

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Oxicodona/Naloxona Mylan 5 mg/2,5 mg comprimidos de liberación prolongada EFG
Oxicodona/Naloxona Mylan 10 mg/5 mg comprimidos de liberación prolongada EFG
Oxicodona/Naloxona Mylan 20 mg/10 mg comprimidos de liberación prolongada EFG
Oxicodona/Naloxona Mylan 40 mg/20 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Oxicodona/Naloxona Mylan 5 mg/2,5 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 5 mg de hidroclicloruro de oxicodona (equivalentes a 4,5 mg de oxicodona) y 2,5 mg de hidroclicloruro de naloxona (como 2,73 mg de hidroclicloruro de naloxona dihidrato, equivalentes a 2,25 mg de naloxona).

Oxicodona/Naloxona Mylan 10 mg/5 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

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

Oxicodona/Naloxona Mylan 20 mg/10 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 20 mg de hidroclicloruro de oxicodona (equivalentes a 18 mg de oxicodona) y 10 mg de hidroclicloruro de naloxona (como 10,9 mg de hidroclicloruro de naloxona dihidrato, equivalentes a 9 mg de naloxona).

Oxicodona/Naloxona Mylan 40 mg/20 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 40 mg de hidroclicloruro de oxicodona (equivalentes a 36 mg de oxicodona) y 20 mg de hidroclicloruro de naloxona (como 21,8 mg de hidroclicloruro de naloxona dihidrato, equivalentes 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 Mylan 5 mg/2,5 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

Comprimido de liberación prolongada blanco, redondo, biconvexo con un diámetro de 4,7 mm y una altura de 2,9 - 3,9 mm.

Oxicodona/Naloxona Mylan 10 mg/5 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

Comprimido de liberación prolongada rosa, oblongo, biconvexo con ranuras en ambos lados, con una longitud de 10,2 mm, un ancho de 4,7 mm y una altura de 3,0 - 4,0 mm.
El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

Oxicodona/Naloxona Mylan 20 mg/10 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

Comprimido de liberación prolongada blanco, oblongo, biconvexo con ranuras en ambos lados, con una longitud de 11,2 mm, un ancho de 5,2 mm y una altura de 3,3 - 4,3 mm.
El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

Oxicodona/Naloxona Mylan 40 mg/20 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

Comprimido de liberación prolongada rosa, oblongo, biconvexo con ranuras en ambos lados, con una longitud de 14,2 mm, un ancho de 6,7 mm y una altura de 3,6 - 4,6 mm.
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.

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.

Este medicamento 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 hidrocloreto de oxicodona de liberación prolongada.

La dosis debe ajustarse a la intensidad del dolor y a la sensibilidad individual del paciente. A menos que sea prescrito de otro modo, oxicodona/naloxona debe administrarse de la siguiente manera:

Adultos

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

Los pacientes que ya estén recibiendo opioides pueden comenzar con dosis más altas de oxicodona/naloxona en función de su experiencia previa con opiáceos.

Oxicodona/naloxona 5 mg/2,5 mg comprimidos se utiliza para el ajuste de la dosis inicial de la terapia con opioides cuando se requiere un ajuste de dosis individual.

La dosis máxima diaria de oxicodona/naloxona es de 160 mg de hidrocloreto de oxicodona y 80 mg de hidrocloreto de naloxona. La dosis máxima diaria está reservada para los pacientes que han recibido previamente una dosis diaria estable y que necesitan una dosis mayor. Debe prestarse especial atención a los pacientes con función renal afectada y pacientes con insuficiencia hepática leve si se considera una dosis mayor. Para los pacientes que requieren dosis más altas de oxicodona/naloxona, debe considerarse la administración de hidrocloreto de oxicodona de liberación prolongada adicional a los mismos intervalos de tiempo, teniendo en cuenta la dosis diaria máxima de 400 mg de hidrocloreto de oxicodona de liberación prolongada. En el caso de la administración adicional de hidrocloreto de oxicodona, puede verse afectado el efecto beneficioso del hidrocloreto de naloxona en el tracto intestinal.

Después de la interrupción completa de la terapia con oxicodona/naloxona por un cambio posterior a otro opioide, se puede esperar un empeoramiento de la función intestinal.

Algunos pacientes que toman oxicodona/naloxona de acuerdo con el plan habitual requieren analgésicos de liberación inmediata como medicación de "rescate" para el dolor agudo. Este medicamento es una formulación de liberación prolongada y, por lo tanto, no está diseñada para el tratamiento del dolor agudo. Para el tratamiento del dolor agudo, una única dosis de "medicación de rescate" debe ser aproximadamente una sexta parte de la dosis diaria equivalente de hidrocloreto de oxicodona. La necesidad de más de dos "rescates" por día suele indicar que la dosis de oxicodona/naloxona requiere un ajuste al alza. Este ajuste debe hacerse cada 1-2 días en fases de dos veces al día 5 mg/2,5 mg, o cuando se necesite 2,5 mg/1,25 mg o 10 mg/5 mg, hidrocloreto de oxicodona / hidrocloreto de naloxona hasta que se alcance una dosis estable. El objetivo es establecer una dosis específica diaria de dos veces al día para el paciente que mantenga una analgesia adecuada y utilice la menor medicación de rescate posible durante el tiempo que

sea necesario para el tratamiento del dolor. Las concentraciones plasmáticas pico ligeramente elevadas (corregidas con la dosis) deben tenerse en cuenta cuando se utiliza el comprimido de 2,5 mg / 1,25 mg.

Oxicodona/naloxona se administra dos veces al día a una determinada dosis 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 simétrica, 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 con hidrocloreuro de oxicodona/hidrocloreuro de naloxona suelen ser suficientes, pero pueden ser necesarias dosis superiores.

Para las dosis que no se pueden alcanzar o conseguir con esta concentración, están disponibles otras concentraciones para este medicamento.

Cuando el paciente ya no requiere terapia opioide durante más tiempo, puede aconsejarse disminuir la dosis gradualmente (ver sección 4.4).

Duración de uso

Oxicodona/naloxona no debe ser administrado durante más tiempo de lo absolutamente necesario. Si es necesario un tratamiento del dolor a largo plazo en vista de la naturaleza y gravedad de la enfermedad, se requiere un minucioso control periódico para establecer si es necesario un tratamiento adicional y en qué medida.

Población pediátrica

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

Pacientes de edad avanzada

Como en los adultos más jóvenes, se debe ajustar la dosis a la intensidad del dolor o los síntomas del SPI y a la sensibilidad individual del paciente.

Pacientes con insuficiencia hepática

En un estudio clínico se ha demostrado que en pacientes con insuficiencia hepática aumentaban las concentraciones plasmáticas de oxicodona y 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 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 hidrocloreuro y naloxona hidrocloreuro (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).

Método de administración

Vía oral.

Oxicodona/naloxona se administra dos veces al día a la dosis establecida, con una pauta fija de tiempo de administración.

Los comprimidos de liberación prolongada pueden tomarse con o sin alimentos, con líquido suficiente.

Objetivos del tratamiento e interrupción

Antes de iniciar el tratamiento con Oxicodona/Naloxona Mylan, se debe acordar con el paciente una estrategia de tratamiento que incluya la duración y los objetivos del tratamiento, 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 posibilidad de hiperalgesia, tolerancia y progresión de la enfermedad subyacente (ver sección 4.4).

Oxicodona/Naloxona Mylan 5 mg/2,5 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

Oxicodona/Naloxona Mylan se debe tragar entero con suficiente líquido y no se debe dividir, romper, masticar ni triturar.

Oxicodona/Naloxona Mylan 10 mg/5 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

Los comprimidos se pueden dividir en dosis iguales. Sin embargo, no se deben romper, masticar ni triturar. Oxicodona/Naloxona Mylan se debe tragar con suficiente líquido.

Oxicodona/Naloxona Mylan 20 mg/10 mg y 40 mg/20 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

Los comprimidos se pueden dividir en dosis iguales. Sin embargo, no se deben romper, masticar ni triturar. Oxicodona/Naloxona Mylan se debe tragar con suficiente líquido.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1,
- cualquier situación donde los opioides estén contraindicados,
- depresión respiratoria grave, con hipoxia y/o hipercapnia,
- enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave,
- cor pulmonale,
- asma bronquial grave,
- íleo paralítico no inducido por opioides,
- insuficiencia hepática de moderada a grave.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Depresión respiratoria

El principal riesgo del exceso de opioides es la depresión respiratoria. Hay que tener precaución cuando se administra oxicodona/naloxona a pacientes de edad avanzada o débiles, pacientes con íleo paralítico inducido por opioides, pacientes que presentan un deterioro grave de la función pulmonar, pacientes con apnea del sueño, mixedema, hipotiroidismo, enfermedad de Addison (insuficiencia suprarrenal), psicosis tóxica, colelitiasis, hipertrofia de próstata, alcoholismo, delirium tremens, pancreatitis, hipotensión, hipertensión, enfermedades cardiovasculares preexistentes, traumatismo craneoencefálico (por el riesgo de aumento de la presión intracraneal), trastorno epiléptico o predisposición a las convulsiones, y 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 hidrocloreto de oxicodona y medicamentos sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados puede provocar sedación, depresión respiratoria, coma y la muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante con estos medicamentos sedantes debe reservarse para pacientes para quienes las opciones de tratamiento alternativo no son posibles. Si se toma la decisión de recetar oxicodona/naloxona concomitantemente con medicamentos sedantes, se debe utilizar la dosis efectiva más baja, y la duración del tratamiento debe ser lo más breve posible. Los pacientes deben ser seguidos de cerca para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. A este respecto, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y sus cuidadores que estén al tanto de estos síntomas (ver sección 4.5).

Los opioides, tales como oxicodona hidrocloreto, 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.

Insuficiencia renal o hepática

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

Diarrea

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

Tratamiento a largo plazo

En pacientes tratados con dosis elevadas de 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 deseado. La administración crónica de oxicodona/naloxona puede producir dependencia física. Si se suspende el tratamiento de forma repentina, pueden aparecer síntomas de abstinencia. Si deja de ser necesario el tratamiento con oxicodona/naloxona, es aconsejable reducir la dosis diaria de manera progresiva para evitar el síndrome de abstinencia (ver sección 4.2).

Trastorno por uso de opioide (abuso y dependencia)

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

El uso repetido de Oxicodona/Naloxona Mylan 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 Oxicodona/Naloxona Mylan 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 Oxicodona/Naloxona Mylan 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.

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.

Para no alterar la característica de liberación prolongada de los comprimidos, no debe 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).

Los pacientes que hayan experimentado somnolencia y/o un episodio de sueño de aparición repentina deben abstenerse de conducir o manejar maquinaria. Además, debe considerarse una reducción de la dosis o finalización de la terapia. Debe aconsejarse precaución cuando los pacientes estén tomando otros medicamentos sedantes en combinación con oxicodona/naloxona debido a la posibilidad de efectos adicionales (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 eficacia de oxicodona/naloxona en niños y adolescentes menores de 18 años. Por lo tanto, 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 estados avanzados de cánceres digestivos y pélvicos. Por eso no se recomienda utilizar este medicamento en esta población.

Cirugía

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

Abuso

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

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

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.

Dopaje

Se debe advertir a los atletas que el uso de oxicodona/naloxona puede dar resultados positivos en los controles de dopaje. El uso de este medicamento como dopante puede poner en peligro la salud.

Sodio

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

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 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 benzodiazepinas), antidepresivos, antipsicóticos, antihistamínicos y antieméticos.

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.

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 (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 oxicodona/naloxona y por lo tanto un ajuste de dosis.

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 oxicodona/naloxona 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 teratogénicos ni embriotóxicos.

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

Oxicodona/naloxona sólo se utilizará 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 oxicodona/naloxona.

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

Fertilidad

No se dispone de datos referentes a fertilidad.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Oxicodona/naloxona tiene una influencia moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquina. Esto ocurre especialmente al inicio del tratamiento con este medicamento, tras un aumento de la dosis o al cambiar desde otro tratamiento y si estos comprimidos se administran conjuntamente con otros medicamentos depresores del SNC. Los pacientes estabilizados con una dosis específica no se verán limitados necesariamente. Por lo tanto, los pacientes deben consultar con su médico si se les permite conducir o utilizar máquinas.

Se debe advertir a los pacientes en tratamiento con oxicodona/naloxona que presentan somnolencia, y/o episodios de sueño repentino que no conduzcan ni lleven a cabo actividades donde pueda verse afectada su capacidad de permanecer alerta pudiendo poner en riesgo y sufrir lesiones graves o muerte tanto a sí mismo como a otros (ej. operar con máquinas) hasta que se hayan resuelto dichos episodios recurrentes y la somnolencia (ver también secciones 4.4 y 4.5).

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas se presentan a continuación en dos secciones: el tratamiento del dolor y el principio activo hidrocloreuro de oxicodona.

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

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

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

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

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

Muy raras ($< 1/10.000$)

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

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

Reacciones adversas en el tratamiento del dolor

Clase de órgano del sistema MedDRA	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	No conocida
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilización			
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Reducción o pérdida del apetito				
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Pensamiento anómalo Ansiedad Estado de confusión Depresión Reducción de la libido Nerviosismo Inquietud	Dependencia farmacológica		Euforia Alucinaciones Pesadillas Agresividad
Trastornos del sistema nervioso	Mareos Cefalea Somnolencia	Convulsiones ¹ Trastorno de la atención Disgeusia Trastorno del habla Síncope Temblor Letargia			Parestesia Sedación
Trastornos oculares		Alteraciones visuales			
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo				
Trastornos cardíacos		Angina de pecho ² Palpitaciones	Taquicardia		
Trastornos vasculares	Sofocos	Disminución de la presión arterial Aumento de la presión arterial			
Trastornos respiratorios, torácicos y		Disnea Rinorrea Tos	Bostezos		Depresión respiratoria

Clase de órgano del sistema MedDRA	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	No conocida
mediastínicos					
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal Estreñimiento Diarrea Sequedad de boca Dispepsia Vómitos Náuseas Flatulencia	Distensión abdominal	Trastornos dentales		Eructos
Trastornos hepatobiliares		Elevación de enzimas hepáticas Cólico biliar			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito Reacción cutánea 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 eréctil
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia Fatiga	Síndrome de abstinencia Dolor torácico Escalofríos Malestar Dolor Edema periférico Sed			
Exploraciones complementarias		Pérdida 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

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

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

Sistema MedDRA de clasificación	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	No conocida
Infecciones e infestaciones			Herpes simple		
Trastornos del sistema inmunológico					Reacciones anafilácticas
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Deshidratación	Aumento del apetito		
Trastornos psiquiátricos	Alteración del estado de ánimo y cambio de personalidad, disminución de la actividad, hiperactividad psicomotora	Agitación, trastornos de la percepción (p.ej., desrealización)			
Trastornos del sistema nervioso		Dificultad para concentrarse, migraña, hipertonía, contracciones musculares involuntarias, hipoestesia, coordinación anómala			Hiperanalgesia
Trastornos del oído y del laberinto		Deterioro de la audición			
Trastornos vasculares		Vasodilatación			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disfonía			
Trastornos gastrointestinales	Hipo	Disfagia Íleo Úlceras bucales	Melena Sangrado gingival		Caries dentales

		Estomatitis			
Trastornos hepatobiliares					Colestasis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Sequedad de la piel	Urticaria		
Trastornos renales y urinarios	Disuria				
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Hipogonadismo			Amenorrea
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Edema Tolerancia al fármaco			Síndrome de abstinencia neonatal

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Dependencia de drogas

El uso repetido de Oxicodona/Naloxona Mylan 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: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Síntomas de intoxicación

En función de los antecedentes del paciente, la sobredosis de Oxicodona/Naloxona Mylan 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 oxycodona pueden tratarse mediante la administración de antagonistas de opioides (p.ej., hidroclicloruro de naloxona 0,4 a 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 hidroclicloruro de naloxona en 500 ml de cloruro sódico al 0,9% o de dextrosa al 5% (0,004 mg de naloxona/ml). La velocidad de la infusión se adaptará a las dosis en bolo administradas previamente y a la respuesta del paciente.

Hay que considerar la posibilidad de realizar un lavado gástrico.

Se utilizarán las medidas de 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: Sistema Nervioso; analgésicos; opioides; alcaloides naturales del opio.
Código ATC: N02AA55

Mecanismo de acción

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

Efectos farmacodinámicos

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

Eficacia clínica y seguridad

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 sobre el sistema inmunitario de la oxycodona, un opioide semisintético, son similares a los de los opioides naturales.

Analgésia

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 hidroclicloruro de oxycodona - hidroclicloruro de naloxona tuvieron una media de una deposición espontánea completa adicional (sin laxantes) en la última semana de tratamiento, en comparación con los pacientes que siguieron utilizando dosis similares de hidroclicloruro de oxycodona en comprimidos de liberación prolongada ($p < 0,0001$). El uso de laxantes en las cuatro primeras semanas fue significativamente menor en el grupo de oxycodona-naloxona que en el grupo de oxycodona 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 hidrocloreuro de oxicodona / hidrocloreuro de naloxona desde 60 mg/30 mg hasta 80 mg/40 mg con hidrocloreuro de oxicodona en monoterapia y con el mismo intervalo de dosis.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Hidrocloreuro 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.

Hidrocloreuro 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 hidrocloreuro de oxicodona e hidrocloreuro de naloxona

Relación farmacocinética/farmacodinámica

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

Todas las presentaciones de este medicamento son intercambiables.

Tras la administración de la dosis máxima de hidrocloreuro de oxicodona/ hidrocloreuro 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_{máx}) de oxicodona aumentaron un 16% y un 30% respectivamente, tras un desayuno rico en grasas, en comparación con la toma en ayunas. Esto se evaluó clínicamente como no relevante, por lo tanto, los comprimidos de liberación prolongada de hidrocloreuro de oxicodona/hidrocloreuro de naloxona pueden tomarse con o sin alimentos (ver sección 4.2).

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

Pacientes de edad avanzada

Oxicodona

Como media, el AUC_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 $C_{máx}$ 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 AUC_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 $C_{máx}$ 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-glucurónido 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-glucurónido aumentó un 125% (IC 90%: 105, 148).

Pacientes con insuficiencia hepática

Oxicodona

Como media, el AUC_{INF} de oxicodona aumentó un 143% (IC 90%: 111, 184) en pacientes con insuficiencia hepática leve, un 319% (IC 90%: 248, 411) en pacientes con insuficiencia hepática moderada y un 310% (IC 90%: 241, 398) en pacientes con insuficiencia hepática grave, en comparación con voluntarios sanos. Como media, la $C_{máx}$ 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 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 $C_{m\acute{a}x}$ 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 $C_{m\acute{a}x}$ 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 $C_{m\acute{a}x}$ de naloxona-3-glucurónido aumentó un 148% (IC 90%: 110, 197) en pacientes con insuficiencia renal leve, un 202% (IC 90%: 151, 271) en pacientes con insuficiencia renal moderada y un 239% (IC 90%: 179, 320) en pacientes con insuficiencia renal grave, en comparación con voluntarios sanos. En cuanto a la $t_{1/2Z}$ de naloxona-3-glucurónido, como media la variación entre las personas con insuficiencia renal y las personas sanas no fue significativa.

Abuso

Para no perjudicar las propiedades de liberación prolongada de los comprimidos, este medicamento no se puede romper, triturar ni masticar, porque ello provoca una rápida liberación de los principios activos. Además, la velocidad de eliminación de naloxona es más lenta cuando se administra por vía intranasal. Ambas propiedades significan que el abuso de oxicodona/naloxona no tendrá el efecto pretendido. En ratas dependientes de oxicodona, la administración de hidrocloreuro de oxicodona/hidrocloreuro 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/o embriotóxica/fetotóxica, y que no afectó al desarrollo perinatal/postnatal. En dosis muy elevadas (800 mg/kg/día), naloxona produjo un aumento de la cifra de crías muertas en el período inmediatamente posterior al parto, en dosis que produjeron toxicidad materna significativa (p. ej., pérdida de peso, convulsiones) en ratas. Sin embargo, en las crías que sobrevivieron no se observaron efectos en el desarrollo ni en el comportamiento.

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Oxycodona/Naloxona Mylan 5 mg/2,5 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

Oxycodona/Naloxona Mylan 10 mg/5 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

Oxycodona/Naloxona Mylan 20 mg/10 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

Oxycodona/Naloxona Mylan 40 mg/20 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

Acetato de polivinilo
Povidona K30
Lauril sulfato de sodio
Sílice coloidal anhidra
Celulosa microcristalina
Estearato de magnesio

Recubrimiento del comprimido

Oxycodona/Naloxona Mylan 5 mg/2,5 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

Alcohol polivinílico
Dióxido de titanio (E-171)
Macrogol 3350
Talco

Oxycodona/Naloxona Mylan 10 mg/5 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

Alcohol polivinílico
Dióxido de titanio (E-171)
Óxido de hierro rojo (E-172)
Macrogol 3350
Talco

Oxycodona/Naloxona Mylan 20 mg/10 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

Alcohol polivinílico
Dióxido de titanio (E-171)
Macrogol 3350
Talco

Oxicodona/Naloxona Mylan 40 mg/20 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

Alcohol polivinílico
Dióxido de titanio (E-171)
Óxido de hierro rojo (E-172)
Macrogol 3350
Talco

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

Blíster:
36 meses

Frascos:
36 meses.
Periodo de validez después de la primera apertura: 3 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Blíster:
No conservar a temperatura superior a 25°C.

Frascos:
No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster
Blísteres de aluminio/PVC/PE/PVDC a prueba de niños.

Frascos
Frascos blancos de HDPE con tapón blanco a prueba de niños y precinto de seguridad realizado en PP.

Tamaños de envase
Blíster: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 comprimidos de liberación prolongada.
Frasco: 50, 100, 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

Mylan Pharmaceuticals, S.L.
C/ Plom, 2-4, 5ª planta
08038 – Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

5 mg/2,5 mg - 82863

10 mg/5 mg - 82862
20 mg/10 mg - 82861
40 mg/20 mg - 82860

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

Fecha de la primera autorización: 28/diciembre/2018

Fecha de la última renovación: 02/enero/2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2023