

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ormetone 5 mg/2,5 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 5 mg de hidroclicloruro de oxicodona, equivalentes a 4,5 mg de oxicodona y 2,5 mg de hidroclicloruro de naloxona, como hidroclicloruro de naloxona dihidrato, equivalente a 2,25 mg de naloxona.

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 16,0 mg de lactosa monohidrato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberación prolongada.

Comprimidos recubiertos con película redondos, convexos y de color azul claro, con un diámetro nominal de 6,2 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

El antagonista opioideo 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. Ormetone está indicado en adultos.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Analgesia

La eficacia analgésica de Ormetone es equivalente a la de las formulaciones de hidroclicloruro 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, Ormetone debe administrarse de la forma siguiente:

Adultos

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

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

Ormetone 5 mg/2,5 mg está previsto para el ajuste creciente de la dosis cuando se inicia el tratamiento con opioides y para ajustar la dosis de forma individual.

La dosis diaria máxima de Ormetone es de 160 mg de hidrocloreto de oxicodona y 80 mg de hidrocloreto de naloxona. La dosis diaria máxima se reserva para los pacientes que previamente han sido mantenidos con una dosis estable de oxicodona/naloxona y que con el tiempo 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 afectación de la función renal y a los pacientes con insuficiencia hepática leve. Para pacientes que requieran dosis mayores de Ormetone, se tendrá en cuenta la posibilidad de administrar de forma adicional hidrocloreto de oxicodona de liberación prolongada en los mismos intervalos de tiempo, teniendo en cuenta que la dosis diaria máxima de hidrocloreto de oxicodona de liberación prolongada es de 400 mg. Si se administran dosis adicionales de hidrocloreto de oxicodona, puede verse reducido el efecto beneficioso del hidrocloreto de naloxona sobre la función intestinal.

Si se suspende el tratamiento con Ormetone completamente y se empieza a recibir otro opioide a continuación, puede producirse un empeoramiento de la función intestinal.

Algunos pacientes que reciben Ormetone siguiendo una pauta habitual pueden necesitar para los episodios de dolor irruptivo, analgésicos de liberación inmediata como medicación de “rescate”. Ormetone 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 la “medicación de rescate” consistirá en aproximadamente una sexta parte de la dosis diaria equivalente de hidrocloreto de oxicodona. La necesidad de más de dos dosis de “rescate” al día suele ser un indicio de la necesidad de aumentar la dosis de Ormetone. Este ajuste debe hacerse cada 1 o 2 días en pasos de 5 mg/2,5 mg dos veces al día o, en caso necesario de 10 mg/5 mg de hidrocloreto de oxicodona/hidrocloreto 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 medicación de rescate posible, mientras se necesite tratamiento analgésico.

Ormetone se administra dos veces al día a la dosis determinada de acuerdo a una pauta de administración fija. Aunque la administración simétrica (la misma dosis por las mañanas que por las noches) con una pauta de administración fija (cada 12 horas) es apropiada para la mayoría de los pacientes, algunos pacientes, dependiendo de las características individuales del dolor que padecen, 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 hidrocloreto de oxicodona/hidrocloreto de naloxona suele ser suficiente, pero pueden ser necesarias dosis superiores.

Pacientes de edad avanzada

La posología debe ajustarse a la intensidad del dolor y a la sensibilidad del paciente concreto, al igual que en los adultos más jóvenes.

Pacientes con insuficiencia hepática

En un estudio clínico se ha demostrado que en pacientes con insuficiencia hepática aumentan las concentraciones plasmáticas de oxicodona y de naloxona. Las concentraciones de naloxona se vieron afectadas en mayor medida que las de oxicodona (ver sección 5.2). No se conoce todavía la relevancia clínica de la exposición relativamente alta a la naloxona en pacientes con insuficiencia hepática. Ormetone debe ser administrado con precaución a pacientes con insuficiencia hepática leve (ver sección 4.4). Ormetone está contraindicado 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 aumentan las concentraciones plasmáticas de oxicodona y de naloxona (ver sección 5.2). Las concentraciones de naloxona se vieron afectadas en mayor medida que las de oxicodona. No se conoce todavía la relevancia clínica de una exposición relativamente alta a la naloxona en pacientes con insuficiencia renal. Ormetone debe ser administrado con precaución a pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.4).

Población pediátrica

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

Forma de administración

Vía oral.

Ormetone se administra dos veces al día a la dosis determinada con una pauta de administración fija.

Los comprimidos de liberación prolongada se pueden tomar con o sin alimentos, con líquido suficiente. Los comprimidos de liberación prolongada se deben tragar enteros, sin romperlos, masticarlos ni triturarlos.

Duración del tratamiento

Ormetone no se debe administrar 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 el paciente ya no precise opioides, puede ser aconsejable reducir la dosis progresivamente (ver sección 4.4).

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Cualquier circunstancia en la que estén contraindicados los opioides.
- 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 Ormetone a pacientes de edad avanzada o enfermizos, 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 corticosuprarrenal), psicosis tóxica, colelitiasis, hipertrofia de la próstata, alcoholismo, delirium tremens, pancreatitis, hipotensión, hipertensión, enfermedades cardiovasculares preexistentes, lesión cefálica (por el riesgo de aumento de la presión intracraneal), trastorno epiléptico o predisposición a las convulsiones, y pacientes que reciben inhibidores de la MAO.

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

La diarrea se puede considerar un posible efecto de la naloxona.

En pacientes tratados con dosis elevadas de opioides durante periodos prolongados, el cambio a Ormetone puede provocar inicialmente síntomas de abstinencia. Estos pacientes pueden necesitar una atención específica.

Ormetone no es adecuado para el tratamiento de los síntomas de la 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 Ormetone puede causar dependencia física. Si se suspende el tratamiento de forma repentina, pueden aparecer síntomas de abstinencia. Si deja de ser necesario el tratamiento con Ormetone, es aconsejable reducir la dosis diaria de manera progresiva para evitar un síndrome de abstinencia (ver sección 4.2).

Existe la posibilidad de desarrollar una dependencia psicológica (adicción) de los analgésicos opioides, incluido Ormetone. Ormetone debe utilizarse con especial precaución en pacientes con antecedentes de abuso de alcohol y consumo de drogas. El perfil del abuso de oxicodona sola es similar al de otros agonistas opioides potentes.

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

Los pacientes que hayan experimentado somnolencia y/o un episodio de sueño repentino deben abstenerse de conducir o manejar máquinas. Además, se puede considerar una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento. Debido a posibles efectos acumulados, debe tenerse especial precaución cuando los pacientes estén tomando otros medicamentos sedantes en combinación con Ormetone (ver las secciones 4.5 y 4.7).

El uso concomitante de alcohol y Ormetone puede aumentar las reacciones adversas de Ormetone. Se debe evitar el uso concomitante.

No se han realizado estudios sobre la seguridad y la eficacia de la oxicodona/naloxona en niños y adolescentes menores de 18 años. Por ello 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 ello no se recomienda utilizar Ormetone en esta población.

No se recomienda administrar Ormetone en el preoperatorio ni en las 12 a 24 horas siguientes a las intervenciones quirúrgicas. El momento exacto de inicio del tratamiento con Ormetone después de una intervención quirúrgica depende del tipo y el alcance 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 enérgicamente cualquier uso indebido de Ormetone por parte de personas drogadictas.

Si las personas con dependencia a agonistas opioides (como la heroína, la morfina o la metadona) usan indebidamente Ormetone por vía parenteral, intranasal u oral, cabe esperar que los comprimidos rotos, masticados o triturados produzcan intensos síntomas de abstinencia (por la característica de la naloxona de

antagonismo de los receptores opioides) o que aumenten los síntomas de abstinencia ya presentes (ver sección 4.9).

Ormetone se compone de una matriz de polímero doble, prevista para el uso exclusivo 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 produzca una necrosis tisular local y granulomas pulmonares u otras reacciones adversas graves y potencialmente mortales.

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

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

El uso concomitante de Ormetone y medicamentos sedantes como las benzodiacepinas o medicamentos relacionadas puede provocar sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante con estos medicamentos sedantes debe limitarse a los pacientes para los que no es posible un tratamiento alternativo. Si se decide prescribir Ormetone de forma concomitante con medicamentos sedantes, debe utilizarse la dosis eficaz más baja y la duración del tratamiento debe ser lo más breve posible.

Los pacientes deben ser vigilados de forma cuidadosa 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 sean conscientes de estos síntomas (véase la sección 4.5).

Sistema endocrino

Los opiáceos, como el hidroclicloruro de oxicodona, pueden influir en los ejes hipotalámico-pituitaria-suprarrenal o gonadal. Algunos cambios que se pueden observar incluyen un aumento en la prolactina sérica y disminuciones en el cortisol y la testosterona plasmáticos.

Los síntomas clínicos pueden manifestarse a partir de estos cambios hormonales.

Ormetone contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

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 Ormetone.

El alcohol puede aumentar los efectos farmacodinámicos de Ormetone, por lo que se debe evitar su uso concomitante.

En personas tratadas simultáneamente con oxicodona y anticoagulantes cumarínicos se han observado variaciones clínicamente relevantes del cociente internacional normalizado (CIN, 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 rutas metabólicas pueden ser inhibidas o inducidas por diversos medicamentos administrados conjuntamente o por elementos de la dieta. De acuerdo a esto puede ser necesario un ajuste de las dosis de Ormetone.

Los inhibidores del CYP3A4, tales como los antibióticos macrólidos (p. ej., claritromicina, eritromicina, telitromicina), los antifúngicos azólicos (p. ej., ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol), los inhibidores de la proteasa (p. ej., ritonavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir), la cimetidina y el zumo de pomelo pueden causar un descenso del aclaramiento de la oxicodona que podría redundar en un aumento de las concentraciones plasmáticas de oxicodona. Puede ser necesario reducir la dosis de Ormetone y reajustarla posteriormente.

Los inductores del CYP3A4, tales como la rifampicina, la carbamazepina, la fenitoína y el hipérico, pueden inducir el metabolismo de la oxicodona y provocar un aumento del aclaramiento del fármaco, dando como resultado un descenso de las concentraciones plasmáticas de oxicodona. Se aconseja utilizarlo con precaución y también puede ser necesario un ajuste adicional para alcanzar un nivel adecuado de control de los síntomas.

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

La administración concomitante de oxicodona con agentes de serotonina, como un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) o un inhibidor de la recaptación de norepinefrina (IRSN) puede causar toxicidad por serotonina. Los síntomas de la toxicidad de la serotonina pueden incluir cambios en el estado mental (por ejemplo, agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autonómica (por ejemplo, taquicardia, presión arterial lábil, hipertermia), anomalías neuromusculares (por ejemplo, hiperreflexia, incoordinación, rigidez) y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo, náuseas, vómitos, diarrea). La oxicodona debe utilizarse con precaución y puede ser necesario reducir la dosis en los 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 que se produzcan interacciones clínicamente relevantes entre el paracetamol, el ácido acetilsalicílico o la naltrexona y la combinación de oxicodona y naloxona en concentraciones terapéuticas es mínima.

Medicamentos sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados:

El uso concomitante de opiáceos con medicamentos sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto depresivo del SNC adicional. La dosis y la duración del uso concomitante deben limitarse (véase la sección 4.4).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos relativos al uso de oxicodona/naloxona en mujeres embarazadas ni 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 las mujeres a la naloxona tras el uso de oxicodona/naloxona en comprimidos de liberación prolongada es relativamente baja (ver sección 5.2). Tanto la oxicodona como la naloxona atraviesan la placenta. No se han realizado estudios en animales con la combinación de oxicodona y naloxona (ver sección 5.3). Los estudios realizados en animales a los que se administró oxicodona o naloxona por separado no han puesto de manifiesto efectos teratogénicos 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.

Ormetone solamente debe utilizarse en el embarazo si las ventajas superan los posibles riesgos para el feto o el recién nacido.

Lactancia

La oxycodona pasa a la leche materna. La proporción entre la concentración de oxycodona en la leche y en el plasma es de 3,4:1, por lo que cabe la posibilidad de que la oxycodona produzca efectos en el lactante. Se desconoce si la naloxona también pasa a la leche materna. Sin embargo, las concentraciones sistémicas de naloxona que se alcanzan tras el uso de oxycodona/naloxona en comprimidos de liberación prolongada son muy bajas (ver sección 5.2). No se puede excluir el riesgo en lactantes, sobre todo si la madre que da el pecho recibe dosis múltiples de Ormetone. Durante el tratamiento con Ormetone debe interrumpirse la lactancia.

Fertilidad

No se dispone de datos relativos a la fertilidad.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Ormetone sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Es especialmente probable que influya al inicio del tratamiento con Ormetone, tras el aumento de la dosis o un cambio de formulación y si Ormetone se administra conjuntamente con otros medicamentos depresores del SNC. Los pacientes estabilizados con una dosis específica no se verán limitados necesariamente. Por lo tanto, los pacientes deben consultar a su médico si se les permite conducir o utilizar máquinas.

Se debe advertir a los pacientes en tratamiento con Ormetone que presenten somnolencia y/o episodios de sueño repentino que no conduzcan ni lleven a cabo actividades en las que la afectación de su capacidad de permanecer alerta suponga un riesgo para sí mismos u otras personas (p. ej., por manejar máquinas) de sufrir lesiones graves o la muerte, hasta que se hayan resuelto dichos episodios recurrentes y la somnolencia (ver también las secciones 4.4 y 4.5).

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).

Dentro de cada intervalo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Reacciones adversas en el tratamiento del dolor

| <u>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</u> | <u>Frecuentes</u> | <u>Poco frecuentes</u> | <u>Raras</u> | <u>Frecuencia no conocida</u> |
|---|---|------------------------|--------------|-------------------------------|
| <u>Trastornos del sistema inmunológico</u> | | Hipersensibilidad | | |
| <u>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</u> | Disminución del apetito hasta pérdida del apetito | | | |

| | | | | |
|---|---|--|---------------------|--|
| <u>Trastornos psiquiátricos</u> | Insomnio | Pensamiento anómalo Ansiedad Confusión Depresión Nerviosismo Inquietud | | Euforia Alucinaciones Pesadillas |
| <u>Trastornos del sistema nervioso</u> | Mareos Cefalea Somnolencia | Convulsiones ¹ Trastorno de la atención Trastorno del habla Síncope Temblor | | Parestesia Sedación |
| <u>Trastornos oculares</u> | | Alteraciones visuales | | |
| <u>Trastornos del oído y del laberinto</u> | Vértigo | | | |
| <u>Trastornos cardiacos</u> | | Angina de pecho ² Palpitaciones | Taquicardia | |
| <u>Trastornos vasculares</u> | Sofocos | Descenso de la presión arterial Elevación de la presión arterial | | |
| <u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u> | | Disnea Rinorrea Tos | Bostezos | Depresión respiratoria |
| <u>Trastornos gastrointestinales</u> | Dolor abdominal Estreñimiento Diarrea Sequedad de boca Dispepsia Vómitos Náuseas Flatulencia | Distensión abdominal | Trastornos dentales | Eructos |
| <u>Trastornos hepatobiliares</u> | | Elevación de las enzimas hepáticas Cólico biliar | | |
| <u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u> | Prurito Reacciones cutáneas Hiperhidrosis | | | |
| <u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</u> | | Espasmos musculares Fasciculaciones Mialgia | | |
| <u>Trastornos renales y urinarios</u> | | Micción imperiosa | | Retención de orina |

| | | | | |
|---|-----------------------------------|---|-----------------|--------------------|
| <u>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</u> | | | | Disfunción eréctil |
| <u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</u> | Trastornos asténicos Cansancio | Dolor torácico Escalofríos Síndrome de abstinencia del fármaco Malestar general Dolor Edema periférico | | |
| <u>Exploraciones complementarias</u> | | Pérdida de peso | Aumento de peso | |
| <u>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</u> | | Lesiones por accidentes | | |

¹ particularmente en personas que presentan trastornos epilépticos o predisposición a las convulsiones

² particularmente en pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria

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

Debido a sus propiedades farmacológicas, el 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>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</u> | <u>Frecuentes</u> | <u>Poco frecuentes</u> | <u>Raras</u> | <u>Frecuencia no conocida</u> |
|--|---|--|---------------------|-------------------------------|
| <u>Infecciones e infestaciones</u> | | | Herpes simple | |
| <u>Trastornos del sistema inmunológico</u> | | | | Respuestas anafilácticas |
| <u>Trastornos del metabolismo</u> | | Deshidratación | Aumento del apetito | |
| <u>Trastornos psiquiátricos</u> | Alteración del estado de ánimo y cambios de personalidad Disminución de la actividad Hiperactividad psicomotora | Agitación Trastornos de la percepción (p. ej., desrealización) Disminución de la libido Dependencia farmacológica | | |

| | | | | |
|--|---------|---|-------------------------------|---|
| <u>Trastornos del sistema nervioso</u> | | Dificultad para concentrarse Migraña Disgeusia Hipertonía Contracciones musculares involuntarias Hipoestesia Coordinación anómala | | |
| <u>Trastornos del oído y del laberinto</u> | | Alteración de la audición | | |
| <u>Trastornos vasculares</u> | | Vasodilatación | | |
| <u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u> | | Disfonía | | |
| <u>Trastornos gastrointestinales</u> | Hipo | Disfagia Íleo Úlceras bucales Estomatitis | Melena Hemorragia gingival | |
| <u>Trastornos hepatobiliares</u> | | | | Colestasis |
| <u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u> | | Sequedad de la piel | Urticaria | |
| <u>Trastornos renales y urinarios</u> | Disuria | | | |
| <u>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</u> | | | | Amenorrea |
| <u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</u> | | Edema Sed Tolerancia al fármaco | | Síndrome de abstinencia a medicamentos neonatal |

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las 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

Síntomas de intoxicación

En función de los antecedentes del paciente, la sobredosis de Ormetone puede manifestarse por síntomas producidos por la oxicodona (agonista de los receptores opioides) o por la naloxona (antagonista de los receptores opioides).

Los síntomas de la sobredosis de oxicodona son, entre otros, miosis, depresión respiratoria, somnolencia que evoluciona a estupor, flacidez de la musculatura esquelética, 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 opiáceos (p. ej., de 0,4 a 2 mg de hidrocloreto de naloxona por vía intravenosa). Se debe repetir la administración cada 2 a 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 perfusión se adaptará a las dosis en bolo administradas previamente y a la respuesta del paciente. Se puede considerar la posibilidad de realizar un lavado gástrico.

Se utilizarán las medidas de apoyo (ventilación asistida, 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 arritmias. Si es necesario, se utilizará ventilación asistida. Debe mantenerse el metabolismo hidroelectrolítico.

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

Efectos farmacodinámicos

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

Eficacia clínica y seguridad

Sistema endocrino: Véase la sección 4.4.

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

Analgesia

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 hidrocloreuro de oxicodona/hidrocloreuro de naloxona tuvieron, en promedio, una deposición espontánea completa adicional (sin laxantes) en la última semana de tratamiento, en comparación con los pacientes que siguieron utilizando dosis similares de hidrocloreuro 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% frente al 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 hidrocloreuro de oxicodona/hidrocloreuro de naloxona desde 60 mg/30 mg hasta 80 mg/40 mg con hidrocloreuro de oxicodona en monoterapia en el mismo intervalo de dosis.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Hidrocloreuro 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 del 45%.

La oxicodona atraviesa la placenta y se puede detectar en la leche materna.

Biotransformación

La oxicodona se metaboliza en el intestino y en el hígado, convirtiéndose en noroxicodona, oximorfona y diversos conjugados glucurónidos. La noroxicodona, la oximorfona y la noroximorfona se producen a través del sistema del citocromo P450. La quinidina reduce la producción de oximorfona en humanos, sin afectar sensiblemente a la farmacodinámica 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.

Hidrocloreuro 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 también 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 hidrocloreto de oxicodona/hidrocloreto de naloxona (Ormetone)

Relaciones farmacocinéticas/farmacodinámicas

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

Todas las presentaciones de Ormetone son intercambiables.

Tras la administración de la dosis máxima de oxicodona/hidrocloreto de naloxona en comprimidos de liberación prolongada 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 marcador subrogado, porque su concentración en plasma es suficientemente alta para medirla.

En conjunto, la biodisponibilidad y la concentración plasmática máxima (C_{max}) de la oxicodona aumentaron un 16% y un 30%, respectivamente, tras un desayuno rico en grasas en comparación con la ingestión en ayunas. Se consideró que este hecho carece de relevancia clínica, por lo que los comprimidos de liberación prolongada de oxicodona/hidrocloreto de 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/hidrocloreto de naloxona en comprimidos de liberación prolongada.

Pacientes de edad avanzada

Oxicodona

Como media, el AUC_t de la oxicodona aumentó hasta el 118% (IC del 90%: 103, 135) en los pacientes de edad avanzada en comparación con voluntarios más jóvenes. Como media, la C_{max} de la oxicodona aumentó hasta el 114% (IC del 90%: 102, 127). Como media, la C_{min} de la oxicodona aumentó hasta el 128% (IC del 90%: 107, 152).

Naloxona

Como media, el AUC_t de la naloxona aumentó hasta el 182% (IC del 90%: 123, 270) en los pacientes de edad avanzada en comparación con voluntarios más jóvenes. Como media, la C_{max} de la naloxona aumentó hasta el 173% (IC del 90%: 107, 280). Como media, la C_{min} de la naloxona aumentó hasta el 317% (IC del 90%: 142, 708).

Naloxona-3-glucurónido

Como media, el AUC_t de la naloxona-3-glucurónido aumentó hasta el 128% (IC del 90%: 113, 147) en los pacientes de edad avanzada en comparación con voluntarios más jóvenes. Como media, la C_{max} de la naloxona-3-glucurónido aumentó hasta el 127% (IC del 90%: 112, 144). Como media, la C_{min} de la naloxona-3-glucurónido aumentó hasta el 125% (IC del 90%: 105, 148).

Pacientes con insuficiencia hepática

Oxicodona

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

Naloxona

Como media, el AUC_t de la naloxona aumentó hasta el 411% (IC del 90%: 152, 1.112), el 11.518% (IC del 90%: 4.259, 31.149) y el 10.666% (IC del 90%: 3.944, 28.847) en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con voluntarios sanos. Como media, la C_{max} de la naloxona aumentó hasta el 193% (IC del 90%: 115, 324), el 5.292% (IC del 90%: 3.148, 8.896) y el 5.252% (IC del 90%: 3.124, 8.830) en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con voluntarios sanos. No se calcularon la $t_{1/2Z}$ ni el correspondiente AUC_{INF} de la naloxona porque no se disponía de datos 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 hasta el 157% (IC del 90%: 89, 279), el 128% (IC del 90%: 72, 227) y el 125% (IC del 90%: 71, 222) en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con voluntarios sanos. Como media, la C_{max} de la naloxona-3-glucurónido aumentó hasta el 141% (IC del 90%: 100, 197) y el 118% (IC del 90%: 84, 166) y disminuyó hasta el 98% (IC del 90%: 70, 137) en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con voluntarios sanos. Como media, la $t_{1/2Z}$ de la naloxona-3-glucurónido aumentó hasta el 117% (IC del 90%: 72, 161), disminuyó hasta el 77% (IC del 90%: 32, 121) y disminuyó hasta el 94% (IC del 90%: 49, 139) en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con voluntarios sanos.

Pacientes con insuficiencia renal

Oxicodona

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

Naloxona

Como media, el AUC_t de la naloxona aumentó hasta el 2.850% (IC del 90%: 369, 22.042), el 3.910% (IC del 90%: 506, 30.243) y el 7.612% (IC del 90%: 984, 58.871) en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con voluntarios sanos. Como media, la C_{max} de la naloxona aumentó hasta el 1.076% (IC del 90%: 154, 7.502), el 858% (IC del 90%: 123, 5.981) y el 1.675% (IC del 90%: 240, 11.676) en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con voluntarios sanos. No se calcularon la $t_{1/2Z}$ ni el correspondiente AUC_{INF} de la naloxona porque no se disponía de datos 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 hasta el 220% (IC del 90%: 148, 327), el 370% (IC del 90%: 249, 550) y el 525% (IC del 90%: 354, 781) en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con voluntarios sanos. Como media, la C_{max} de la naloxona-3-glucurónido aumentó hasta el 148% (IC del 90%: 110, 197), el 202% (IC del 90%: 151, 271) y el 239% (IC del 90%: 179, 320) en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente, 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.

Uso indebido

Para no perjudicar las propiedades de liberación prolongada de los comprimidos, Ormetone no se debe 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 mal uso de Ormetone no tendrá el efecto pretendido. En ratas dependientes de oxicodona, la administración de hidrocloreto de oxicodona/hidrocloreto de naloxona por vía intravenosa en una razón de 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 relacionado con la dosis en las variaciones del desarrollo (aumento de la incidencia de 27 vértebras presacras, pares adicionales de costillas). Cuando se llevó a cabo una evaluación estadística de estos parámetros con camadas, solamente aumentó la incidencia de 27 vértebras presacras y únicamente en el grupo de 125 mg/kg, una dosis que produjo efectos farmacotóxicos graves en las hembras preñadas. En un estudio sobre el desarrollo prenatal y postnatal en ratas F1, las ratas tratadas con 6 mg/kg diarios presentaron un peso corporal menor que el de las ratas del grupo de control, con dosis que redujeron el peso materno y la ingesta de alimentos (la dosis sin efecto adverso observado [NOAEL] era de 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 toxicidad para la reproducción con naloxona administrada por vía oral se demostró que una dosis oral elevada de naloxona no fue teratogénica ni/o embriotóxica/fetotóxica y que no afectó al desarrollo perinatal ni postnatal.

En dosis muy elevadas (800 mg/kg diarios), la naloxona produjo un aumento en el número de crías muertas en el periodo inmediatamente posterior al parto; estas dosis produjeron una toxicidad materna significativa (p. ej., pérdida de peso, convulsiones) en ratas. Sin embargo, en las crías que sobrevivieron no se observaron efectos sobre el desarrollo ni sobre el comportamiento.

No se han realizados estudios de carcinogenicidad a largo plazo con la combinación 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 diarios. Los resultados indican que, en estas condiciones, la naloxona no es carcinogénica.

La oxycodona y la 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 oxycodona/hidrocloruro de naloxona en comprimidos de liberación prolongada suponga un riesgo mutágeno para los seres humanos en concentraciones terapéuticas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Celulosa microcristalina
Lactosa monohidrato
Copolímero de metacrilato de amonio
Povidona
Talco
Triacetina
Alcohol estearílico
Estearato de magnesio
Sílice coloidal anhidra

Recubrimiento del comprimido:

Hipromelosa
Macrogol
Talco
Dióxido de titanio (E171)
Azul brillante FCF (E133)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

9 meses para blísters de PVC/PVDC/PVC-Al
18 meses para botes de HDPE

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos de liberación prolongada están disponibles en blísters de PVC/PVDC/PVC-Al con lámina despegable, unidosis, perforados y a prueba de niños en envases de 10 , 20 , 28 , 30, 50, 56, 60 , 98 y 100 o botes de HDPE con tapón de rosca a prueba de niños en envases de 20, 28, 50 y 100.

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 de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Acino AG
Leopoldstraße 115
80804 München
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Febrero 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2020