equivalente de hidroclicloruro de oxicodona. La necesidad de más de dos dosis de “rescate” al día suele ser indicación de la necesidad de un aumento de la dosificación. Este ajuste debe hacerse cada 1 o 2 días en etapas de 5 mg/2,5 mg dos veces al día o, en caso necesario, de 10 mg/5 mg de hidroclicloruro de oxicodona / hidroclicloruro de naloxona, hasta alcanzar una dosis estable. El objetivo es establecer una dosis específica para el paciente, administrada dos veces al día, que mantenga una analgesia adecuada con la menor dosis de rescate posible, mientras se necesite tratamiento analgésico.

Oxicodona/naloxona se administra dos veces al día a una determinada dosis de acuerdo a una pauta de administración fija. Aunque la administración simétrica (la misma dosis por las mañanas que por las noches) en un esquema de tiempo fijo (cada 12 horas) es apropiada para la mayoría de los pacientes, algunos pacientes, dependiendo de la situación individual del dolor, pueden beneficiarse de una administración asimétrica, adaptada a su tipo de dolor. En general se elegirá la dosis analgésica mínima eficaz.

Si se trata de un dolor de origen no maligno, la administración de dosis diarias de hasta 40 mg/20 mg de hidroclicloruro de oxicodona / hidroclicloruro de naloxona suelen ser suficientes, pero pueden ser necesarias dosis superiores.

Para las dosis no administrables con esta presentación, están disponibles otras presentaciones de este medicamento.

Pacientes de edad avanzada

La posología debe ajustarse a la intensidad del dolor y a la sensibilidad del paciente, como en los adultos más jóvenes.

Pacientes con insuficiencia hepática

En un estudio clínico se ha demostrado que en pacientes con insuficiencia hepática aumentaban las concentraciones plasmáticas de oxicodona y de naloxona. Las concentraciones de naloxona se vieron más afectadas que las de oxicodona (ver sección 5.2). La relevancia clínica de una exposición relativamente alta de naloxona en pacientes con insuficiencia hepática todavía no se conoce. Estos comprimidos deben administrarse con precaución a pacientes con insuficiencia hepática leve (ver sección 4.4).

Oxicodona/naloxona está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (ver sección 4.3).

Pacientes con insuficiencia renal

En un estudio clínico se ha demostrado que en pacientes con insuficiencia renal aumentaban las concentraciones plasmáticas de oxicodona y de naloxona (ver sección 5.2). Las concentraciones de naloxona se vieron más afectadas que las de oxicodona. La relevancia clínica de una exposición relativamente alta de naloxona en pacientes con insuficiencia renal todavía no se conoce. Estos comprimidos deben administrarse con precaución a pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.4).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de oxicodona/naloxona en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Duración del tratamiento

Oxicodona/naloxona no debe administrarse durante más tiempo que el estrictamente necesario. Si fuera necesario un tratamiento prolongado por la naturaleza y la intensidad de la enfermedad, es necesario realizar un minucioso control periódico para establecer si el paciente requiere más tratamiento y en qué medida lo necesita.

Analgesia

Cuando un paciente no requiera continuar con terapia con opioides se recomienda el cese del tratamiento disminuyendo la dosis durante un período de aproximadamente una semana para reducir el riesgo de padecer una reacción de abstinencia (ver sección 4.4).

Forma de administración

Vía oral.

Estos comprimidos de liberación prolongada se administran dos veces al día a la dosis establecida, con una pauta fija de tiempo de administración.

Los comprimidos de liberación prolongada pueden tomarse con o sin alimentos, con líquido suficiente. Estos comprimidos deben tragarse enteros, sin romperlos ni masticarlos ni triturarlos (ver sección 4.4).

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Depresión respiratoria grave, con hipoxia y/o hipercapnia.
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave.
- Cor pulmonale.
- Asma bronquial grave.
- Íleo paralítico no inducido por opioides.

Insuficiencia hepática de moderada a grave.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

Hay que tener precaución cuando se administra oxicodona/naloxona a pacientes de edad avanzada o débiles, pacientes con íleo paralítico inducido por opioides, pacientes que presentan un deterioro grave de la función pulmonar, pacientes con apnea del sueño, mixedema, hipotiroidismo, enfermedad de Addison (insuficiencia córticosuprarrenal), psicosis tóxica, colelitiasis, hipertrofia de próstata, alcoholismo, delirium tremens, pancreatitis, hipotensión, hipertensión, enfermedades cardiovasculares pre-existentes, traumatismo craneoencefálico (por el riesgo de aumento de la presión intracraneal), trastorno epiléptico o predisposición a las convulsiones.

Se debe advertir que tengan precaución a los pacientes que reciben IMAO o depresores del SNC.

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

El uso concomitante de opioides, incluyendo hidrocloreuro de oxicodona, y medicamentos sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados, puede provocar sedación, depresión respiratoria, coma y

muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante de estos medicamentos sedantes debe reservarse para pacientes donde no es posible otras opciones de tratamiento alternativo. Si se toma la decisión de prescribir oxicodona/naloxona concomitantemente con medicamentos sedantes, se debe usar la dosis efectiva más baja y la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible.

Los pacientes deben estar bajo estrecho seguimiento para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. A este respecto, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y a sus cuidadores para que estén al tanto de estos síntomas (ver sección 4.5).

También debe tenerse precaución al administrar oxicodona/naloxona a pacientes con insuficiencia hepática o renal leve. En el caso de los pacientes con insuficiencia renal grave, es particularmente necesaria una vigilancia médica estricta.

Se puede considerar que un posible efecto de la naloxona es la diarrea.

En pacientes tratados con opioides durante períodos prolongados, el cambio a oxicodona/naloxona puede provocar síntomas de abstinencia inicialmente. Estos pacientes pueden necesitar atención específica.

Oxicodona/naloxona no es adecuada para el tratamiento de los síntomas de abstinencia.

Durante la administración a largo plazo, el paciente puede desarrollar tolerancia al medicamento y necesitar dosis superiores para mantener el efecto deseado. La administración crónica de oxicodona/naloxona puede producir dependencia física. Si se suspende el tratamiento de forma repentina, pueden aparecer síntomas de abstinencia. Si deja de ser necesario el tratamiento, es aconsejable reducir la dosis diaria de manera progresiva para evitar el síndrome de abstinencia (ver sección 4.2).

Trastorno por uso de opioide (abuso y dependencia)

La administración repetida de opioides como la oxicodona puede dar lugar al desarrollo de tolerancia y dependencia física y/o psicológica. Es sabido que puede producirse adicción iatrogénica tras el uso terapéutico de opioides.

El uso repetido de oxicodona/naloxona puede causar un trastorno por uso de opioide (TUO). El abuso o el mal uso intencionado de oxicodona/naloxona puede provocar una sobredosis y/o la muerte. El riesgo de desarrollar un TUO es mayor en pacientes con antecedentes personales o familiares (padres o hermanos) de trastorno por uso de sustancias (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 rápidas de reposición). Esto incluye la revisión del uso concomitante de opioides y psicofármacos (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.

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

Para no alterar la característica de liberación prolongada de los comprimidos, deben tomarse enteros, sin romperlos, masticarlos ni triturarlos. Romper, masticar o triturar los comprimidos de liberación prolongada para su ingestión, conduce a una liberación más rápida de los principios activos pudiéndose absorber una dosis de oxicodona potencialmente mortal (ver sección 4.9).

Pacientes que han experimentado somnolencia y/o un episodio de sueño repentino deben abstenerse de conducir o manejar máquinas. Por otra parte se puede considerar una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento. Debido a posibles efectos aditivos, debe tenerse especial precaución cuando los pacientes

estén tomando otros medicamentos sedantes en combinación con oxycodona/naloxona (ver secciones 4.5 y 4.7).

El uso concomitante de oxycodona/naloxona y alcohol puede aumentar las reacciones adversas de oxycodona/naloxona, por lo que se debe evitar el uso concomitante.

No se han realizado estudios sobre la seguridad y la eficacia de oxycodona/naloxona en niños y adolescentes menores de 18 años. Por eso no se recomienda su utilización en niños y adolescentes menores de 18 años.

No se dispone de experiencia clínica en pacientes con cáncer asociado a carcinomatosis peritoneal o con síndrome suboclusivo en estadios avanzados de cánceres digestivos y pélvicos. Por eso no se recomienda utilizar oxycodona/naloxona en esta población.

No se recomienda administrar oxycodona/naloxona en el pre-operatorio ni en las 12 a 24 horas siguientes a la cirugía. El momento exacto de inicio del tratamiento con oxycodona/naloxona después de una intervención quirúrgica depende del tipo y la magnitud de la intervención, del procedimiento anestésico elegido, de los demás medicamentos que reciba el paciente y de su estado concreto, por lo que es necesaria una minuciosa evaluación del riesgo y el beneficio en cada paciente.

Se desaconseja totalmente cualquier abuso de oxycodona/naloxona por drogadictos.

Si personas con dependencia de agonistas opioides (como la heroína, la morfina o la metadona) realizan mal uso de oxycodona/naloxona por vía parenteral, intranasal u oral, cabe esperar que se produzcan intensos síntomas de abstinencia (por la característica de naloxona de antagonismo del receptor de opioides) o que aumenten los síntomas de abstinencia ya presentes (ver sección 4.9).

Oxycodona/naloxona se compone de una matriz de polímero doble, prevista para su empleo sólo por vía oral. Si se administran inyecciones parenterales abusivas de los componentes del comprimido de liberación prolongada (sobre todo el talco), cabe esperar que se produzcan necrosis tisular local y granulomas pulmonares u otros efectos adversos graves y potencialmente mortales.

La matriz vacía del comprimido de liberación prolongada puede ser visible en las heces.

Los opioides, tales como 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 uso de oxycodona/naloxona puede dar resultados positivos en los controles de dopaje. El uso de oxycodona/naloxona como dopante puede poner en peligro la salud.

Advertencia sobre excipientes

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Las sustancias que tienen un efecto depresor del SNC (p.ej., otros opioides, sedantes, hipnóticos, antidepresivos, fenotiazinas, neurolépticos, antihistamínicos y antieméticos) pueden potenciar el efecto depresor del SNC (p.ej., depresión respiratoria) de la oxycodona/naloxona.

El alcohol puede aumentar los efectos farmacodinámicos de la oxycodona/naloxona. Se debe evitar el uso concomitante.

En personas tratadas simultáneamente con oxicodona y anticoagulantes cumarínicos, se han observado variaciones clínicamente relevantes del cociente internacional normalizado (INR o valor de Quick) en ambos sentidos.

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. De acuerdo a esto puede ser necesario un ajuste de las dosis de oxicodona/naloxona.

Los 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. ritonavir, indinavir, nelfinavir, 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. Puede ser necesario una reducción de la dosis de oxicodona/naloxona y por lo tanto una retitulación.

Los inductores del CYP3A4, como la rifampicina, carbamazepina, fenitoína y la hierba de San Juan, pueden inducir el metabolismo de la oxicodona y provocar un aumento del aclaramiento del medicamento, dando como resultado un descenso de las concentraciones de oxicodona en plasma. Se aconseja utilizarlo con precaución y también puede ser necesaria una titulación adicional para alcanzar un nivel adecuado de control de los síntomas.

Teóricamente, los medicamentos que inhiben la actividad del CYP2D6, como paroxetina, fluoxetina y quinidina, pueden causar descenso del aclaramiento de oxicodona, lo cual puede producir un incremento de las concentraciones de oxicodona en plasma. La administración concomitante con inhibidores de CYP2D6 tuvo un efecto insignificante en la eliminación de oxicodona y tampoco tuvo influencia en los efectos farmacodinámicos de la 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.

Los estudios sobre metabolismo *in vitro* indican que no cabe esperar que se produzcan interacciones clínicamente relevantes entre la oxicodona y la naloxona. La probabilidad de interacciones clínicamente relevantes entre el paracetamol, el ácido acetilsalicílico o la naltrexona y la combinación de oxicodona y naloxona en concentraciones terapéuticas es mínima.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos suficientes sobre la utilización de oxicodona/naloxona en mujeres embarazadas y durante el parto. Los escasos datos sobre el uso de oxicodona durante el embarazo en seres humanos no ponen de manifiesto que aumente el riesgo de anomalías congénitas. No se dispone de datos clínicos suficientes sobre embarazos expuestos a la naloxona. No obstante, la exposición sistémica de la mujer a la naloxona tras el uso de oxicodona/naloxona es relativamente baja (ver sección 5.2). La oxicodona y la naloxona atraviesan la placenta. No se han realizado estudios sobre la combinación de oxicodona y naloxona en animales (ver sección 5.3). En los estudios realizados en animales a los que se administró oxicodona o naloxona por separado no han puesto de manifiesto efectos teratogénos ni embriotóxicos.

La administración prolongada de oxicodona durante el embarazo puede producir síntomas de abstinencia en el recién nacido. Si se administra durante el parto, la oxicodona puede causar depresión respiratoria en el recién nacido.

Oxicodona/naloxona solo se utilizará en el embarazo si las ventajas superan los posibles riesgos para el feto o el recién nacido.

Lactancia

La oxicodona pasa a la leche materna. La proporción entre la concentración de oxicodona en leche y plasma es de 3,4:1, por lo que se pueden producir efectos en el lactante. No se conoce si la naloxona pasa a la leche materna. Sin embargo, las concentraciones sistémicas de naloxona que se alcanzan tras tomar estos comprimidos son muy bajas (ver sección 5.2).

No se puede descartar el riesgo para el lactante, sobre todo si la madre recibe dosis múltiples de oxicodona/naloxona.

Se suspenderá la lactancia durante el tratamiento con oxicodona/naloxona.

Fertilidad

No se dispone de datos referentes a fertilidad.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los analgésicos opioides pueden disminuir la capacidad mental y/o física necesaria para realizar tareas potencialmente peligrosas (p.ej. conducir un coche o utilizar máquinas), especialmente al inicio del tratamiento, tras un aumento de la dosis, tras un cambio de la formulación y/o al administrarlo conjuntamente con otros medicamentos. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si sienten somnolencia, mareo o alteraciones visuales mientras toman oxicodona/naloxona, o hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada.

4.8. Reacciones adversas

Las siguientes frecuencias sirven de base para evaluar las reacciones adversas:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

<u>Sistema MedDRA de clasificación</u>	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad			
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Reducción o pérdida del apetito				

Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Inquietud, pensamiento anómalo, ansiedad, estado confusional, depresión, reducción de la libido, nerviosismo	Dependencia farmacológica		Euforia, alucinaciones, pesadillas, agresión
Trastornos del sistema nervioso	Mareos, cefalea, somnolencia	Convulsiones (particularmente en personas que presentan trastornos epilépticos o predisposición a las convulsiones), trastorno de la atención, disgeusia, trastorno del habla, síncope, temblor, letargia			Parestesia, sedación
Trastornos oculares		Alteraciones visuales			
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo				
Trastornos cardíacos		Angina de pecho sobre todo en pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria, palpitaciones	Taquicardia		
Trastornos vasculares	Sofocos	Descenso de la presión arterial, aumento de la presión arterial			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea, rinorrea, tos	Bostezos		Depresión respiratoria, Síndrome de apnea central del sueño
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, sequedad de boca, dispepsia, vómitos, náuseas, flatulencia	Distensión abdominal	Trastornos dentales		Eructos
Trastornos hepato biliares		Elevación de las enzimas hepáticas, cólico biliar			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito, reacción cutánea,				

	hiperhidrosis				
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Espasmos musculares, fasciculaciones, mialgias			
Trastornos renales y urinarios		Micción imperiosa			Retención de orina
Trastornos del aparato reproductor y de la mama					Disfunción eréctil
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia, fatiga	Síndrome de abstinencia al fármaco, dolor torácico, escalofríos, malestar, dolor, edema periférico, sed			
Exploraciones complementarias		Pérdida de peso	Aumento de peso		
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Lesiones por accidentes			

Se conocen las siguientes reacciones adversas adicionales para el principio activo hidrocloreto de oxicodona:

Debido a sus propiedades farmacológicas, hidrocloreto de oxicodona puede producir depresión respiratoria, miosis, espasmo bronquial y espasmos de músculos no estriados, así como supresión del reflejo de la tos.

<u>Sistema MedDRA de clasificación</u>	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones			Herpes simple		
Trastornos del sistema inmunológico					Respuestas anafilácticas
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Deshidratación	Aumento del apetito		

Trastornos psiquiátricos	Alteración del estado de ánimo y cambio de personalidad, disminución de la actividad, hiperactividad psicomotora	Agitación, trastornos de la percepción (p.ej., desrealización)			
Trastornos del sistema nervioso		Dificultad para concentrarse, migraña, hipertonía, contracciones musculares involuntarias, hipoestesia, coordinación anómala			Hiperalgnesia
Trastornos del oído y del laberinto		Deterioro de la audición			
Trastornos vasculares		Vasodilatación			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disfonía			
Trastornos gastrointestinales	Hipo	Disfagia, íleo úlcera bucal, estomatitis	Melena, hemorragia gingival		Caries dental
Trastornos hepatobiliares					Colestasis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Sequedad de la piel	Urticaria		
Trastornos renales y urinarios	Disuria				
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Hipogonadismo			Amenorrea
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Edema, tolerancia al fármaco			Síndrome de retirada neonatal

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 Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Síntomas de intoxicación

En función de los antecedentes del paciente, la sobredosis de oxicodona/naloxona puede ponerse de manifiesto bien por síntomas producidos por la oxicodona (agonista del receptor de opioides) o por la naloxona (antagonista del receptor de opioides).

Los síntomas de la sobredosis por oxicodona son miosis, depresión respiratoria, somnolencia que evoluciona a estupor, hipotonía, bradicardia e hipotensión. En casos más graves se puede producir coma, edema pulmonar no cardiogénico e insuficiencia circulatoria, que pueden conducir a la muerte del paciente.

Es improbable que la sobredosis de naloxona sola produzca síntomas.

Tratamiento de la intoxicación

El tratamiento del síndrome de abstinencia por sobredosis de naloxona debe ser sintomático, manteniendo al paciente en estricta observación.

Los síntomas clínicos indicativos de sobredosis de oxicodona pueden tratarse mediante la administración de antagonistas de opioides (p.ej., de 0,4 a 2 mg de hidrocloreto de naloxona por vía intravenosa). Se debe repetir la administración cada 2 o 3 minutos, en función de las necesidades clínicas. También se puede administrar una infusión de 2 mg de hidrocloreto de naloxona en 500 ml de cloruro sódico al 0,9% o de dextrosa al 5% (0,004 mg de naloxona/ml). La velocidad de la infusión se adaptará a las dosis en bolo administradas previamente y a la respuesta del paciente.

Hay que considerar la posibilidad de realizar un lavado gástrico.

Se utilizarán las medidas de apoyo (ventilación artificial, oxígeno, vasopresores e infusiones de líquidos) que se consideren necesarias para combatir el shock circulatorio que acompaña a la sobredosis. Puede ser necesario un masaje cardíaco o la desfibrilación en caso de parada cardíaca o de arritmia. Si es necesario, se utilizará ventilación asistida. Se mantendrá el metabolismo de los líquidos y de los electrolitos.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Analgésicos; Opioides; Alcaloides naturales del opio, código ATC: N02AA55.

Mecanismo de acción

La oxicodona y la naloxona tienen afinidad por los receptores opioides kappa, mu y delta del encéfalo, la médula espinal y órganos periféricos (p. ej., el intestino). En estos receptores, la oxicodona actúa como agonista del receptor opioide y se une a los receptores opioides endógenos del SNC. Por el contrario, la naloxona es un antagonista puro que actúa sobre todos los tipos de receptores opioides.

Efectos farmacodinámicos

Debido al pronunciado metabolismo de primer paso, la biodisponibilidad de la naloxona tras su administración oral es < 3%, por lo que resulta improbable que tenga un efecto sistémico clínicamente relevante. Debido al efecto del antagonismo competitivo local por el receptor opioide que ejerce la naloxona sobre la oxicodona en el intestino, la naloxona reduce los trastornos de la función intestinal habituales del tratamiento con opioides.

Eficacia clínica y seguridad

En un estudio doble ciego, de grupos paralelos y de 12 semanas de duración, en el que participaron 322 pacientes con estreñimiento inducido por opioides, los pacientes que recibieron tratamiento con hidrocloreto de oxicodona - hidrocloreto de naloxona tuvieron una media de una deposición espontánea completa adicional (sin laxantes) en la última semana de tratamiento, en comparación con los pacientes que siguieron utilizando dosis similares de hidrocloreto de oxicodona en comprimidos de liberación prolongada

($p < 0,0001$). El uso de laxantes en las cuatro primeras semanas fue significativamente menor en el grupo de oxicodona-naloxona que en el grupo de oxicodona en monoterapia (31% versus 55%, respectivamente, $p < 0,0001$). Se obtuvieron resultados similares en un estudio en el que participaron 265 pacientes no oncológicos, y en el que se compararon dosis diarias de hidroclicloruro de oxicodona / hidroclicloruro de naloxona desde 60 mg/30 mg hasta 80 mg/40 mg con hidroclicloruro de oxicodona en monoterapia y con el mismo intervalo de dosis.

Los opioides pueden afectar al eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal o gonadal. Entre los cambios que se observaron hubo una elevación de la prolactina en suero y una reducción de la concentración de cortisol y testosterona en plasma. Estos cambios hormonales pueden ocasionar síntomas clínicos.

En los estudios preclínicos se han observado diversos efectos de los opioides naturales sobre componentes del sistema inmunitario. No se conoce la importancia clínica de estas observaciones. No se conoce si los efectos sobre el sistema inmunitario de la oxicodona, un opioide semisintético, son similares a los de los opioides naturales.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Hidroclicloruro de oxicodona

Absorción

La biodisponibilidad absoluta de la oxicodona administrada por vía oral es elevada, de hasta el 87%.

Distribución

Una vez absorbida, la oxicodona se distribuye por todo el organismo. Se une a las proteínas del plasma en una proporción aproximada de 45%. La oxicodona atraviesa la placenta y se puede detectar en la leche materna.

Biotransformación

La oxicodona se metaboliza en el intestino y el hígado; se convierte en noroxicodona, oximorfona y diversos conjugados glucurónidos. La noroxicodona, oximorfona y noroximorfona se producen a través del sistema del citocromo P450. La quinidina reduce la producción de oximorfona en el ser humano, sin afectar sensiblemente a la farmacodinamia de la oxicodona. La contribución de los metabolitos al efecto farmacodinámico general es insignificante.

Eliminación

La oxicodona y sus metabolitos se eliminan en la orina y las heces.

Hidroclicloruro de naloxona

Absorción

La disponibilidad sistémica de la naloxona administrada por vía oral es muy baja (< 3%).

Distribución

La naloxona atraviesa la placenta. Se desconoce si la naloxona pasa a la leche materna.

Biotransformación y eliminación

La semivida plasmática es de una hora aproximadamente cuando se administra por vía parenteral. La duración de la acción depende de la dosis y de la vía de administración; el efecto es más prolongado cuando se administra mediante inyección intramuscular que cuando se hace por vía intravenosa. Se metaboliza en el hígado y se elimina por la orina. Los principales metabolitos son naloxona glucurónido, 6 β -naloxol y su glucurónido.

Combinación de hidroclicloruro de oxicodona e hidroclicloruro de naloxona (oxicodona/naloxona)

Relación farmacocinética/farmacodinámica

Las características farmacocinéticas de oxicodona/naloxona son equivalentes a las de los comprimidos de hidrocloreuro de oxicodona de liberación prolongada que se administran junto con comprimidos de hidrocloreuro de naloxona de liberación prolongada.

Todas las presentaciones de oxicodona/naloxona son intercambiables.

Tras la administración de la dosis máxima de oxicodona/naloxona a sujetos sanos por vía oral, las concentraciones plasmáticas de naloxona son tan bajas que no es posible realizar un análisis farmacocinético. Para realizar un análisis farmacocinético se utiliza naloxona-3-glucurónido como parámetro subrogado, porque su concentración en plasma es suficientemente alta para medirla.

En conjunto, la biodisponibilidad y la concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) de oxicodona aumentaron un 16% y un 30% respectivamente, tras un desayuno rico en grasas, en comparación con la toma en ayunas. Se consideró que este hecho carece de relevancia clínica, por lo que los comprimidos de liberación prolongada de oxicodona/naloxona pueden tomarse con o sin alimentos (ver sección 4.2).

En estudios sobre el metabolismo del fármaco realizados *in vitro* se ha observado que es improbable que se produzcan interacciones clínicamente relevantes que afecten a oxicodona/naloxona.

Pacientes de edad avanzada

Oxicodona

Como media, el AUC_{τ} de la oxicodona aumentó un 118% (IC 90%: 103, 135) en los pacientes de edad avanzada en comparación con voluntarios más jóvenes. Como media, la $C_{m\acute{a}x}$ de la oxicodona aumentó un 114% (IC 90%: 102, 127). Como media, la $C_{m\acute{i}n}$ de la oxicodona aumentó un 128% (IC 90%: 107, 152).

Naloxona:

Como media, el AUC_{τ} de la naloxona aumentó un 182% (IC 90%: 123, 270) en los pacientes de edad avanzada en comparación con voluntarios más jóvenes. Como media, la $C_{m\acute{a}x}$ de la naloxona aumentó un 173% (IC 90%: 107, 280). Como media, la $C_{m\acute{i}n}$ de la naloxona aumentó un 317% (IC 90%: 142, 708).

Naloxona-3-glucurónido:

Como media, el AUC_{τ} de la naloxona-3-glucurónido aumentó un 128% (IC 90%: 113, 147) en los pacientes de edad avanzada en comparación con voluntarios más jóvenes. Como media, la $C_{m\acute{a}x}$ de la naloxona-3-glucurónido aumentó un 127% (IC 90%: 112, 144). Como media, la $C_{m\acute{i}n}$ de la naloxona-3-glucurónido aumentó un 125% (IC 90%: 105, 148).

Pacientes con insuficiencia hepática

Oxicodona:

Como media, el AUC_{INF} de la oxicodona aumentó un 143% (IC 90%: 111, 184) en pacientes con insuficiencia hepática leve, un 319% (IC 90%: 248, 411) en pacientes con insuficiencia hepática moderada y un 310% (IC 90%: 241, 398) en pacientes con insuficiencia hepática grave, en comparación con voluntarios sanos. Como media, la $C_{m\acute{a}x}$ de la oxicodona aumentó un 120% (IC 90%: 99, 144) en pacientes con insuficiencia hepática leve, un 201% (IC 90%: 166, 242) en pacientes con insuficiencia hepática moderada y un 191% (IC 90%: 158, 231) en pacientes con insuficiencia hepática grave, en comparación con voluntarios sanos. Como media, la $t_{1/2Z}$ de la oxicodona aumentó un 108% (IC 90%: 70, 146) en pacientes con insuficiencia hepática leve, un 176% (IC 90%: 138, 215) en pacientes con insuficiencia hepática moderada y un 183% (IC 90%: 145, 221) en pacientes con insuficiencia hepática grave, en comparación con voluntarios sanos.

Naloxona:

Como media, el AUC_t de la naloxona aumentó un 411% (IC 90%: 152, 1.112) en pacientes con insuficiencia hepática leve, un 11.518% (IC 90%: 4.259, 31.149) en pacientes con insuficiencia hepática moderada y un 10.666% (IC 90%: 3.944, 28.847) en pacientes con insuficiencia hepática grave, en comparación con voluntarios sanos. Como media, la C_{máx} de la naloxona aumentó un 193% (IC 90%: 115, 324) en pacientes con insuficiencia hepática leve, un 5.292% (IC 90%: 3.148, 8.896) en pacientes con insuficiencia hepática moderada y un 5.252% (IC 90%: 3.124, 8.830) en pacientes con insuficiencia hepática grave, en comparación con voluntarios sanos. No se calcularon la t_{1/2Z} ni el correspondiente AUC_{INF} de la naloxona debido a que los datos disponibles no eran suficientes. Por ello, las comparaciones de la biodisponibilidad de la naloxona se basaron en los valores del AUC_t.

Naloxona-3-glucurónido:

Como media, el AUC_{INF} de la naloxona-3-glucurónido aumentó un 157% (IC 90%: 89, 279) en pacientes con insuficiencia hepática leve, un 128% (IC 90%: 72, 227) en pacientes con insuficiencia hepática moderada y un 125% (IC 90%: 71, 222) en pacientes con insuficiencia hepática grave, en comparación con voluntarios sanos. Como media, la C_{máx} de la naloxona-3-glucurónido aumentó un 141% (IC 90%: 100, 197) en pacientes con insuficiencia hepática leve y un 118% (IC 90%: 84, 166) en pacientes con insuficiencia hepática moderada, y disminuyó un 98% (IC 90%: 70, 137) en pacientes con insuficiencia hepática grave, en comparación con voluntarios sanos. Como media, la t_{1/2Z} de la naloxona-3-glucurónido aumentó un 117% (IC 90%: 72, 161) en pacientes con insuficiencia hepática leve, disminuyó un 77% (IC 90%: 32, 121) en pacientes con insuficiencia hepática moderada y disminuyó un 94% (IC 90%: 49, 139) en pacientes con insuficiencia hepática grave, en comparación con voluntarios sanos.

Pacientes con insuficiencia renal

Oxicodona:

Como media, el AUC_{INF} de la oxicodona aumentó un 153% (IC 90%: 130, 182) en pacientes con insuficiencia renal leve, un 166% (IC 90%: 140, 196) en pacientes con insuficiencia renal moderada y un 224% (IC 90%: 190, 266) en pacientes con insuficiencia renal grave, en comparación con voluntarios sanos. Como media, la C_{máx} de la oxicodona aumentó un 110% (IC 90%: 94, 129) en pacientes con insuficiencia renal leve, un 135% (IC 90%: 115, 159) en pacientes con insuficiencia renal moderada y un 167% (IC 90%: 142, 196) en pacientes con insuficiencia renal grave, en comparación con voluntarios sanos. Como media, la t_{1/2Z} de la oxicodona aumentó un 149% en pacientes con insuficiencia renal leve, un 123% en pacientes con insuficiencia renal moderada y un 142% en pacientes con insuficiencia renal grave, en comparación con voluntarios sanos.

Naloxona:

Como media, el AUC_t de la naloxona aumentó un 2.850% (IC 90%: 369, 22.042) en pacientes con insuficiencia renal leve, un 3.910% (IC 90%: 506, 30.243) en pacientes con insuficiencia renal moderada y un 7.612% (IC 90%: 984, 58.871) en pacientes con insuficiencia renal grave, en comparación con voluntarios sanos. Como media, la C_{máx} de la naloxona aumentó un 1.076% (IC 90%: 154, 7.502) en pacientes con insuficiencia renal leve, un 858% (IC 90%: 123, 5.981) en pacientes con insuficiencia renal moderada y un 1.675% (IC 90%: 240, 11.676) en pacientes con insuficiencia renal grave, en comparación con voluntarios sanos. No se calcularon la t_{1/2Z} ni el correspondiente AUC_{INF} de la naloxona porque los datos no eran suficientes. Por ello, las comparaciones de la biodisponibilidad de la naloxona se basaron en los valores del AUC_t. Los cocientes pueden haber resultado influidos por la imposibilidad de caracterizar completamente los perfiles plasmáticos de la naloxona en personas sanas.

Naloxona-3-glucurónido:

Como media, el AUC_{INF} de la naloxona-3-glucurónido aumentó un 220% (IC 90%: 148, 327) en pacientes con insuficiencia renal leve, un 370% (IC 90%: 249, 550) en pacientes con insuficiencia renal moderada y un 525% (IC 90%: 354, 781) en pacientes con insuficiencia renal grave, en comparación con voluntarios sanos. Como media, la C_{máx} de la naloxona-3-glucurónido aumentó un 148% (IC 90%: 110, 197) en pacientes con insuficiencia renal leve, un 202% (IC 90%: 151, 271) en pacientes con insuficiencia renal moderada y un 239% (IC 90%: 179, 320) en pacientes con insuficiencia renal grave, en comparación con

voluntarios sanos. En cuanto a la $t_{1/2Z}$ de la naloxona-3-glucurónido, como media la variación entre las personas con insuficiencia renal y las personas sanas no fue significativa.

Abuso

Para no perjudicar las propiedades de liberación prolongada de los comprimidos, oxicodona/naloxona no se puede romper, triturar ni masticar, porque ello provoca una rápida liberación de los principios activos. Además la velocidad de eliminación de la naloxona es más lenta cuando se administra por vía intranasal. Ambas propiedades significan que el abuso de oxicodona/naloxona no tendrá el efecto pretendido. En ratas dependientes de la oxicodona, la administración de hidrocloreto de oxicodona / hidrocloreto de naloxona por vía intravenosa en una proporción 2:1 produjo síntomas de abstinencia.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

No se dispone de datos de estudios sobre la toxicidad de la combinación de oxicodona y naloxona para la reproducción.

En los estudios realizados con los componentes individuales se demostró que la oxicodona no tiene efecto sobre la fertilidad ni el desarrollo embrionario inicial en ratas de ambos sexos en dosis de hasta 8 mg/kg de peso corporal y que no indujo malformaciones en ratas en dosis de hasta 8 mg/kg ni en conejos en dosis de hasta 125 mg/kg de peso corporal. Sin embargo, en conejos, cuando se utilizaron fetos individuales en la evaluación estadística, se observó un aumento de las variaciones del desarrollo (aumento de la incidencia en las vértebras presacras 27, pares extra de costillas), relacionado con la dosis. Cuando se llevó a cabo una evaluación estadística de estos parámetros con camadas, sólo aumentó la incidencia de vértebras presacras 27 y sólo en el grupo de 125 mg/kg, una dosis que produjo varios efectos farmacotóxicos en las hembras preñadas. En un estudio sobre el desarrollo pre y postnatal en ratas F1 tratadas con 6 mg/kg/día, estos animales presentaron un peso corporal menor que el de las ratas control, las cuales redujeron el peso materno y la ingestión de alimentos (NOAEL 2 mg/kg de peso corporal). No hubo efectos sobre los parámetros de desarrollo físico, reflexológico y sensorial ni sobre los índices conductuales ni reproductivos. En los estudios convencionales sobre la toxicidad reproductiva con naloxona administrada por vía oral se demuestra que una dosis elevada no fue teratogénica ni/o embriotóxica/fetotóxica, y que no afectó al desarrollo perinatal/postnatal. En dosis muy elevadas (800 mg/kg/día), naloxona produjo un aumento de la cifra de crías muertas en el período inmediatamente posterior al parto, en dosis que produjeron toxicidad materna significativa (p. ej., pérdida de peso, convulsiones) en ratas. Sin embargo, en las crías que sobrevivieron no se observaron efectos en el desarrollo ni en el comportamiento.

No se han realizados estudios de carcinogenicidad a largo plazo con la combinación de oxicodona/naloxona ni con oxicodona sola. En cuanto a la naloxona oral, se llevó a cabo un estudio de carcinogenicidad durante 24 meses en ratas tratadas con dosis de hasta 100 mg/kg/día. Los resultados indican que, en estas condiciones, naloxona no es carcinogénica.

Oxicodona y naloxona por separado tienen potencial clastogénico en estudios in vitro. Sin embargo, en condiciones in vivo no se han observado efectos similares, ni siquiera en dosis tóxicas. Los resultados indican que se puede descartar con la certeza suficiente que oxicodona/naloxona suponga un riesgo mutágeno para los seres humanos en las concentraciones terapéuticas.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Hipromelosa 603

Acetato de polivinilo dispersión al 30 %

Povidona K30

Laurisulfato de sodio

Sílice coloidal anhidra

Celulosa microcristalina PH 102

Dióxido de silicón
Estearato de magnesio.

Recubrimiento del comprimido:

Alcohol polivinílico
Dióxido de titanio (E-171)
Macrogol 3350
Talco
Laca de aluminio FCF azul brillante (E-133)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster unidosis, pelable, perforado, a prueba de niños, con película de poliamida-aluminio-PVC / aluminio-PET.

Tamaños de envase: 20, 28, 30, 50, 56 y 100 comprimidos de liberación prolongada.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Cinfa, S.A.
Carretera Olaz-Chipi, 10. Polígono Industrial Areta
31620 Huarte (Navarra) – España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

81.209

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

09/2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2022