FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Oxicodona/Naloxona ratiopharm 30 mg/15 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 30 mg de hidrocloruro de oxicodona (equivalente a 27 mg de oxicodona) y 15 mg de hidrocloruro de naloxona (como 16,35 mg de hidrocloruro de naloxona dihidrato equivalente a 13,5 mg de naloxona).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberación prolongada.

Comprimido de liberación prolongada amarillo, oblongo, biconvexo ranurado en ambos lados, con una longitud de 12,2 mm, un ancho de 5,7 mm y una altura de 3,3 – 4,3 mm.
El comprimido se puede dividir en 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.

Oxicodona/Naloxona ratiopharm está indicado en adultos.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Analgesia
La eficacia analgésica de Oxicodona/Naloxona ratiopharm 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, Oxicodona/Naloxona ratiopharm debe administrarse de la forma siguiente:

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

Hay disponibles dosis más bajas para facilitar el ajuste de dosis cuando se inicia el tratamiento con opioides y para ajuste de dosis individual.

Los pacientes que ya estén recibiendo tratamiento con opioides podrán iniciar el tratamiento recibiendo dosis mayores de Oxicodona/Naloxona ratiopharm en función de su experiencia previa con opioides.

La dosis diaria máxima de Oxicodona/Naloxona ratiopharm es de 160 mg de hidrocloruro de oxicodona y de 80 mg de hidrocloruro de naloxona. La dosis máxima diaria está reservada para pacientes que se han

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

mantenido previamente con una dosis diaria estable de Oxicodona/Naloxona ratiopharm y que han comenzado a necesitar una dosis mayor. Si se considera un aumento de dosis, se debe prestar especial atención a los pacientes con la función renal comprometida y pacientes con trastorno hepático moderado. Para pacientes que requieran dosis mayores de Oxicodona/Naloxona ratiopharm, se tendrá en cuenta la posibilidad de administrar hidrocloruro de oxicodona de liberación prolongada de forma adicional, en los mismos intervalos de tiempo, teniendo en cuenta que la dosis diaria máxima de hidrocloruro de oxicodona de liberación prolongada es de 400 mg. Si se administra de forma adicional hidrocloruro de oxicodona, puede verse modificado el efecto beneficioso de hidrocloruro de naloxona sobre la función intestinal.

Si se suspende el tratamiento con Oxicodona/Naloxona ratiopharm y se empieza a recibir otro opioide, puede producirse un empeoramiento de la función intestinal.

Algunos pacientes que reciben Oxicodona/Naloxona ratiopharm siguiendo una pauta habitual, pueden necesitar para el dolor irruptivo analgésicos de liberación inmediata como medicación de "rescate". Oxicodona/Naloxona ratiopharm 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 dosis de Oxicodona/Naloxona ratiopharm. Este ajuste debe hacerse cada 1 o 2 días en etapas de 5 mg/2,5 mg dos veces al día o, en caso necesario, de 10 mg/5 mg de hidrocloruro de oxicodona/ hidrocloruro de naloxona, hasta alcanzar una dosis estable. El objetivo es establecer una dosis específica para el paciente, administrada dos veces al día, que mantenga una analgesia adecuada con la menor dosis de rescate posible, mientras se necesite tratamiento analgésico.

Oxicodona/Naloxona ratiopharm 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 presentación, están disponibles otras presentaciones de este medicamento.

Analgesia

Pacientes de edad avanzada
La posología debe ajustarse a la intensidad del dolor y a la sensibilidad del paciente, como en los adultos más jóvenes.

Insuficiencia renal
En un estudio clínico se ha demostrado que en pacientes con insuficiencia renal aumentaban las concentraciones plasmáticas de oxicodona y de naloxona (ver sección 5.2). Las concentraciones de naloxona se vieron más afectadas que las de oxicodona. La relevancia clínica de una exposición relativamente alta de naloxona en pacientes con insuficiencia renal todavía no se conoce. Oxicodona/Naloxona ratiopharm debe ser administrado con precaución a pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.4).

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

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

de naloxona en pacientes con insuficiencia hepática todavía no se conoce. Oxicodona/Naloxona ratiopharm debe ser administrado con precaución a pacientes con insuficiencia hepática leve (ver sección 4.4). Oxicodona/Naloxona ratiopharm está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (ver sección 4.3).

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de Oxicodona/Naloxona ratiopharm en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración
Vía oral.

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

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

El comprimido de liberación prolongada puede dividirse en dosis iguales pero no debe masticarse ni machacarse.

Duración de uso
Oxicodona/Naloxona ratiopharm no debe ser administrado durante más de lo absolutamente necesario. Si es necesario tratamiento a largo plazo en vista de la naturaleza y gravedad de la enfermedad, se requiere monitorización regular y cuidadosa para establecer si es neccesario tratamiento adicional y en qué medida.

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

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Depresión respiratoria grave, con hipoxia o hipercapnia,
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave,
- Cor pulmonale,
- Asma bronquial grave,
- Íleo paralítico no inducido por opioides,

Insuficiencia hepática 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 ratiopharm 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 pre-existentes, traumatismo craneoencefálico (por el riesgo de aumento de la presión intracraneal), trastorno epiléptico o predisposición a las convulsiones.

Se debe advertir que tengan precaución a los pacientes que reciben IMAO o depresores del SNC.

Riesgo por el uso concomitante de medicamentos sedantes como benzodiacepinas o medicamentos relacionados
El uso concomitante de opioides, incluyendo hidrocloruro de oxicodona y medicamentos sedantes tales como benzodiacepinas o medicamentos relacionados puede resultar en sedación, depresión respiratoria,

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

coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante con estos medicamentos sedantes debe reservarse para pacientes para los que no es posible otra opción alternativa de tratamiento. Si se decide prescribir Oxicodona/Naloxona ratiopharm concomitantemente con mediamentos sedantes, se debe utilizar la menor dosis efectiva, y la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible.
Los pacientes deben vigilarse estrechamente por si tienen signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. Por ello, está fuertemente recomendado informar a los pacientes y a sus cuidadores para que estén atentos a estos síntomas (ver sección 4.5).

Insuficiencia hepática o renal
También debe tenerse precaución al administrar Oxicodona/Naloxona ratiopharm 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 durante períodos prolongados, el cambio a Oxicodona/Naloxona ratiopharm puede provocar síntomas de abstinencia inicialmente. Estos pacientes pueden necesitar atención específica.

Oxicodona/Naloxona ratiopharm no es adecuado para el tratamiento de los síntomas de abstinencia.

Durante la administración a largo plazo, el paciente puede desarrollar tolerancia al medicamento y necesitar dosis superiores para mantener el efecto analgésico deseado. La administración crónica de Oxicodona/Naloxona ratiopharm 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 ratiopharm, es aconsejable reducir la dosis diaria de manera progresiva para evitar el síndrome de abstinencia (ver sección 4.2).

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

Para no alterar la característica de liberación prolongada de los comprimidos, no debe masticarlos ni triturarlos. 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 ratiopharm debido a la posibilidad de efectos adicionales (ver secciones 4.5 y 4.7).

Alcohol
El uso concomitante de Oxicodona/Naloxona ratiopharm y alcohol puede aumentar la reacciones adversas de Oxicodona/Naloxona ratiopharm, se debe evitar el uso concomitante.

Población pediátrica
No se han realizado estudios sobre la seguridad y la eficacia de Oxicodona/Naloxona ratiopharm en niños y adolescentes menores de 18 años. Por eso no se recomienda su utilización en niños y adolescentes menores de 18 años.

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

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

Cirugía
No se recomienda administrar Oxicodona/Naloxona ratiopharm en el pre-operatorio ni en las 12 a 24 horas siguientes a la cirugía. El momento exacto de inicio del tratamiento con Oxicodona/Naloxona ratiopharm 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 ratiopharm 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.

Efecto sobre el sistema endocrino
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.

Dopaje
Se debe advertir a los atletas que el uso de Oxicodona/Naloxona ratiopharm puede dar resultados positivos en los controles de dopaje. El uso de Oxicodona/Naloxona ratiopharm como dopante puede poner en peligro la salud.

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Medicamentos sedantes tales como benzodiacepinas o medicamentos relacionados
El uso concomitante de opioides con medicamentos sedantes tales como benzodiacepinas o medicamentos relacionados aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto depresor adicional del SNC. La dosis y duración del uso concomitante debe limitarse (ver sección 4.4.).
Los fármacos que deprimen el SNC incluyen, aunque no se limitan a: otros opioides, ansiolíticos, hipnóticos y sedantes (incluidas benzodiacepinas), antidepresivos, antipsicóticos, antihistamínicos y antieméticos.
El alcohol puede aumentar los efectos farmacodinámicos de Oxicodona/Naloxona ratiopharm, 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.

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

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 ratiopharm.

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 ratiopharm 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 de los síntomas.

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 ratiopharm 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 ratiopharm 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.

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 ratiopharm 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 ratiopharm son muy bajas (ver sección 5.2).

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

No se puede descartar el riesgo para el lactante, sobre todo si la madre recibe dosis múltiples de Oxicodona/Naloxona ratiopharm.

Se suspenderá la lactancia durante el tratamiento con Oxicodona/Naloxona ratiopharm.

Fertilidad
No se dispone de datos referentes a fertilidad.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Oxicodona/Naloxona ratiopharm sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Los analgésicos opioides pueden disminuir la capacidad mental y/o física necesaria para realizar tareas potencialmente peligrosas (p.ej. conducir un coche o utilizar máquinas), especialmente al inicio del tratamiento, tras un aumento de la dosis, tras un cambio de formulación y/o al administrarlo conjuntamente con otros medicamentos, como con otros agentes depresores del SNC. Los pacientes estabilizados con una dosis específica no se verán limitados necesariamente. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si sienten somnolencia, mareo o alteraciones visuales mientras toman Oxicodona/Naloxona ratiopharm, o hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada. Por lo tanto, los pacientes deben consultar con su médico si se les permite conducir o utilizar máquinas.

Los pacientes tratados con Oxicodona/Naloxona ratiopharm y que presenten somnolencia y/o episodios de sueño repentino deben abstenerse de conducir o manejar maquinaria en actividades donde la falta de alerta puede ponerles a ellos mismos o a otros en riesgo de lesiones graves o muerte (por ejemplo manejar maquinaria) hasta que dichos episodios y la somnolencia se hayan resuelto (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 la sustancia activa hidrocloruro de oxicodona.

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).

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

Reacciones adversas en 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 de	Dependencia farmacológica	Euforia Alucinaciones Pesadillas Agresividad

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

		confusión Depresión Disminución de la líbido Nerviosismo Inquietud		
Trastornos del sistema nervioso	Mareo Cefalea Somnolencia	Convulsiones[1] Trastorno de la atención Disgeusia Trastorno del habla Síncope Temblor Letargo		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
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal Estreñimiento Diarrea Boca seca Dispepsia Vómitos Náuseas Flatulencia	Distensión abdominal	Trastornos dentales	Eructos
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 eréctil
Trastornos	Astenia	Dolor torácico		

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

generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	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.

Se conocen las siguientes reacciones adversas adicionales para el principio activo hidrocloruro de oxicodona
Debido a sus propiedades farmacológicas, hidrocloruro de oxicodona puede producir depresión respiratoria, miosis, espasmo bronquial y espasmos de músculos no estriados, así como supresión del reflejo de la tos.

Sistema MEDRA de clasificación	**Frecuentes**	**Poco frecuentes**	**Raras**	**No conocida**
Infecciones e infestaciones			Herpes simple	
Trastornos del sistema inmunológico				Respuestas anafilácticas
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Deshidratación	Aumento del apetito	
Trastornos psiquiátricos	Alteración del estado de ánimo y cambio de personalidad Disminución de la actividad Hiperactividad psicomotora	Agitación Trastornos de la percepción (p.ej., desrealización)		
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		

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

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
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

La lista a continuación refleja las reacciones adversas al medicamento vistas con hidrocloruro de oxicodona/ hidrocloruro de naloxona en un ensayo clínico de 12 semanas, aleatorizado, controlado con placebo comprendiendo un total de 150 pacientes tratados con hidrocloruro de oxicodona/ hidrocloruro de naloxona y 154 pacientes con placebo con dosis diarias entre 10 mg/5 mg y 80 mg/40 mg de hidrocloruro de oxicodona/ hidrocloruro de naloxona. Las reacciones adversas al medicamento asociadas con hidrocloruro de oxicodona/ hidrocloruro de naloxona en dolor se añadieron con una frecuencia no conocida.

Sistema MEDRA de clasificación	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	No conocida
Trastornos del sistema inmunológico				Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Reducción o pérdida del apetito		
Trastornos psiquiátricos		Insomnio Depresión	Disminución de la líbido Ataques de sueño	Pensamiento anómalo Ansiedad Estado de confusión Nerviosismo Inquietud Euforia Alucinaciones Pesadillas Dependencia farmacológica

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

				Agresividad
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea Somnolencia	Mareos Trastorno de atención Temblor Parestesia	Disgeusia	Convulsiones[1] Sedación Trastornos del habla Síncope Letargo
Trastornos oculares		Discapacidad visual		
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 mediastínicos			Disnea	Tos Rinorrea Depresión respiratoria Bostezos
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento Náuseas	Dolor abdominal Sequedad de boca Vómitos	Flatulencia	Distensión abdominal Diarrea Dispepsia Eructos Trastornos dentales
Trastornos hepatobiliares		Aumento de las enzimas hepáticas[3]		Cólico biliar
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hiperhidrosis	Prurito Reacciones cutáneas		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				Espasmos musculares Contracciones musculares Mialgia
Trastornos renales y urinarios				Micción imperiosa Retención urinaria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Disfunción eréctil	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	Dolor torácico Escalofríos Sed Dolor	Síndrome de abstinencia al fármaco Edema periférico	Malestar Astenia
Exploraciones complementarias				Disminución de peso

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

				Aumento de peso
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			Lesiones por accidentes	

[1]Particularmente en personas con trastronos epilépticos o predisposición a las convulsiones
[2]En particular en pacientes con antecedentes de enfermedad arterial coronaria
[3]Aumento de alanino aminotrasnferasa, aumento de gamma-glutamil transferasa

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 ratiopharm puede ponerse de manifiesto bien por síntomas producidos por oxicodona (agonista del receptor de opioides) o por naloxona (antagonista del receptor de opioides).

Los síntomas de la sobredosis por oxicodona son miosis, depresión respiratoria, somnolencia que evoluciona a estupor, hipotonía, bradicardia e hipotensión. En casos más graves se puede producir coma, edema pulmonar no cardiogénico e insuficiencia circulatoria, que pueden conducir a la muerte del paciente.

Es improbable que la sobredosis de naloxona sola produzca síntomas.

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

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Sistema nervioso; Analgésicos; Opioides; Alcaloides naturales del opio, código ATC: N02AA55.

Mecanismo de acción

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

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 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 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 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

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

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, 6β-naloxol y su glucurónido.

Combinación de hidrocloruro de oxicodona e hidrocloruro de naloxona

Relación farmacocinética/farmacodinámica
Las características farmacocinéticas de oxicodona de Oxicodona/Naloxona ratiopharm son equivalentes a las de los comprimidos de hidrocloruro de oxicodona de liberación prolongada que se administran junto con comprimidos de hidrocloruro de naloxona de liberación prolongada.

Todas las presentaciones de Oxicodona/Naloxona ratiopharm son intercambiables.

Tras la administración de la dosis máxima de oxicodona/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 (Cmáx) 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 oxicodona/naloxona pueden tomarse con o sin alimentos (ver sección 4.2).

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

Pacientes de edad avanzada

Oxicodona
Como media, el AUCt de oxicodona aumentó un 118% (IC 90%: 103, 135) en los pacientes de edad avanzada en comparación con voluntarios más jóvenes. Como media, la Cmáx de oxicodona aumentó un 114% (IC 90%: 102, 127). Como media, la Cmín de oxicodona aumentó un 128% (IC 90%: 107, 152).

Naloxona
Como media, el AUCt de naloxona aumentó un 182% (IC 90%: 123, 270) en los pacientes de edad avanzada en comparación con voluntarios más jóvenes. Como media, la Cmáx de naloxona aumentó un 173% (IC 90%: 107, 280). Como media, la Cmín de naloxona aumentó un 317% (IC 90%: 142, 708).

Naloxona-3-glucurónido
Como media, el AUCt 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 Cmáx de naloxona-3-glucurónido aumentó un 127% (IC 90%: 112, 144). Como media, la Cmín de naloxona-3- glucurónido aumentó un 125% (IC 90%: 105, 148).

Pacientes con insuficiencia hepática

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

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 Cmáx 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 AUCt 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 Cmáx de naloxona aumentó un 193% (IC 90%: 115, 324) en pacientes con insuficiencia hepática leve, un 5.292% (IC 90%: 3.148, 8.896) en pacientes con insuficiencia hepática moderada y un 5.252% (IC 90%: 3124, 8.830) en pacientes con insuficiencia hepática grave, en comparación con voluntarios sanos. No se calcularon la $t_{1/2Z}$ ni el correspondiente AUC_{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 AUCt .

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 Cmáx 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 Cmáx 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 AUCt 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 Cmáx 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

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

valores del AUCt . 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 Cmáx de naloxona-3-glucurónido aumentó un 148% (IC 90%: 110, 197) en pacientes con insuficiencia renal leve, un 202% (IC 90%: 151, 271) en pacientes con insuficiencia renal moderada y un 239% (IC 90%: 179, 320) en pacientes con insuficiencia renal grave, en comparación con voluntarios sanos. En cuanto a la $t_{1/2Z}$ de naloxona-3-glucurónido, como media la variación entre las personas con insuficiencia renal y las personas sanas no fue significativa.

Abuso
Para no perjudicar las propiedades de liberación prolongada de los comprimidos, Oxicodona/Naloxona ratiopharm 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 ratiopharm no tendrá el efecto pretendido. En ratas dependientes de oxicodona, la administración de hidrocloruro de oxicodona/ hidrocloruro de naloxona por vía intravenosa en una proporción 2:1 produjo síntomas de abstinencia.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

No se dispone de datos de estudios sobre la toxicidad de la combinación de oxicodona y naloxona para la reproducción.
En los estudios realizados con los componentes individuales se demostró que oxicodona no tiene efecto sobre la fertilidad ni el desarrollo embrionario inicial en ratas de ambos sexos en dosis de hasta 8 mg/kg de peso corporal y que no indujo malformaciones en ratas en dosis de hasta 8 mg/kg ni en conejos en dosis de hasta 125 mg/kg de peso corporal. Sin embargo, en conejos, cuando se utilizaron fetos individuales en la evaluación estadística, se observó un aumento de las variaciones del desarrollo (aumento de la incidencia en las vértebras presacras 27, pares extra de costillas), relacionado con la dosis. Cuando se llevó a cabo una evaluación estadística de estos parámetros con camadas, sólo aumentó la incidencia de vértebras presacras 27 y sólo en el grupo de 125 mg/kg, una dosis que produjo varios efectos farmacotóxicos en las hembras preñadas. En un estudio sobre el desarrollo pre y postnatal en ratas F1 tratadas con 6 mg/kg/día, estos animales presentaron un peso corporal menor que el de las ratas control, las cuales redujeron el peso materno y la ingestión de alimentos (NOAEL 2 mg/kg de peso corporal). No hubo efectos sobre los parámetros de desarrollo físico, reflexológico y sensorial ni sobre los índices conductuales ni reproductivos. En los estudios convencionales sobre la toxicidad reproductiva con naloxona administrada por vía oral se demuestra que una dosis elevada no fue teratogénica ni embriotóxica/fetotóxica, y que no afectó al desarrollo perinatal/postnatal. En dosis muy elevadas (800 mg/kg/día), naloxona produjo un aumento de la cifra de crías muertas en el período inmediatamente posterior al parto, en dosis que produjeron toxicidad materna significativa (p. ej., pérdida de peso, convulsiones). Sin embargo, en las crías que sobrevivieron no se observaron efectos en el desarrollo ni en el comportamiento.

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

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

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

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido
Acetato de polivinilo
Povidona
Laurilsulfato sódico
Sílice coloidal anhidra
Celulosa microcristalina
Estearato de magnesio

Recubrimiento del comprimido
Alcohol polivinílico
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol
Talco
Óxido de hierro amarillo (E172)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Frascos: No conservar por encima de 30°C.
Blíster: No conservar por encima de 25°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster
Blísters de PVC/PE/PVDC/aluminio a prueba de niños.
Blísters perforados unidosis de PVC/PE/PVDC/aluminio a prueba de niños.

Frascos
Frascos blancos de polietileno de alta densidad (HDPE) con cierre blanco, a prueba de niños con tapón precinto hecho de polipropileno (PP).

Tamaños de envase
Blíster: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 comprimidos de liberación prolongada.
Blíster unidosis: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 comprimidos de liberación prolongada.
Frasco: 50, 100, 200, 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.

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ratiopharm España, S.A.
C/ Anabel Segura, 11 Edificio Albatros B, 1ª planta
28108 Alcobendas (Madrid)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Marzo 2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2018

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (http://www.aemps.gob.es/).

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