FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Taioma Plus 40 mg/20 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 40 mg de hidrocloruro de oxicodona (equivalente a 36 mg de oxicodona) y 20 mg de hidrocloruro de naloxona (como 21,8 mg de hidrocloruro de naloxona dihidrato, equivalente a 18 mg de naloxona).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberación prolongada

Comprimidos de liberación prolongada rosas, oblongos, biconvexos, con líneas de rotura en ambas caras, con una longitud de 14,2 mm, anchura 6,7 mm y altura de 3,6 – 4,6 mm.
El comprimido puede dividirse en dos dosis iguales.

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.

Taioma Plus está indicado en adultos.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Analgesia

La eficacia analgésica de Taioma Plus es equivalente a la de las formulaciones de hidrocloruro de oxicodona de liberación prolongada.

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

Adultos

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Se dispone de dosis más bajas para facilitar la titulación 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 estos comprimidos 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 ya a pacientes con insuficiencia hepática leve. Para pacientes que requieran dosis mayores, se tendrá en cuenta la posibilidad de administrar de forma adicional hidrocloruro de oxicodona de liberación prolongada, 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 dosis adicional de hidrocloruro de oxicodona, puede verse 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, puede producirse un empeoramiento de la función intestinal.

Algunos pacientes que reciben estos comprimidos de liberación prolongada siguiendo una pauta habitual, pueden necesitar para los episodios de dolor irruptivo analgésicos de liberación inmediata como medicación de “rescate”. Taioma Plus 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 ó 2 días con concentraciones de 5 mg/2,5 mg dos veces al día o, en caso necesario, con 2,5 mg/1,25 mg o 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. Cuando se utilicen los comprimidos de 2,5 mg/1,25 mg se deben tener en cuenta concentraciones plasmáticas máximas ligeramente superiores (dosis corregida).

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

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

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

Pacientes de edad avanzada

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Pacientes con insuficiencia hepática

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

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de Taioma Plus 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.

El comprimido puede dividirse en dos dosis iguales. El comprimido se debe tragar con líquido suficiente y no debe romperse, masticarse, ni triturarse.

Objetivos del tratamiento e interrupción (Analgesia)

Antes de iniciar el tratamiento con Taioma Plus, se debe acordar con el paciente una estrategia de tratamiento que incluya la duración y los objetivos del tratameinto, y un plan para el final del tratamiento, de acuerdo con las directrices de la terapia para control del dolor. Durante el tratamiento, debe haber contacto frecuente entre el médico y el paciente para evaluar la necesidad de continuar el tratamiento, considerar la interrupción y ajustar la dosis si es necesario. Cuando un paciente ya no requiere terapia con oxicodona, puede ser recomendable disminuir la dosis gradualmente para prevenir los síntomas de abstinencia. En ausencia de un control adecuado del dolor, se debe considerar la posiblilidad de hiperplasia, tolerancia y progresión de la enfermedad subyacente (ver sección 4.4).

Duración del tratamiento
Estos comprimidos no deben administrarse durante más tiempo que el estrictamente necesario. 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).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Hay que tener precaución cuando se administran estos comprimidos a pacientes con:

- Deterioro grave de la función respiratoria
- Apnea del sueño
- Co-administración de depresores del SNC (ver abajo y sección 4.5)
- Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs, ver abajo y sección 4.5)
- Tolerancia, dependencia fisica y síndrome de abstinencia (ver abajo)
- Dependencia psicológica [adicción], perfil de abuso y antecedentes de abuso del alcohol y/o drogas (ver abajo)
- Pacientes de edad avanzada o débiles
- Traumatismo craneoencefálico, lesiones intracraneales o aumento de la presión intracraneal, disminución del nivel de conciencia de origen incierto
- Trastorno epiléptico o predisposición a las convulsiones
- Hipotensión
- Hipertensión
- Pancreatitis
- Insuficiencia hepática leve
- Insuficiencia renal
- Íleo paralítico inducido por opioides
- Mixedema
- Hipotiroidismo
- Enfermedad de Addison (insuficiencia córticosuprarrenal)
- Hipertrofia de la próstata
- Psicosis tóxica
- Alcoholismo
- Delirium tremens
- Colelitiasis
- Enfermedades cardiovasculares pre-existentes

<u>Depresión respiratoria</u>
El principal riesgo del exceso de opioides es la depresión respiratoria.

Trastornos respiratorios relacionados con el sueño

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Los opioides pueden causar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, como la apnea central del sueño (ACS) y la hipoxemia relacionada con el sueño. El uso de opioides aumenta el riesgo de ACS en función de la dosis. En pacientes que presentan ACS, se debe considerar la posibilidad de disminuir la dosis total de opioides.

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

El uso concomitante de opioides, incluyendo 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 Taioma Plus 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).

<u>IMAOs</u>

Taioma Plus debe administrarse con precaución en pacientes que toman IMAO o que han recibido IMAO en las dos semanas anteriores.

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.

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 vigilancia médica estricta.

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

<u>Trastorno por uso de opioide (abuso y dependencia)</u>

La administración repetida de opioides como oxicodona puede dar lugar al desarrollo de tolerancia y dependencia física y/o psicológica.

El uso repetido de Taioma Plus puede causar un trastorno por uso de opioide (TUO). Una dosis más alta y una duración más prolongada del tratamiento con opioides pueden aumentar el riesgo de desarrollar TUO. El abuso o el mal uso intencionado de Taioma Plus puede provocar una sobredosis y/o la muerte. El riesgo de desarrollar un TUO es mayor en pacientes con antecedentes personales o familiares (padres o hermanos) de trastorno por uso de sustancias (incluido el trastorno por consumo de alcohol), en consumidores actuales de tabaco o en pacientes con antecedentes personales de otros trastornos de salud mental (por ejemplo, depresión mayor, ansiedad y trastornos de la personalidad)

Antes de iniciar el tratamiento con Taioma Plus y durante el tratamiento, se deben acordar con el paciente los objetivos del tratamiento y un plan de interrupción (ver sección 4.2). Antes y durante el tratamiento, el paciente también debe ser informado sobre los riesgos y los signos de TUO. Si se presentan estos signos, se debe recomendar a los pacientes que se pongan en contacto con su médico.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Deberá realizarse un seguimiento de los pacientes para detectar signos de búsqueda compulsiva de drogas (p. ej., solicitudes demasiado rápidas de reposición). Esto incluye la revisión del uso concomitante de opioides y psicofármacos (como las benzodiazepinas). En el caso de los pacientes con signos y síntomas de TUO, se debe considerar la posibilidad de consultar a un especialista en adicción.

Interrupción del tratamiento y síndrome de abstinencia

El uso repetido de Taioma Plus puede producir dependencia física y puede aparecer un síndrome de abstinencia al interrumpir bruscamente el tratamiento. 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).

Taioma Plus no es adecuado para el tratamiento de los síntomas de abstinencia.

Hay experiencia clínica limitada con Taioma Plus en tratamientos de larga duración del SPI más allá de 1 año (ver sección 4.2).

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

Pacientes que han experimentado somnolencia y/o un episodio de sueño repentino deben abstenerse de conducir o manejar máquinas. Por otra parte se puede considerar una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento. Debido a posibles efectos aditivos, debe tenerse especial precaución cuando los pacientes estén tomando otros medicamentos sedantes en combinación con Taioma Plus (ver secciones 4.5 y 4.7).

El uso concomitante de Taioma Plus y alcohol puede aumentar las reacciones adversas de Taioma Plus; se debe evitar el uso concomitante.

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

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

No se recomienda administrar estos comprimidos en el pre-operatorio 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.

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).

Estos comprimidos se componen 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Los opiodes, tales como oxicodona, pueden influir en los ejes hipotálamo-pituitario-adrenal o en el eje gonadal. Algunos cambios que se han observado incluyen un incremento de la prolactina sérica y un descenso de cortisol y testosterona en plasma. Los síntomas clínicos pueden manifestarse a causa de estos cambios hormonales.

En pacientes tratados con opioides durante períodos prolongados de tiempo, el cambio a Taioma Plus puede provocar inicialmente síntomas de abstinencia o diarrea.

Puede producirse una hiperalgesia que no responda a un nuevo aumento de la dosis de oxicodona, en particular en dosis altas. Puede ser necesario reducir la dosis de oxicodona o cambiar de opioide.

Trastornos hepatobiliares

La oxicodona puede causar disfunción y espasmo del esfínter de Oddi, aumentando así el riesgo de síntomas de las vías biliares y pancreatitis. Por lo tanto, la oxicodona debe administrarse con precaución en pacientes con pancreatitis y enfermedades de las vías biliares.

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.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La administración concomitante de opioides con medicamentos sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados, incrementan el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto depresor aditivo sobre el SNC. La dosis y duración del uso concomitante debe ser limitada (ver sección 4.4).

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

Targin debe administrarse con precaución en pacientes que toman IMAO o que han recibido IMAO en las dos semanas anteriores.

La administración concomitante de oxicodona con fármacos serotoninérgicos, tales como un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) o un inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN), puede provocar toxicidad por serotonina. Los síntomas de toxicidad por serotonina pueden ser alteraciones del estado mental (p. ej., agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad neurovegetativa (p. ej., taquicardia, tensión arterial lábil, hipertermia), anomalías neuromusculares (p. ej., hiperreflexia, descoordinación, rigidez) y/o síntomas gastrointestinales (p. ej., náuseas, vómitos, diarrea). La oxicodona debe utilizarse con precaución y es posible que haya que reducir la dosis en pacientes que utilizan estos medicamentos.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 a esto puede ser necesario un ajuste de las dosis de oxicodona/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 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 teratógenos ni embriotóxicos.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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.

Oxicodona/naloxona 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 tomar estos comprimidos son muy bajas (ver sección 5.2).
No se puede descartar el riesgo para el lactante, sobre todo si la madre recibe dosis múltiples de estos comprimidos.

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

Fertilidad
No se dispone de datos en seres humanos del efecto de oxicodona y naloxona sobre la fertilidad. En ratas no se obsevaron efectos sobre el apareamiento o la fertilidad con el tratamiento con Taioma Plus (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Taioma Plus tiene una influencia moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Esto ocurre. Esto ocurre especialmente al inicio del tratamiento, tras un aumento de la dosis o tras un cambio de formulación y si estos comprimidos se administran conjuntamente con otros medicamentos depresores del SNC.
Se debe advertir a los pacientes en tratamiento con Taioma Plus 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

Los efectos adversos a continuación estan subdivididos en dos secciones: tratamiento del dolor, tratamiento con el principio activo hidrocloruro de oxicodona solo.

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

Muy frecuentes	≥ 1/10
Frecuentes	≥ 1/100 a < 1/10
Poco frecuentes	≥ 1/1.000 a < 1/100
Raras	≥ 1/10.000 a < 1/1.000
Muy raras	< 1/10.000
Frecuencia no conocida	no puede estimarse a partir de los datos disponibles

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Efectos adversos en pacientes para el tratamiento del dolor

Sistema MEDRA de clasificación	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	No conocida
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Reducción o pérdida del apetito			
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Pensamiento anómalo, Ansiedad, Estado confusional, Depresión, Reducción de la líbido, Nerviosismo, Inquietud		Euforia, Alucinaciones, Pesadillas, Agresión
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, Cefalea, Somnolencia	Convulsiones[1], Trastorno de la atención, Disgeusia, Trastorno del habla, Síncope, Temblor, Letargia		Parestesia, Sedación
Trastornos oculares		Problemas visuales		
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo			
Trastornos cardíacos		Angina de pecho[2], Palpitaciones	Taquicardia	
Trastornos vasculares	Sofocos	Disminución de la presión arterial, Aumento de la presión arterial		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinicos		Disnea, Rinorrea, Tos	Bostezos	Depresión respiratoria, Síndrome de apnea central del sueño
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, Estreñimiento, Diarrea, Boca seca, Dispepsia, Vómitos, Náuseas,	Distensión abdominal	Trastornos dentales	Eructos

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	Flatulencia			
Trastornos hepatobiliares		Elevación de las enzimas hepáticas, Cólico biliar		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito, Reacciones cutáneas, Hiperhidrosis			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Espasmos musculares, Contracciones musculares, Mialgia		
Trastornos renales y urinarios		Micción imperiosa		Retención de orina
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				Disfunción erectil
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia, Fatiga	Dolor torácico, Escalofríos, Síndrome de abstinencia al fármaco, Malestar, Dolor, Edema periférico, Sed		
Exploraciones complementarias		Disminución de peso	Aumento de peso	
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		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.

<u>Se conocen las siguientes reacciones adversas adicionales para el principio activo hidrocloruro de oxicodona</u>

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.

Sistema MEDRA de clasificación	**Frecuentes**	**Poco frecuentes**	**Raras**	**No conocida**
Infecciones e infestaciones			Herpes simple	
Trastornos del sistema inmunológico				Reacciones anafilácticas
Trastornos del metabolismo y de		Deshidratación	Aumento del apetito	

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

la nutrición				
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)		Agresión
Trastornos del sistema nervioso		Dificultad para concentrarse, Migraña, Hipertonía, Contracciones musculares involuntarias, Hipoestesia, Coordinación anómala		Hiperalgesia
Trastornos del oído y del laberinto		Deterioro de la audición		
Trastornos vasculares		Vasodilatación		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinicos		Disfonía		
Trastornos gastrointestinales	Hipo	Disfagia, Íleo, Úlceras bucales, Estomatitis	Melena, Sangrado gingival	Caries dental
Trastornos hepatobiliares				Colestasis, Disfunción del esfínter de Oddi
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Sequedad de la piel	Urticaria	
Trastornos renales y urinarios	Disuria			
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Hipogonadismo		Amenorrea
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Edema, Tolerancia al fármaco		Síndrome de retirada neonatal

Dependencia de drogas

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

El uso repetido de Taioma Plus puede causar dependencia de drogas, incluso a dosis terapéuticas. El riesgo de dependencia de drogas puede variar según los factores de riesgo individuales del paciente, la dosis y la duración del tratamiento con opioides (ver sección 4.4).

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 **Taioma Plus** 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.

Se ha observado leucoencefalopatía tóxica con sobredosis de oxicodona.

Es improbable que la sobredosis de naloxona sola produzca síntomas.

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

Los síntomas clínicos indicativos de sobredosis de oxicodona pueden tratarse mediante la administración de antagonistas de opioides (p.ej., de 0,4 a 2 mg de hidrocloruro 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 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 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 electrólitos.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Analgésicos; Alcaloides naturales del opio. Código ATC: N02AA55

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Mecanismo de acción
Oxicodona 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, 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.

Los estudios preclínicos muestran efectos diferentes de los opioides naturales en componentes del sistema inmunológico. La significancia clínica de estos hallazgos no es conocida. No se conoce si oxicodona, un opioide semi-sintético, tiene efectos similares en el sistema inmunológico a 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.

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 β-naloxol y su glucurónido.

Combinación de hidrocloruro de oxicodona e hidrocloruro de naloxona (Taioma Plus)

Relación framacocinética/farmacodinámica
Las características farmacocinéticas de oxicodona en la combinación 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 dosis de hidrocloruro de oxicodona/hidrocloruro de naloxona (Taioma Plus) 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-glucorónido como parámetro subrogado, porque su concentración en plasma es suficientemente alta para medirla.

En conjunto, la biodisponibilidad y la concentración plasmática máxima ($C_{máx}$) 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

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

Naloxona-3-glucurónido
Como media, el AUC_t de naloxona-3-glucorónido aumentó un 128% (IC 90%: 113, 147) en los pacientes de edad avanzada en comparación con voluntarios más jóvenes. Como media, la $C_{máx}$ de naloxona-3-glucurónido aumentó un 127% (IC 90%: 112, 144). Como media, la $C_{mín}$ de naloxona-3-glucurónico aumentó un 125% (IC 90%: 105, 148).

<u>Pacientes con insuficiencia hepática</u>

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 $C_{máx}$ 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 $C_{máx}$ 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%: 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_t.

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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, **Taioma Plus** 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 **Taioma Plus** 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 , estos animales presentaron un peso corporal menor que el de las ratas control a 6 mg/kg/día, dosis que 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 realizado estudios de carcinogenicidad a largo plazo con la combinación de oxicodona/naloxona. La carcinogenicidad se evaluó en un estudio de 2 años por sonda oral realizado en ratas Sprague-Dawley. La oxicodona no aumentó la incidencia de tumores en ratas macho y hembra a dosis de hasta 6 mg/kg/día. Las dosis estuvieron limitadas por los efectos farmacológicos de la oxicodona relacionados con los opioides. 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 y un estudio de carcinogenicidad de 6 meses en ratones TgrasH2 con dosis de hasta 200 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 **Taioma Plus** suponga un riesgo mutágeno para los seres humanos en las concentraciones terapéuticas.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:
Polivinilacetato
Povidona K30
Laurilsulfato de sodio
Sílice coloidal anhídrido
Celulosa microcristalina
Estearato de magnesio

Recubrimiento del comprimido:

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Alcohol polivinílico
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro rojo (E172)
Macrogol 3350
Talco

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

Blíster: 3 años
Frascos: 3 años. Periodo de validez tras la primera apertura: 3 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Blíster: No conservar a temperatura superior a 25 ºC.

Frascos: No conservar a temperatura superior a 30 ºC.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster: Blísteres resistentes a niños de PVC/PE/PVDC.

Frascos: Blancos de HDPE, con tapón blanco a prueba de niños, con tapón precinto hecho de PP (polipropileno).

Tamaños de envase:
Blíster: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98 y 100 comprimidos de liberación prolongada.
Frascos: 50, 100 y 250 comprimidos de liberación prolongada.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Aristo Pharma Iberia, S.L.
C/ Solana, 26
28550, Torrejón de Ardoz
Madrid. España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

82278

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Diciembre 2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2025