

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Oxicodona/Naloxona G.L. Pharma 5mg/2,5mg comprimidos de liberación prolongada EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 5 mg de hidrocloreto de oxicodona, equivalentes a 4,5 mg de oxicodona y 2,5 mg de hidrocloreto de naloxona como 2,75 mg de hidrocloreto de naloxona dihidrato equivalentes a 2,25 mg de naloxona.

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 39,4 mg de lactosa (como monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberación prolongada

Comprimidos de color azul claro, redondos y biconvexos recubiertos con película, diámetro de 7,5 mm y grosor de 3,6 mm, marcados 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 opioides, al bloquear la acción de la oxicodona en los receptores opioides que se encuentran en el intestino.

Oxicodona/Naloxona G.L. Pharma está indicado en adultos.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

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

Analgesia

La eficacia analgésica de Oxicodona/Naloxona G.L. Pharma es equivalente a las formulaciones de hidrocloreto de oxicodona de liberación prolongada.

La dosis debe ajustarse a la intensidad del dolor y a la sensibilidad individual del paciente.

Adultos

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

Pacientes que ya han sido tratados con opioides pueden comenzar con dosis más altas de Oxicodona/Naloxona G.L. Pharma en función de su experiencia previa con opioides.

Oxicodona/Naloxona G.L. Pharma 5mg/2.5mg está indicado para la titulación de la dosis cuando se inicia la terapia con opioides y para ajustar la dosis de forma individual.

La dosis diaria máxima de Oxicodona/Naloxona G.L. Pharma es de 160 mg de hidroclicloruro de oxicodona y de 80 mg de hidroclicloruro de naloxona. La dosis diaria máxima se reserva a pacientes que previamente han sido mantenidos con una dosis estable de oxicodona/naloxona y que requieren un aumento de la dosis.

Para pacientes que requieran dosis mayores de Oxicodona/Naloxona G.L. Pharma, 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 dosis adicional de hidroclicloruro de oxicodona, puede verse modificado el efecto beneficioso de hidroclicloruro de naloxona sobre la función intestinal.

Algunos pacientes que reciben Oxicodona/Naloxona G.L. Pharma siguiendo una pauta habitual, pueden necesitar para los episodios de dolor irruptivo analgésicos de liberación inmediata como medicación de “rescate”. Oxicodona/Naloxona G.L. Pharma 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 necesidad de 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 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 G.L. Pharma 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.

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

La posología debe ajustarse a la intensidad del dolor o de los síntomas de SPI y a la sensibilidad individual 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. Oxicodona/Naloxona G.L. Pharma debe ser administrado con precaución a pacientes con insuficiencia hepática leve (ver sección 4.4). De manera similar, se requiere especial atención en pacientes con insuficiencia hepática leve si se considera la administración de una dosis mayor. Oxicodona/Naloxona G.L. Pharma 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 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. Oxicodona/Naloxona G.L. Pharma debe ser administrado con precaución a pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.4), y particularmente si se considera un aumento de la dosis.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Oxicodona/Naloxona G.L. Pharma en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Vía oral.

Oxicodona/Naloxona G.L. Pharma se administra 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. El comprimido de Oxicodona/Naloxona G.L. Pharma debe tragarse entero, sin dividirlo, romperlo ni masticarlo ni triturarlo.

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

Depresión respiratoria

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

Hay que tener precaución cuando se administra hidrocloreto de oxicodona/hidrocloreto de 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 corticosuprarrenal), psicosis tóxica, coledoclitiasis, hipertrofia de próstata, alcoholismo, delirium tremens (delirio tembloroso), 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, y pacientes que reciben inhibidores de la MAO.

Se aconseja precaución en pacientes con síndrome de piernas inquietas en tratamiento con hidrocloreto de oxicodona/hidrocloreto de naloxona, con síndrome adicional de apnea del sueño debido al riesgo añadido de depresión respiratoria. No hay datos acerca de este riesgo ya que los pacientes con síndrome de apnea del sueño fueron excluidos de los ensayos clínicos.

Insuficiencia renal o hepática

También debe tenerse precaución al administrar hidrocloreto de oxicodona/hidrocloreto de naloxona a pacientes con insuficiencia hepática o renal leve. En el caso de los pacientes con insuficiencia renal grave,

es particularmente necesaria vigilancia médica estricta.

Diarrea

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

Pacientes con tratamiento a largo plazo

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

Hidrocloreuro de oxicodona/hidrocloreuro de naloxona no es adecuado 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 hidrocloreuro de oxicodona/hidrocloreuro de 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 con hidrocloreuro de oxicodona/hidrocloreuro de naloxona, es aconsejable reducir la dosis diaria de manera progresiva para evitar el síndrome de abstinencia (ver sección 4.2).

Dependencia psicológica (adicción)

La siguiente información es solo aplicable en el tratamiento del dolor intenso.

Existe la posibilidad de experimentar dependencia psicológica (adicción) de los analgésicos opioides incluyendo hidrocloreuro de oxicodona/hidrocloreuro de naloxona. Hidrocloreuro de oxicodona/hidrocloreuro de naloxona debe utilizarse con especial cuidado en pacientes con antecedentes de abuso del alcohol o de drogas. El perfil del abuso de oxicodona sola es similar al de otros agonistas opioides potentes.

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 finalizar el tratamiento. Debido a posibles efectos aditivos, debe tenerse especial precaución cuando los pacientes estén tomando otros medicamentos sedantes en combinación con hidrocloreuro de oxicodona/hidrocloreuro de naloxona (ver secciones 4.5 y 4.7).

Alcohol

El uso concomitante de hidrocloreuro de oxicodona/hidrocloreuro de naloxona y alcohol puede aumentar las reacciones adversas de hidrocloreuro de oxicodona/hidrocloreuro de naloxona; se debe evitar el uso concomitante.

Cáncer

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

Cirugía

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

Precauciones para un uso adecuado

Para no alterar la característica de liberación prolongada de los comprimidos, deben tomarse enteros, sin dividirlos, sin romperlos, masticarlos ni triturarlos. Dividir, 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).

Abuso

Se desaconseja totalmente cualquier abuso de hidrocloreto de oxicodona/hidrocloreto de naloxona por drogadictos.

Si personas con dependencia de agonistas opioides (como la heroína, la morfina o la metadona) realizan un consumo abusivo de oxicodona/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).

Oxicodona/Naloxona G.L. Pharma 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 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.

Dopaje

El uso de hidrocloreto de oxicodona/hidrocloreto de naloxona puede dar resultados positivos en los controles de dopaje.

El uso de hidrocloreto de oxicodona/hidrocloreto de naloxona como dopante puede poner en peligro la salud.

Advertencias sobre excipientes

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

Población pediátrica

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

El alcohol puede aumentar los efectos farmacodinámicos de hidrocloreto de oxicodona/hidrocloreto de 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 (CIN, INR o valor de Quick) en ambos sentidos.

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 hidrocloreto de oxicodona/hidrocloreto de naloxona.

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 oxycodona que podría producir un aumento de las concentraciones de oxycodona en plasma. Puede ser necesario una reducción de la dosis de hidroclicloruro de oxycodona/hidroclicloruro de naloxona y por lo tanto una retitulación.

Inductores del CYP3A4, como la rifampicina, carbamazepina, fenitoína y la hierba de San Juan, pueden inducir el metabolismo de la oxycodona y provocar un aumento del aclaramiento del fármaco, dando como resultado un descenso de las concentraciones de oxycodona 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 oxycodona, lo cual puede producir un incremento de las concentraciones de oxycodona en plasma. La administración concomitante con inhibidores de CYP2D6 tuvo un efecto insignificante en la eliminación de oxycodona y tampoco tuvo influencia en los efectos farmacodinámicos de la oxycodona.

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos suficientes sobre la utilización de hidroclicloruro de oxycodona / hidroclicloruro de naloxona en mujeres embarazadas y durante el parto. Los escasos datos sobre el uso de oxycodona 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 naloxona. No obstante, la exposición sistémica de la mujer a naloxona tras el uso de este medicamento es relativamente baja (ver sección 5.2). Oxycodona y naloxona atraviesan la placenta. No se han realizado estudios sobre la combinación de oxycodona y naloxona en animales (ver sección 5.3). En los estudios realizados en animales a los que se administró oxycodona o naloxona por separado no han puesto de manifiesto efectos teratógenos ni embriotóxicos.

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

Hidroclicloruro de oxycodona/hidroclicloruro de naloxona sólo se utilizará en el embarazo si las ventajas superan los posibles riesgos para el feto o el recién nacido.

Lactancia

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

No se puede descartar el riesgo para el lactante, sobre todo si la madre recibe dosis múltiples oxycodona/naloxona. Se suspenderá la lactancia durante el tratamiento con este medicamento.

Fertilidad

No se dispone de datos referentes a fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Hidrocloruro de oxicodona/hidrocloruro de naloxona tiene una influencia moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Esto ocurre especialmente al inicio del tratamiento con hidrocloruro de oxicodona/hidrocloruro de naloxona, tras un aumento de la dosis o tras un cambio de formulación y si hidrocloruro de oxicodona/hidrocloruro de naloxona 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 con su médico si se les permite conducir o utilizar máquinas.

Se debe advertir a los pacientes en tratamiento con hidrocloruro de oxicodona/hidrocloruro de naloxona que presentan somnolencia, y/o episodios de sueño repentino que no conduzcan ni lleven a cabo actividades donde pueda verse afectada su capacidad de permanecer alerta pudiendo poner en riesgo y sufrir lesiones graves o muerte tanto a sí mismo como a otros (ej. operar con máquinas) hasta que se hayan resuelto dichos episodios recurrentes y la somnolencia (ver también 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).

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

Reacciones adversas en el tratamiento del dolor

Clasificación de órganos MedDRA	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>		Hipersensibilidad		
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Reducción o pérdida del apetito			
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Insomnio	Pensamiento anómalo Ansiedad Confusión Depresión Nerviosismo Inquietud		Euforia Alucinaciones Pesadillas
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Mareos Cefalea Somnolencia	Convulsiones ¹ Trastorno de la atención, Trastorno del habla, Síncope Temblor.		Parestesia Sedación
<i>Trastornos oculares</i>		Alteraciones visuales		
<i>Trastornos del oído y</i>	Vértigo			

Clasificación de órganos MedDRA	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
<i>del laberinto</i>				
<i>Trastornos cardíacos</i>		Angina de pecho ² Palpitaciones	Taquicardia	
<i>Trastornos vasculares</i>	Acaloramiento	Descenso de la presión arterial Aumento de la presión arterial		
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>		Disnea Rinorrea Tos	Bostezos	Depresión respiratoria
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Dolor abdominal Estreñimiento Diarrea Sequedad de boca Dispepsia, Vómitos, Náuseas, Flatulencia	Distensión abdominal	Trastornos dentales	Eructos
<i>Trastornos hepatobiliares</i>		Elevación de las enzimas hepáticas Cólico biliar		
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Prurito Reacción cutánea Hiperhidrosis			
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		Espasmos musculares Fasciculaciones Mialgias		
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		Micción imperiosa		Retención de orina
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>				Disfunción eréctil
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Astenia Fatiga	Dolor torácico Escalofríos Síndrome de abstinencia al fármaco Malestar Dolor Edema periférico		
<i>Exploraciones</i>		Pérdida de peso	Aumento de	

Clasificación de órganos MedDRA	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
<i>complementarias</i>			peso	
<i>Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i>		Lesiones por accidentes		

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

² sobre todo en pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria

Se conocen las siguientes reacciones adversas adicionales para el principio activo hidrocloreuro de oxycodona:

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

Clasificación de órganos MedDRA	Frecuentes	Poco frecuentes	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), Reducción de la libido Dependencia farmacológica		
Trastornos del sistema nervioso		Dificultad para concentrarse Migraña Disgeusia Hipertonía Contracciones musculares involuntarias Hipoestesia Coordinación anómala		
Trastornos del oído y del laberinto		Deterioro de la audición		
Trastornos		Vasodilatación		

Clasificación de órganos MedDRA	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
vasculares				
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disfonía		
Trastornos gastrointestinales	Hipo	Disfagia Íleo Úlcera bucal Estomatitis	Melena Hemorragia gingival	
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				Amenorrea
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Edema Sed Tolerancia al fármaco		

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

Síntomas de intoxicación

En función de los antecedentes del paciente, la sobredosis de Oxycodona/Naloxona G.L. Pharma puede ponerse de manifiesto bien por síntomas producidos por oxycodona (agonista del receptor de opioides) o por naloxona (antagonista del receptor de opioides).

Los síntomas de la sobredosis por oxycodona 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 oxycodona 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% (9mg/ml) o de dextrosa al 5% (50 mg/ml) (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

Oxycodona y 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, oxycodona actúa como agonista del receptor opioide y se une a los receptores opioides endógenos del SNC. Por el contrario, 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 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 naloxona sobre la oxycodona en el intestino, la naloxona reduce los trastornos de la función intestinal habituales del tratamiento con opioides.

Eficacia clínica y seguridad

Los opioides pueden afectar a los ejes hipotalámico-hipofisario-suprarrenal o gonadal. Entre los cambios observados hay 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 oxycodona, un opioide semisintético, son similares a los de los opioides 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 hidrocloreto de oxycodona/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 hidroclicloruro 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.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Hidroclicloruro de oxicodona

Absorción

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

Distribución

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

Biotransformación

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

Eliminación

Oxicodona y sus metabolitos se eliminan en la orina y las heces.

Hidroclicloruro de naloxona

Absorción

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

Distribución

Naloxona atraviesa la placenta. No se sabe si 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

Relación farmacocinética/farmacodinámica

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

Tras la administración de la dosis máxima de hidroclicloruro de oxicodona/ hidroclicloruro de 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 hidrocloreuro de oxicodona/hidrocloreuro 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 hidrocloreuro de oxicodona/ hidrocloreuro de naloxona.

Pacientes de edad avanzada

Oxicodona:

Como media, el AUC_{τ} de 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 oxicodona aumentó un 114% (IC 90%: 102, 127). Como media, la $C_{m\acute{i}n}$ de oxicodona aumentó un 128% (IC 90%: 107, 152).

Naloxona:

Como media, el AUC_{τ} de 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 naloxona aumentó un 173% (IC 90%: 107, 280). Como media, la $C_{m\acute{i}n}$ de naloxona aumentó un 317% (IC 90%: 142, 708).

Naloxona-3-glucurónido:

Como media, el AUC_{τ} de 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 naloxona-3-glucurónido aumentó un 127% (IC 90%: 112, 144). Como media, la $C_{m\acute{i}n}$ de naloxona-3-glucurónido aumentó un 125% (IC 90%: 105, 148).

Pacientes con insuficiencia hepática

Oxicodona:

Como media, el AUC_{INF} de 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 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 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_{τ} de 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 $C_{m\acute{a}x}$ de 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 naloxona debido a que los datos disponibles no eran suficientes. Por ello, las comparaciones de la biodisponibilidad de naloxona se basaron en los valores del AUC_{τ} .

Naloxona-3-glucurónido:

Como media, el AUC_{INF} de 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 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 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 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 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 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 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 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 naloxona porque los datos no eran suficientes. Por ello, las comparaciones de la biodisponibilidad de 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 naloxona en personas sanas.

Naloxona-3-glucurónido:

Como media, el AUC_{INF} de 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 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 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, Este medicamento no se puede romper, triturar ni masticar, porque ello provoca una rápida liberación de los principios activos. Además la velocidad de eliminación de naloxona es más lenta cuando se administra por vía intranasal. Ambas propiedades significan que el abuso de hidrocóloro de oxicodona/hidrocóloro de naloxona no tendrá el efecto pretendido. En ratas dependientes de oxicodona, la administración de hidrocóloro de oxicodona/ hidrocóloro 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 oxycodona y naloxona para la reproducción.

En los estudios realizados con los componentes individuales se demostró que oxycodona 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 oxycodona/naloxona ni con oxycodona sola. En cuanto a 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.

Oxycodona 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 Oxycodona/Naloxona G.L. Pharma suponga un riesgo mutágeno para los seres humanos en las concentraciones terapéuticas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Acetato de polivinilo
Povidona K 30
Laurilsulfato de sodio
Sílice
Celulosa microcristalina
Lactosa monohidrato
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio

Recubrimiento del comprimido:

Alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado
Macrogol 3350

Dióxido de titanio (E171)
Talco
Laca de aluminio FCF azul brillante (E133)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

18 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísteres a prueba de niños, de lámina de policloruro de vinilo (PVC)/PVdC/aluminio.

7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 comprimidos de liberación prolongada.

Puede que no todos los tamaños de envases estén comercializados.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

G.L. PHARMA GMBH
Schlossplatz, 1
8502 Lannach. Steiermark
Austria

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Noviembre 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2017