

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Oxicodona/Naloxona Stada 5 mg/2,5 mg comprimidos de liberación prolongada EFG  
Oxicodona/Naloxona Stada 10 mg/5 mg comprimidos de liberación prolongada EFG  
Oxicodona/Naloxona Stada 20 mg/10 mg comprimidos de liberación prolongada EFG  
Oxicodona/Naloxona Stada 30 mg/15 mg comprimidos de liberación prolongada EFG  
Oxicodona/Naloxona Stada 40 mg/20 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

#### *Oxicodona/Naloxona Stada 5 mg/2,5 mg*

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 5 mg de hidrocloruro de oxicodona (equivalentes a 4,5 mg de oxicodona) y 2,5 mg de hidrocloruro de naloxona (como 2,74 mg de hidrocloruro de naloxona dihidrato que equivalen a 2,25 mg de naloxona).

#### *Oxicodona/Naloxona Stada 10 mg/5 mg*

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 10 mg de hidrocloruro de oxicodona (equivalentes a 9 mg de oxicodona) y 5 mg de hidrocloruro de naloxona (como 5,45 mg de hidrocloruro de naloxona dihidrato que equivalen a 4,5 mg de naloxona).

#### *Oxicodona/Naloxona Stada 20 mg/10 mg*

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 20 mg de hidrocloruro de oxicodona (equivalentes a 18 mg de oxicodona) y 10 mg de hidrocloruro de naloxona (como 10.9 mg de hidrocloruro de naloxona dihidrato que equivalen a 9 mg de naloxona).

#### *Oxicodona/Naloxona Stada 30 mg/15 mg*

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 30 mg de hidrocloruro de oxicodona (equivalentes a 27 mg de oxicodona) y 15 mg de hidrocloruro de naloxona (como 16.35 mg de hidrocloruro de naloxona dihidrato que equivalen a 13.5 mg de naloxona).

#### *Oxicodona/Naloxona Stada 40 mg/20 mg*

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 40 mg de hidrocloruro de oxicodona (equivalentes a 36 mg de oxicodona) y 20 mg de hidrocloruro de naloxona (como 21.8 mg de hidrocloruro de naloxona dihidrato que equivalen a 18 mg de naloxona).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberación prolongada.

#### *Oxicodona/Naloxona Stada 5 mg/2,5 mg*

Comprimidos de liberación prolongada, biconvexos, redondos, de color blanco con un diámetro de 4.7 mm y una altura de 2.9 – 3.9 mm.

#### *Oxicodona/Naloxona Stada 10 mg/5 mg*

Comprimidos de liberación prolongada, biconvexos, oblongos, de color rosa, con ranura en ambos lados y de 10.2 mm de largo, 4.7 mm de ancho y 3.0 – 4.0 mm de alto.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

#### *Oxicodona/Naloxona Stada 20 mg/10 mg*

Comprimidos de liberación prolongada, biconvexos, oblongos, de color blanco, con ranura en ambos lados y de 11.2 mm de largo, 5.2 mm de ancho y 3.3 – 4.3 mm de alto.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

*Oxicodona/Naloxona Stada 30 mg/15 mg*

Comprimidos de liberación prolongada, biconvexos, oblongos, de color amarillo, con ranura en ambos lados y de 12.2 mm de largo, 5.7 mm de ancho y 3.3 – 4.3 mm de alto.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

*Oxicodona/Naloxona Stada 40 mg/20 mg*

Comprimidos de liberación prolongada, biconvexos, oblongos, de color rosa, con ranura en ambos lados y de 14.2 mm de largo, 6.7 mm de ancho y 3.6 – 4.6 mm de alto.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1. Indicaciones terapéuticas

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

Para tratamiento sintomático de segunda línea de los pacientes con síndrome idiopático de piernas inquietas grave a muy grave tras fracaso con terapia dopaminérgica.

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 está indicado en adultos.

### 4.2. Posología y forma de administración

#### Posología

##### **Analgesia**

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

La dosis se debe ajustar a la intensidad del dolor y a la sensibilidad individual del paciente. Salvo que se prescriba de otro modo, este medicamento se debe administrar de la forma siguiente:

#### Adultos

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

Oxicodona/naloxona 5 mg/2,5 mg se propone para 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 en función de su experiencia previa con opioides.

La dosis diaria máxima de oxicodona/naloxona es de 160 mg de hidrocloruro de oxicodona y de 80 mg de hidrocloruro 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 de oxicodona/naloxona, se tendrá en cuenta la posibilidad de administrar hidrocloruro de oxicodona de liberación prolongada de forma adicional, en los mismos intervalos de tiempo, teniendo en cuenta que la dosis diaria máxima de hidrocloruro de oxicodona de liberación prolongada es de 400 mg. Si se administra de forma adicional hidrocloruro de oxicodona, se puede ver modificado el efecto beneficioso de hidrocloruro de naloxona sobre la función intestinal.

Si se suspende el tratamiento con estos comprimidos y se empieza a recibir otro opioide, se puede producir un empeoramiento de la función intestinal.

Algunos pacientes que reciben comprimidos de liberación prolongada siguiendo una pauta habitual, pueden necesitar para el dolor irruptivo analgésicos de liberación inmediata como medicación de “rescate”. Oxicodona/naloxona 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 hidrocloruro 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, de 10 mg/5 mg de hidrocloruro de oxicodona/hidrocloruro 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 dosificación de acuerdo con 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 hidrocloruro de oxicodona/hidrocloruro de naloxona suelen ser suficientes, pero pueden ser necesarias dosis superiores.

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

### **Síndrome de piernas inquietas**

Oxicodona/naloxona está indicado para pacientes que sufren de Síndrome de Piernas Inquietas (SPI) durante al menos 6 meses. Los síntomas del SPI se deben presentar todos los días y durante el día ( $\geq 4$  días / semana). Oxicodona/naloxona se debe utilizar tras fracaso anterior con terapia dopaminérgica. El fracaso del tratamiento dopaminérgico se define como una respuesta inicial inadecuada, como una respuesta que se ha vuelto inadecuada con el tiempo, o como la aparición de un empeoramiento paradójico o tolerancia inaceptable a pesar del uso de dosis adecuadas. El tratamiento previo con al menos un medicamento dopaminérgico debe haber durado en general como poco 4 semanas. Un período más corto podría ser aceptable en el caso de tolerancia inaceptable con la terapia dopaminérgica.

La dosis debe ajustarse a la sensibilidad individual del paciente.

El tratamiento con oxicodona/naloxona en pacientes con Síndrome de Piernas Inquietas se debe realizar bajo supervisión por un médico con experiencia en el manejo del Síndrome de Piernas Inquietas.

Salvo que se prescriba de otro modo, oxicodona/naloxona debe administrarse de la forma siguiente:

#### Adultos

La dosis inicial habitual es de 5 mg/2,5 mg de hidrocloruro de oxicodona/hidrocloruro de naloxona cada 12 horas.

Se recomienda una titulación base de una semana en caso de que se requieran dosis más altas. En el estudio pivotal la dosis diaria media fue de 20 mg/10 mg de hidrocloruro de oxicodona/hidrocloruro de naloxona. Algunos pacientes pueden beneficiarse de dosis diarias más elevadas de hasta un máximo de 60 mg/30 mg de hidrocloruro de oxicodona/hidrocloruro de naloxona.

Oxicodona/naloxona se administra dos veces al día a la dosis determinada de acuerdo con 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 su situación, pueden beneficiarse de una administración asimétrica, adaptada a cada paciente de forma individual. En general se debe elegir la dosis eficaz más baja.

Para dosis no administrables con alguna de estas presentaciones, están disponibles otras presentaciones de este medicamento.

#### **Analgesia/ Síndrome de piernas inquietas**

##### Pacientes de edad avanzada

La posología se debe ajustar 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. Oxicodona/naloxona debe ser administrado con precaución a pacientes con insuficiencia hepática leve (ver sección 4.4). Oxicodona/naloxona 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 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 oxicodona/naloxona en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

## 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.

*Oxicodona/naloxona 5 mg/ 2,5 mg*

El comprimido se debe tragar entero, con líquido suficiente, y no se debe dividir, romper, masticar ni triturar.

*Oxicodona/naloxona 10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg, 30 mg/15 mg y 40 mg/20 mg*

El comprimido se puede dividir en dosis iguales. El comprimido se debe tragar con líquido suficiente y no se debe romper, masticar ni triturar.

## Duración del tratamiento

Estos comprimidos no se deben administrar durante más tiempo que el estrictamente necesario. Si fuera necesario un tratamiento analgésico 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).

## **Síndrome de piernas inquietas**

Por lo menos cada tres meses durante la terapia con oxicodona/naloxona los pacientes deben ser evaluados clínicamente. Solo se debe continuar el tratamiento si oxicodona/naloxona se considera eficaz y el beneficio supera los efectos adversos y daños potenciales en cada paciente de forma individual. Se debe considerar antes de continuar más de 1 año con el tratamiento de SPI la aprobación de un régimen de reducción gradual de oxicodona/naloxona durante un período de aproximadamente una semana para establecer si la continuación del tratamiento con oxicodona/naloxona está indicada.

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).

## **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 moderada a grave

Adicionalmente para síndrome de piernas inquietas

- Historia de abuso de opioides

## **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 administran estos comprimidos a pacientes de edad avanzada o débiles, pacientes con fleo 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 suprarrenal), psicosis tóxica, coletiásis, hipertrofia de próstata, alcoholismo, delirium tremens, pancreatitis, hipotensión, hipertensión, enfermedades cardiovasculares preexistentes, traumatismo craneoencefálico (por el riesgo de aumento de la presión intracranal), 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 hidrocloruro 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).

Se aconseja precaución en pacientes con síndrome de piernas inquietas en tratamiento con estos comprimidos 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 hepática o renal

También debe tenerse precaución al administrar estos comprimidos 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.

#### Diarrea

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

#### Tratamientos prolongados

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 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 analgésico deseado. La administración crónica de estos comprimidos 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).

#### Dependencia psicológica (adicción)

Existe la posibilidad de experimentar dependencia psicológica (adicción) de los analgésicos opioides incluyendo oxicodona/naloxona. Estos comprimidos deben 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.

#### Uso incorrecto de oxicodona/naloxona

*Oxicodona/naloxona 5 mg/2,5 mg*

Para no alterar la característica de liberación prolongada, los comprimidos deben tomarse enteros, sin dividirlos, 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).

#### *Oxicodona/naloxona 10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg, 30 mg/15 mg y 40 mg/20 mg*

Para no alterar la característica de liberación prolongada, los comprimidos no se deben romper, masticar ni triturar. 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).

#### Somnolencia

Los pacientes que han experimentado somnolencia y/o un episodio de sueño repentino deben abstenerse de conducir o utilizar máquinas. Además, debería considerarse una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento. Debe tenerse especial precaución en los pacientes que toman otros medicamentos sedantes en combinación con oxicodona/naloxona debido al posible efecto aditivo (ver secciones 4.5 y 4.7).

#### Alcohol

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

#### Población pediátrica

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

#### Cáncer

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 estos comprimidos en esta población.

#### Cirugía

No se recomienda administrar estos comprimidos en el preoperatorio ni en las 12 a 24 horas siguientes a la cirugía. El momento exacto de inicio del tratamiento con estos comprimidos 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.

#### Abuso

Se desaconseja totalmente cualquier abuso de estos comprimidos por drogadictos.

Si personas con dependencia de agonistas opioides (como la heroína, la morfina o la metadona) realizan mal uso de estos comprimidos 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).

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.

#### Efectos endocrinos

Los opioides, como la oxicodona, pueden influir en los ejes hipotálamo-hipófisis-suprarrenal o en los ejes gonadales. Algunos cambios que se pueden observar incluyen un aumento de la prolactina sérica y una

disminución del cortisol y la testosterona plasmáticos. Los síntomas clínicos pueden manifestarse a partir de estos cambios hormonales.

#### Trastornos hepatobiliares

Oxicodona puede causar disfunción y espasmos del esfínter de Oddi, y en consecuencia aumentar el riesgo de síntomas del tracto biliar y pancreatitis. Por lo tanto, oxicodona/naloxona debe administrarse con precaución en pacientes con pancreatitis y enfermedades del tracto biliar.

#### Dopaje

El uso de oxicodona/naloxona puede dar resultados positivos en los controles de dopaje. El uso de oxicodona/naloxona como dopante puede poner en peligro la salud.

#### Advertencias sobre excipientes

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

### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

El uso concomitante de opioides con medicamentos sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto aditivo depresor del SNC. La dosis y la duración del uso concomitante deben ser limitadas (ver sección 4.4).

Los fármacos que deprimen el SNC incluyen, aunque no se limitan a: otros opioides, ansiolíticos, hipnóticos y sedantes (incluidas benzodiacepinas), antidepresivos, antipsicóticos, antihistamínicos y antieméticos.

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 serotonina y norepinefrina (IRSN) puede causar toxicidad de la serotonina. Los síntomas de toxicidad por serotonina pueden incluir cambios en el estado mental (p. ej., agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autónoma (p. ej., taquicardia, presión arterial lúbil, hipertermia), anomalías neuromusculares (p. ej., hiperreflexia, falta de coordinación, rigidez) y/o síntomas gastrointestinales (p. ej., náuseas, vómitos, diarrea). Oxicodona debe utilizarse con precaución y es posible que deba reducirse la dosis en los pacientes que usen estos medicamentos.

La administración concomitante de oxicodona con anticolinérgicos o con medicamentos con actividad anticolinérgica (p. ej., antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos, antipsicóticos, relajantes musculares, medicamentos contra el Parkinson) puede provocar un aumento de efectos adversos anticolinérgicos.

El alcohol puede aumentar los efectos farmacodinámicos de oxicodona/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 con esto puede ser necesario un ajuste de las dosis de oxicodona/naloxona.

Inhibidores del CYP3A4, tales como los antibióticos macrólidos (por ejemplo claritromicina, eritromicina, telitromicina), agentes antifúngicos azoles (por ejemplo ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol), inhibidores de la proteasa (por ejemplo 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 estos comprimidos 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 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 del dolor.

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.

Los estudios sobre metabolismo in vitro indican que no cabe esperar que se produzcan interacciones clínicamente relevantes entre oxicodona y naloxona. La probabilidad de interacciones clínicamente relevantes entre paracetamol, ácido acetilsalicílico o 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 naloxona. No obstante, la exposición sistémica de la mujer a naloxona tras el uso de estos comprimidos es relativamente baja (ver sección 5.2).

Oxicodona y 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, oxicodona puede causar depresión respiratoria en el recién nacido.

Estos comprimidos sólo se utilizarán en el embarazo si las ventajas superan los posibles riesgos para el feto o el recién nacido.

##### Lactancia

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 naloxona pasa a la leche materna. Sin embargo, las concentraciones sistémicas de naloxona que se alcanzan tras el uso de oxicodona/naloxona 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 estos comprimidos.

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**

La influencia de oxicodona/naloxona sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Los analgésicos opioides pueden disminuir la capacidad mental y/o física necesaria para realizar tareas potencialmente peligrosas (por ejemplo conducir un coche o utilizar máquinas), especialmente al inicio del tratamiento, tras un aumento de la dosis, tras un cambio de formulación y/o al administrarlo 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 que no conduzcan ni utilicen máquinas si sienten somnolencia, episodios de sueño repentino, mareo o alteraciones visuales mientras toman oxicodona/naloxona, o hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada (ver también secciones 4.4 y 4.5).

## **4.8. Reacciones adversas**

Las reacciones adversas se presentan a continuación en dos secciones: tratamiento del dolor y sustancia activa hidrocloruro de oxicodona y tratamiento del síndrome de piernas inquietas.

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 del tratamiento del dolor

#### *Trastornos del sistema inmunológico*

Poco frecuentes: Hipersensibilidad

#### *Trastornos del metabolismo y de la nutrición*

Frecuentes: Reducción o pérdida del apetito

#### *Trastornos psiquiátricos*

Frecuentes: Insomnio  
Poco frecuentes: Inquietud, pensamiento anómalo, ansiedad, estado confusional, depresión, reducción de la libido, nerviosismo  
Raros: Dependencia farmacológica  
Frecuencia no conocida: Euforia, alucinaciones, pesadillas, agresión

#### *Trastornos del sistema nervioso*

Frecuentes: Mareos, cefalea, somnolencia

|                         |   |
|-------------------------|---|
| Poco frecuentes:        | Convulsiones (particularmente en personas que presentan trastornos epilépticos o predisposición a las convulsiones ), trastorno de la atención, disgeusia, trastorno del habla, sícope, temblor, letargia |
| Frecuencia no conocida: | Parestesia, sedación  |

#### ***Trastornos oculares***

|                  |                       |
|------------------|-----------------------|
| Poco frecuentes: | Alteraciones visuales |
|------------------|-----------------------|

#### ***Trastornos del oído y del laberinto***

|             |         |
|-------------|---------|
| Frecuentes: | Vértigo |
|-------------|---------|

#### ***Trastornos cardíacos***

|                  |   |
|------------------|---|
| Poco frecuentes: | Angina de pecho sobre todo en pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria, palpitaciones |
| Raras:           | Taquicardia   |

#### ***Trastornos vasculares***

|                  |   |
|------------------|---|
| Frecuentes:      | Acaloramiento   |
| Poco frecuentes: | Descenso de la presión arterial, aumento de la presión arterial |

#### ***Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos***

|                         |                        |
|-------------------------|------------------------|
| Poco frecuentes:        | Disnea, ronquera, tos  |
| Raras:                  | Bostezos               |
| Frecuencia no conocida: | Depresión respiratoria |

#### ***Trastornos gastrointestinales***

|                         |   |
|-------------------------|---|
| Frecuentes:             | Dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, sequedad de boca, dispepsia, vómitos, náuseas, flatulencia |
| Poco frecuentes:        | Distensión abdominal  |
| Raras:                  | Trastornos dentales   |
| Frecuencia no conocida: | Eructos   |

#### ***Trastornos hepatobiliares***

|                  |   |
|------------------|---|
| Poco frecuentes: | Elevación de las enzimas hepáticas, cólico biliar |
|------------------|---|

#### ***Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo***

|             |  |
|-------------|--|
| Frecuentes: | Prurito, reacción cutánea, hiperhidrosis |
|-------------|--|

#### ***Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo***

|                  |  |
|------------------|--|
| Poco frecuentes: | Espasmos musculares, fasciculaciones, mialgias |
|------------------|--|

#### ***Trastornos renales y urinarios***

|                         |                    |
|-------------------------|--------------------|
| Poco frecuentes:        | Micción imperiosa  |
| Frecuencia no conocida: | Retención de orina |

#### ***Trastornos del aparato reproductor y de la mama***

|                         |                    |
|-------------------------|--------------------|
| Frecuencia no conocida: | Disfunción eréctil |
|-------------------------|--------------------|

#### ***Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración***

|                  |   |
|------------------|---|
| Frecuentes:      | Astenia, fatiga   |
| Poco frecuentes: | Síndrome de abstinencia al fármaco, dolor torácico, escalofríos, malestar, dolor, edema periférico, sed |

#### ***Exploraciones complementarias***

|                  |                 |
|------------------|-----------------|
| Poco frecuentes: | Pérdida de peso |
| Raras:           | Aumento de peso |

## ***Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos***

Poco frecuentes: Lesiones por accidentes

### **Se conocen las siguientes reacciones adversas adicionales para el principio activo hidrocloruro de oxicodona**

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

#### ***Infecciones e infestaciones***

Raras: Herpes simple

#### ***Trastornos del sistema inmunológico***

Frecuencia no conocida: Respuestas anafilácticas

#### ***Trastornos del metabolismo y de la nutrición***

Poco frecuentes: Deshidratación  
Raras: Aumento del apetito

#### ***Trastornos psiquiátricos***

Frecuentes: Alteración del estado de ánimo y cambio de personalidad, disminución de la actividad, hiperactividad psicomotora  
Poco frecuentes: Agitación, trastornos de la percepción (p.ej., desrealización)

#### ***Trastornos del sistema nervioso***

Poco frecuentes: Dificultad para concentrarse, migraña, hipertensión, contracciones musculares involuntarias, hipoestesia, coordinación anómala  
Frecuencia no conocida: Hiperalgesia

#### ***Trastornos del oído y del laberinto***

Poco frecuentes: Deterioro de la audición

#### ***Trastornos vasculares***

Poco frecuentes: Vasodilatación

#### ***Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos***

Poco frecuentes: Disfonía

#### ***Trastornos gastrointestinales***

Frecuentes: Hipo  
Poco frecuentes: Disfagia, íleo, úlcera bucal, estomatitis  
Raras: Melena, hemorragia gingival  
Frecuencia no conocida: Caries dental

#### ***Trastornos hepatobiliares***

Frecuencia no conocida: Colestasis

#### ***Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo***

Poco frecuentes: Sequedad de la piel  
Raras: Urticaria

#### ***Trastornos renales y urinarios***

Frecuentes: Disuria

### ***Trastornos del aparato reproductor y de la mama***

Poco frecuentes: Hipogonadismo  
Frecuencia no conocida: Amenorrea

### ***Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración***

Poco frecuentes: Edema, tolerancia al fármaco  
Frecuencia no conocida: Síndrome de retirada neonatal

### **Reacciones adversas en el tratamiento del síndrome de piernas inquietas**

La siguiente lista refleja las reacciones adversas al medicamento observados en un ensayo con oxicodona/naloxona, de 12 semanas de duración, aleatorizado, controlado con placebo, con un total de 150 pacientes tratados con oxicodona/naloxona y 154 pacientes en el grupo placebo, con dosis diarias de entre 10 mg/5 mg y 80 mg/40 mg de hidrocloruro de oxicodona/hidrocloruro de naloxona. Las reacciones adversas asociadas con estos comprimidos en dolor y no observadas en la población de estudio con SPI se añadieron con una frecuencia no conocida.

### ***Trastornos del sistema inmunológico***

Frecuencia no conocida: Hipersensibilidad

### ***Trastornos del metabolismo y de la nutrición***

Frecuentes: Reducción o pérdida del apetito

### ***Trastornos psiquiátricos***

Frecuentes: Insomnio, depresión  
Poco frecuentes: Reducción de la libido, ataques de sueño  
Frecuencia no conocida: Pensamiento anómalo, ansiedad, estado confusional, nerviosismo, inquietud, euforia, alucinaciones, pesadillas, dependencia farmacológica, agresión

### ***Trastornos del sistema nervioso***

Muy frecuentes: Cefalea, somnolencia  
Frecuentes: Mareos, trastorno de la atención, temblor, parestesia  
Poco frecuentes: Disgeusia  
Frecuencia no conocida: Convulsiones (particularmente en personas que presentan trastornos epilépticos o predisposición a las convulsiones), sedación, trastorno del habla, síncope, letargia

### ***Trastornos oculares***

Frecuentes: Alteraciones visuales

### ***Trastornos del oído y del laberinto***

Frecuentes: Vértigo

### ***Trastornos cardíacos***

Frecuencia no conocida: Angina de pecho, sobre todo en pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria, palpitaciones, taquicardia

### ***Trastornos vasculares***

Frecuentes: Acaloramiento, descenso de la presión arterial, aumento de la presión arterial

### ***Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos***

Poco frecuentes: Disnea  
Frecuencia no conocida: Tos, rinorrea, depresión respiratoria, bostezos

***Trastornos gastrointestinales***

|                         |  |
|-------------------------|--|
| Muy frecuentes:         | Estreñimiento, náuseas   |
| Frecuentes:             | Dolor abdominal, sequedad de boca, vómitos                             |
| Poco frecuentes:        | Flatulencia  |
| Frecuencia no conocida: | Distensión abdominal, diarrea, dispepsia, eructos, trastornos dentales |

***Trastornos hepatobiliares***

|                         |   |
|-------------------------|---|
| Frecuentes:             | Elevación de las enzimas hepáticas (incremento de alanina aminotransferasa, incremento de gamma glutamil transferasa) |
| Frecuencia no conocida: | Cólico biliar   |

***Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo***

|                 |                           |
|-----------------|---------------------------|
| Muy frecuentes: | Hiperhidrosis             |
| Frecuentes:     | Prurito, reacción cutánea |

***Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo***

|                         |  |
|-------------------------|--|
| Frecuencia no conocida: | Espasmos musculares, fasciculaciones, mialgias |
|-------------------------|--|

***Trastornos renales y urinarios***

|                         |                                       |
|-------------------------|---------------------------------------|
| Frecuencia no conocida: | Micción imperiosa, retención de orina |
|-------------------------|---------------------------------------|

***Trastornos del aparato reproductor y de la mama***

|                  |                    |
|------------------|--------------------|
| Poco frecuentes: | Disfunción eréctil |
|------------------|--------------------|

***Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración***

|                         |  |
|-------------------------|--|
| Muy frecuentes:         | Fatiga   |
| Frecuentes:             | Dolor torácico, escalofríos, sed, dolor              |
| Poco frecuentes:        | Síndrome de abstinencia al fármaco, edema periférico |
| Frecuencia no conocida: | Malestar, astenia                                    |

***Exploraciones complementarias***

|                         |                                  |
|-------------------------|----------------------------------|
| Frecuencia no conocida: | Pérdida de peso, aumento de peso |
|-------------------------|----------------------------------|

***Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos***

|                  |                         |
|------------------|-------------------------|
| Poco frecuentes: | Lesiones por accidentes |
|------------------|-------------------------|

**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: <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 oxicodona (agonista del receptor de opioides) o por 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 (por ejemplo, hidrocloruro de naloxona 0,4-2 mg 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 hidrocloruro de naloxona en 500 ml de cloruro sódico al 0,9% o de dextrosa al 5% (0,004 mg/ml de naloxona). 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 sostén (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

Oxicodona y naloxona tienen afinidad por los receptores opioides kappa, mu y delta del encéfalo, la médula espinal y órganos periféricos (por ejemplo, el intestino). En estos receptores, oxicodona actúa como agonista del receptor opioide y afecta al alivio del dolor uniéndose 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 oxicodona en el intestino, la naloxona reduce los trastornos de la función intestinal habituales del tratamiento con opioides.

#### Eficacia clínica y seguridad

Para los efectos de los opioides sobre el sistema endocrino, ver sección 4.4.

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 en el sistema inmunitario de la oxicodona, 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

hidrocloruro de oxicodona /hidrocloruro 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 hidrocloruro 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 hidrocloruro de oxicodona /hidrocloruro de naloxona desde 60 mg/30 mg hasta 80 mg/40 mg con hidrocloruro de oxicodona en monoterapia y con el mismo intervalo de dosis.

### **Síndrome de piernas inquietas**

En un estudio de eficacia doble ciego y de 12 semanas de duración, 150 pacientes con síndrome idiopático de piernas inquietas grave a muy grave fueron tratados aleatoriamente con hidrocloruro de oxicodona/ hidrocloruro de naloxona. El síndrome grave se define como una puntuación en la escala IRLS entre 21 y 30 y muy grave como una puntuación entre 31 y 40. Los pacientes mostraron una mejoría clínicamente relevante y estadísticamente significativa en la puntuación media del IRLS frente a placebo durante el período de tratamiento, con una disminución en la puntuación media del IRLS de 5,9 puntos en comparación con placebo en la semana 12 (suponiendo para los pacientes que abandonaron el estudio un efecto similar al de los que finalizaron con placebo, lo que representa un enfoque muy conservador). El inicio de la eficacia se demostró ya en la primera semana después de comenzar el tratamiento. Se muestran resultados similares en la mejora de la intensidad de los síntomas del SPI (según lo medido por la ratio de la escala de RLS-6), en la calidad de vida medida por el cuestionario QoL-RLS, en la calidad del sueño (medido por la escala MOS del sueño), y en la proporción de puntuaciones IRLS remitidas. No se registró ningún caso confirmado de empeoramiento paradójico durante el estudio.

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

### Hidrocloruro 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.

### Hidrocloruro 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 $\beta$ -naloxol y su glucurónido.

### Combinación de hidrocloruro de oxicodona y hidrocloruro de naloxona (oxicodona/naloxona)

#### *Relación farmacocinética/farmacodinámica*

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

Todas las presentaciones de oxicodona/naloxona son intercambiables.

Tras la administración de la dosis máxima de hidrocloruro de oxicodona/hidrocloruro 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 ( $C_{\text{máx}}$ ) 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 hidrocloruro de oxicodona/hidrocloruro 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 hidrocloruro de oxicodona/hidrocloruro de naloxona.

### Pacientes de edad avanzada

#### *Oxicodona:*

Como media, el  $AUC_{\text{T}}$  de oxicodona aumentó un 118% (IC 90%: 103, 135) en los pacientes de edad avanzada en comparación con voluntarios más jóvenes. Como media, la  $C_{\text{máx}}$  de oxicodona aumentó un 114% (IC 90%: 102, 127). Como media, la  $C_{\text{mín}}$  de oxicodona aumentó un 128% (IC 90%: 107, 152).

#### *Naloxona:*

Como media, el  $AUC_{\text{T}}$  de naloxona aumentó un 182% (IC 90%: 123, 270) en los pacientes de edad avanzada en comparación con voluntarios más jóvenes. Como media, la  $C_{\text{máx}}$  de naloxona aumentó un 173% (IC 90%: 107, 280). Como media, la  $C_{\text{mín}}$  de naloxona aumentó un 317% (IC 90%: 142, 708).

#### *Naloxona-3-glucurónido:*

Como media, el  $AUC_{\text{T}}$  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  $C_{\text{máx}}$  de naloxona-3-glucurónido aumentó un 127% (IC 90%: 112, 144). Como media, la  $C_{\text{mín}}$  de naloxona-3-glucurónido aumentó un 125% (IC 90%: 105, 148).

### Pacientes con insuficiencia hepática

#### *Oxicodona:*

Como media, el  $AUC_{\text{INF}}$  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  $C_{\text{máx}}$  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  $AUC_t$  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  $C_{\text{máx}}$  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%: 3124, 8.830) en pacientes con insuficiencia hepática grave, en comparación con voluntarios sanos. No se calcularon la  $t_{1/2Z}$  ni el correspondiente  $AUC_{\text{INF}}$  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  $AUC_t$ .

#### *Naloxona-3-glucurónido:*

Como media, el  $AUC_{\text{INF}}$  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  $C_{\text{máx}}$  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  $AUC_{\text{INF}}$  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  $C_{\text{máx}}$  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  $C_{\text{máx}}$  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  $AUC_{\text{INF}}$  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  $AUC_{\text{INF}}$  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  $C_{\text{máx}}$  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, 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 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 oxicodona, la administración de hidrocloruro de oxicodona/hidrocloruro 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 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 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 (por ejemplo pérdida de peso, convulsiones). 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 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:

Acetato de polivinilo

Povidona K30

Lauril sulfato de sodio

Sílice coloidal anhidra

Celulosa microcristalina

Estearato de magnesio

#### Recubrimiento del comprimido:

*Oxicodona/naloxona 5 mg/2,5 mg*

Alcohol de polivinilo

Dióxido de titanio (E171)

Macrogol 3350

Talco

*Oxicodona/naloxona 10 mg/5 mg*

Alcohol de polivinilo

Dióxido de titanio (E171)

Óxido de hierro rojo (E172)

Macrogol 3350

Talco

*Oxicodona/naloxona 20 mg/10 mg*

Alcohol de polivinilo

Dióxido de titanio (E171)

Macrogol 3350

Talco

*Oxicodona/naloxona 30 mg/15 mg*

Alcohol de polivinilo

Dióxido de titanio (E171)

Óxido de hierro amarillo (E172)

Macrogol 3350

Talco

*Oxicodona/naloxona 40 mg/20 mg*

Alcohol de polivinilo

Dióxido de titanio (E171)

Óxido de hierro rojo (E172)

Macrogol 3350

Talco

## **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3. Periodo de validez**

3 años

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

No conservar a una temperatura superior a 25 °C.

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

Blíster unidosis de seguridad a prueba de niños de PVDC/PE/PVC/Aluminio

### Tamaños de envase

28x1, 56x1, 60x1, 98x1 comprimidos de liberación prolongada.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños y tipos 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**

Laboratorio STADA, S.L.

Frederic Mompou, 5

08960 Sant Just Desvern (Barcelona)

España

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Oxicodona/Naloxona Stada 5 mg/2,5 mg comprimidos de liberación prolongada EFG, N°Reg.: 80.414

Oxicodona/Naloxona Stada 10 mg/5 mg comprimidos de liberación prolongada EFG, N°Reg.: 80.410

Oxicodona/Naloxona Stada 20 mg/10 mg comprimidos de liberación prolongada EFG, N°Reg.: 80.411

Oxicodona/Naloxona Stada 30 mg/15 mg comprimidos de liberación prolongada EFG, N°Reg.: 80.412

Oxicodona/Naloxona Stada 40 mg/20 mg comprimidos de liberación prolongada EFG, N°Reg.: 80.413

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

Agosto 2024

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Agosto 2024