

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Targin 5 mg/2,5 mg comprimidos de liberación prolongada  
Targin 10 mg/5 mg comprimidos de liberación prolongada  
Targin 20 mg/10 mg comprimidos de liberación prolongada  
Targin 40 mg/20 mg comprimidos de liberación prolongada

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

{Targin 5 mg/2,5 mg}

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.

{Targin 10 mg/5 mg}

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.

{Targin 20 mg/10 mg}

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.

{Targin 40 mg/20 mg}

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.

{Targin 5 mg/2,5 mg}

Excipiente con efecto conocido: cada comprimido de liberación prolongada contiene 68,2 mg de lactosa anhidra.

{Targin 10 mg/5 mg}

Excipiente con efecto conocido: cada comprimido de liberación prolongada contiene 61,0 mg de lactosa anhidra.

{Targin 20 mg/10 mg}

Excipiente con efecto conocido: cada comprimido de liberación prolongada contiene 51,8 mg de lactosa anhidra.

{Targin 40 mg/20 mg}

Excipiente con efecto conocido: cada comprimido de liberación prolongada contiene 103,6 mg de lactosa anhidra.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberación prolongada

{Targin 5 mg/2,5 mg}

Comprimidos de color azul, oblongos, con una longitud nominal de 9,5 mm y con una película de recubrimiento, marcados con “OXN” en una cara y “5” en la otra cara.

{Targin 10 mg/5 mg}

Comprimidos de color blanco, oblongos, con una longitud nominal de 9,5 mm y con una película de recubrimiento, marcados con “OXN” en una cara y “10” en la otra cara.

{Targin 20 mg/40 mg}

Comprimidos de color rosa, oblongos, con una longitud nominal de 9,5 mm y con una película de recubrimiento, marcados con “OXN” en una cara y “20” en la otra cara.

{Targin 40 mg/20 mg}

Comprimidos de color amarillo, oblongos, con una longitud nominal de 14 mm y con una película de recubrimiento, marcados con “OXN” en una cara y “40” en la otra cara.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1. Indicaciones terapéuticas

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

Para tratamiento sintomático de segunda línea de los pacientes con síndrome idiopático de piernas inquietas grave a muy grave tras fracaso con terapia dopaminérgica. El antagonista opioide naloxona se añade para contrarrestar el estreñimiento inducido por opioides, al bloquear la acción de la oxycodona en los receptores opioides que se encuentran en el intestino.

Targin está indicado en adultos.

### 4.2. Posología y forma de administración

#### Posología

#### Analgesia

La eficacia analgésica de Targin es equivalente a la de las formulaciones de hidroclicloruro de oxycodona de liberación prolongada.

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

#### Adultos

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

Se dispone de dosis más bajas para facilitar la titulación cuando se inicia el tratamiento con opioides y para ajustar la dosis de forma individual.

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

La dosis diaria máxima de estos comprimidos es de 160 mg de hidroclicloruro de oxycodona y de 80 mg de hidroclicloruro de naloxona. La dosis diaria máxima se reserva a pacientes que previamente han sido mantenidos con una dosis estable y que requieren un aumento de la dosis. En caso de que se considere necesario un aumento de la dosis se debe prestar especial atención a los pacientes con la función renal comprometida y a pacientes con insuficiencia hepática leve. Para pacientes que requieran dosis mayores, se

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

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

Algunos pacientes que reciben estos comprimidos de liberación prolongada siguiendo una pauta habitual, pueden necesitar para los episodios de dolor irruptivo analgésicos de liberación inmediata como medicación de “rescate”. Targin 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 hidrocloreto de oxicodona. La necesidad de más de dos dosis de “rescate” al día suele ser indicación de necesidad de aumento de la dosificación. Este ajuste debe hacerse cada 1 o 2 días en etapas de 5 mg/2,5 mg dos veces al día o, en caso necesario, 2,5 mg/1,25 mg o de 10 mg/5 mg de hidrocloreto de oxicodona / hidrocloreto de naloxona, hasta alcanzar una dosis estable. El objetivo es establecer una dosis específica para el paciente, administrada dos veces al día, que mantenga una analgesia adecuada con la menor dosis de rescate posible, mientras se necesite tratamiento analgésico. Cuando se utilicen los comprimidos de 2,5 mg/1,25 mg se deben tener en cuenta concentraciones plasmáticas máximas ligeramente superiores (dosis corregida).

Targin 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 hidrocloreto de oxicodona / hidrocloreto de naloxona suelen ser suficientes, pero pueden ser necesarias dosis superiores.

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

### Síndrome de piernas inquietas

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

La dosis debe ajustarse a la sensibilidad individual del paciente.

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

Salvo que se prescriba de otro modo, Targin debe administrarse de la forma siguiente:

### Adultos

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

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

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

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

### Analgesia/ Síndrome de piernas inquietas

#### *Pacientes de edad avanzada*

La posología debe ajustarse a la intensidad del dolor o de los síntomas de SPI y a la sensibilidad del paciente, como en los adultos más jóvenes.

#### *Pacientes con insuficiencia hepática*

En un estudio clínico se ha demostrado que en pacientes con insuficiencia hepática aumentaban las concentraciones plasmáticas de oxicodona y de naloxona. Las concentraciones de naloxona se vieron más afectadas que las de oxicodona (ver sección 5.2). La relevancia clínica de una exposición relativamente alta de naloxona en pacientes con insuficiencia hepática todavía no se conoce. Estos comprimidos deben ser administrados con precaución a pacientes con insuficiencia hepática leve (ver sección 4.4). Targin está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (ver sección 4.3).

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

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

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Targin en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

### Forma de administración

Vía oral.

Estos comprimidos de liberación prolongada se administran dos veces al día a la dosis establecida, con una pauta fija de tiempo de administración.

Los comprimidos de liberación prolongada pueden tomarse con o sin alimentos, con líquido suficiente. Estos comprimidos deben tragarse enteros, sin romperlos ni masticarlos ni triturarlos (ver sección 4.4).

### Duración del tratamiento

Estos comprimidos no deben administrarse durante más tiempo que el estrictamente necesario. Si fuera necesario un tratamiento prolongado por la naturaleza y la intensidad de la enfermedad, es necesario

realizar un minucioso control periódico para establecer si el paciente requiere más tratamiento y en qué medida lo necesita.

### Analgesia

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

### Síndrome de piernas inquietas

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

Cuando un paciente no requiera continuar con terapia con opioides se recomienda el cese del tratamiento disminuyendo la dosis durante un período de aproximadamente una semana para reducir el riesgo de padecer una reacción de abstinencia (ver sección 4.4).

## **4.3. Contraindicaciones**

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

Adicionalmente para síndrome de piernas inquietas

- Historia de abuso de opiodes

## **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

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

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

- Hipertrofia de la próstata
- Psicosis tóxica
- Alcoholismo
- Delirium tremens
- Colelitiasis
- Enfermedades cardiovasculares pre-existentes

### Depresión respiratoria

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

#### *Trastornos respiratorios relacionados con el sueño*

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

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

El uso concomitante de opioides, incluyendo hidrocloreuro de oxicodona, y medicamentos sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados, puede provocar sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante de estos medicamentos sedantes debe reservarse para pacientes donde no es posible otras opciones de tratamiento alternativo. Si se toma la decisión de prescribir Targin concomitantemente con medicamentos sedantes, se debe usar la dosis efectiva más baja y la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible.

Los pacientes deben estar bajo estrecho seguimiento para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. A este respecto, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y a sus cuidadores para que estén al tanto de estos síntomas (ver sección 4.5).

### IMAOs

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

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

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

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

### Tolerancia, dependencia física y síndrome 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 estos comprimidos puede producir dependencia física. Si se suspende el tratamiento de forma repentina, pueden aparecer síntomas de abstinencia. Si deja de ser necesario el tratamiento, es aconsejable reducir la dosis diaria de manera progresiva para evitar el síndrome de abstinencia (ver sección 4.2).

Targin no es adecuado para el tratamiento de los síntomas de abstinencia.

No hay experiencia clínica con Targin en tratamientos de larga duración del SPI más allá de 1 año (ver sección 4.2).

Dependencia psicológica [adicción], perfil de abuso y antecedentes de abuso del alcohol y/o drogas

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

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

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

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

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

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

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

Se desaconseja totalmente cualquier abuso de estos comprimidos por drogadictos.

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

Estos comprimidos se componen de una matriz de polímero doble, prevista para su empleo sólo por vía oral. Si se administran inyecciones parenterales abusivas de los componentes del comprimido de liberación prolongada (sobre todo el talco), cabe esperar que produzcan necrosis tisular local y granulomas pulmonares u otros efectos adversos graves y potencialmente mortales.

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

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

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

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

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

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

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

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

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

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

La administración concomitante de oxycodona 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 oxycodona 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 Targin, se debe evitar el uso concomitante.

En personas tratadas simultáneamente con oxycodona y anticoagulantes cumarínicos, se han observado variaciones clínicamente relevantes del cociente internacional normalizado (CIN, INR o valor de Quick) en ambos sentidos.

Oxycodona 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 Targin.

Inhibidores del CYP3A4, tales como los antibióticos macrólidos (ej. claritromicina, eritromicina, telitromicina), agentes antifúngicos azoles (ej. ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol), inhibidores de la proteasa (ej. ritonavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir), cimetidina y el zumo de pomelo pueden causar un descenso del aclaramiento de la oxycodona que podría producir un aumento de las concentraciones de oxycodona en plasma. Puede ser necesario una reducción de la dosis de estos comprimidos y por lo tanto una retitulación.

Inductores del CYP3A4, como la rifampicina, carbamazepina, fenitoína y la hierba de San Juan, pueden inducir el metabolismo de la oxycodona y provocar un aumento del aclaramiento del medicamento, dando como resultado un descenso de las concentraciones de oxycodona en plasma. Se aconseja utilizarlo con precaución y también puede ser necesaria una titulación adicional para alcanzar un nivel adecuado de control de los síntomas.

Teóricamente, los medicamentos que inhiben la actividad del CYP2D6, como paroxetina, fluoxetina y quinidina, pueden causar descenso del aclaramiento de oxycodona, lo cual puede producir un incremento de las concentraciones de oxycodona en plasma. La administración concomitante con inhibidores de CYP2D6 tuvo un efecto insignificante en la eliminación de oxycodona y tampoco tuvo influencia en los efectos farmacodinámicos de la oxycodona.

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

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

No hay datos suficientes sobre la utilización de Targin en mujeres embarazadas y durante el parto. Los escasos datos sobre el uso de oxycodona durante el embarazo en seres humanos no ponen de manifiesto que aumente el riesgo de anomalías congénitas. No se dispone de datos clínicos suficientes sobre embarazos expuestos a naloxona. No obstante, la exposición sistémica de la mujer a naloxona tras el uso de estos comprimidos es relativamente baja (ver sección 5.2). Oxycodona y naloxona atraviesan la placenta. No se han realizado estudios sobre la combinación de oxycodona y naloxona en animales (ver sección 5.3). En los estudios realizados en animales a los que se administró oxycodona o naloxona por separado no han puesto de manifiesto efectos teratogénicos ni embriotóxicos.

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

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

##### Lactancia

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

No se puede descartar el riesgo para el lactante, sobre todo si la madre recibe dosis múltiples de estos comprimidos. Se suspenderá la lactancia durante el tratamiento con Targin.

##### Fertilidad

No se dispone de datos en seres humanos del efecto de oxycodona y naloxona sobre la fertilidad. En ratas no se observaron efectos sobre el apareamiento o la fertilidad con el tratamiento con Targin (ver sección 5.3).

#### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

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 Targin que presentan somnolencia, y/o episodios de sueño repentino que no conduzcan ni lleven a cabo actividades donde pueda verse afectada su capacidad de permanecer alerta pudiendo poner en riesgo y sufrir lesiones graves o muerte tanto a sí mismo como a otros

(ej. operar con máquinas) hasta que se hayan resuelto dichos episodios recurrentes y la somnolencia (ver también secciones 4.4 y 4.5).

#### **4.8. Reacciones adversas**

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

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )

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

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

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

Muy raras ( $< 1/10.000$ )

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

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

##### Reacciones adversas en el tratamiento del dolor

###### Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: Hipersensibilidad

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

Frecuentes: Reducción o pérdida del apetito

###### Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: Insomnio

Poco frecuentes: Inquietud, pensamiento anómalo, ansiedad, estado confusional, depresión, reducción de la libido, nerviosismo

Raras: Dependencia farmacológica (ver sección 4.4)

Frecuencia no conocida: Euforia, alucinaciones, pesadillas, agresión

###### Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Mareos, cefalea, somnolencia

Poco frecuentes: Convulsiones (particularmente en personas que presentan trastornos epilépticos o predisposición a las convulsiones), trastorno de la atención, disgeusia, trastorno del habla, síncope, temblor, letargia

Frecuencia no conocida: Parestesia, sedación, síndrome de apnea del sueño (ver sección 4.4)

###### Trastornos oculares

Poco frecuentes: Alteraciones visuales

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

Frecuentes: Vértigo

###### Trastornos cardíacos

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

Raras: Taquicardia

###### Trastornos vasculares

Frecuentes: Acaloramiento

Poco frecuentes: Descenso de la presión arterial, aumento de la presión arterial

#### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: Disnea, rinorrea, tos

Raras: Bostezos

Frecuencia no conocida: Depresión respiratoria

#### Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, sequedad de boca, dispepsia, vómitos, náuseas, flatulencia

Poco frecuentes: Distensión abdominal

Raras: Trastornos dentales

Frecuencia no conocida: Eructos

#### Trastornos hepato biliares

Poco frecuentes: Elevación de las enzimas hepáticas, cólico biliar

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

Frecuentes: Prurito, reacción cutánea, hiperhidrosis

#### Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Poco frecuentes: Espasmos musculares, fasciculaciones, mialgias

#### Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: Micción imperiosa

Frecuencia no conocida: Retención de orina

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

Frecuencia no conocida: Disfunción eréctil

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

Frecuentes: Astenia, fatiga

Poco frecuentes: Síndrome de abstinencia al fármaco, dolor torácico, escalofríos, malestar, dolor, edema periférico, sed

#### Exploraciones complementarias

Poco frecuentes: Pérdida de peso

Raras: Aumento de peso

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

Poco frecuentes: Lesiones por accidentes

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

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

#### Infecciones e infestaciones

Raras: Herpes simple

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: Reacción anafiláctica

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Poco frecuentes: Deshidratación

Raras: Aumento del apetito

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: Alteración del estado de ánimo y cambio de personalidad, disminución de la actividad, hiperactividad psicomotora

Poco frecuentes: Agitación, trastornos de la percepción (p.ej., desrealización)

Trastornos del sistema nervioso

Poco frecuentes: Dificultad para concentrarse, migraña, hipertonía, contracciones musculares involuntarias, hipoestesia, coordinación anómala

Frecuencia no conocida: Hiperalgesia

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuentes: Deterioro de la audición

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: Vasodilatación

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: Disfonía

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Hipo

Poco frecuentes: Disfagia, íleo, úlcera bucal, estomatitis

Raras: Melena, hemorragia gingival

Frecuencia no conocida: Caries dental

Trastornos hepato biliares

Frecuencia no conocida: Colestasis

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Sequedad de la piel

Raras: Urticaria

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: Disuria

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Poco frecuentes: Hipogonadismo

Frecuencia no conocida: Amenorrea

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Poco frecuentes: Edema, tolerancia al fármaco

Frecuencia no conocida: Síndrome de retirada neonatal

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

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

#### Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: Hipersensibilidad

#### Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: Reducción o pérdida del apetito

#### Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: Insomnio, depresión

Poco frecuentes: Reducción de la libido, ataques de sueño

Frecuencia no conocida: Pensamiento anómalo, ansiedad, estado confusional, nerviosismo, inquietud, euforia, alucinaciones, pesadillas, dependencia farmacológica, agresión

#### Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea, somnolencia

Frecuentes: Mareos, trastorno de la atención, temblor, parestesia

Poco frecuentes: Disgeusia

Frecuencia no conocida: Convulsiones (particularmente en personas que presentan trastornos epilépticos o predisposición a las convulsiones), sedación, trastorno del habla, síncope, letargia

#### Trastornos oculares

Frecuentes: Alteraciones visuales

#### Trastornos del oído y del laberinto

Frecuentes: Vértigo

#### Trastornos cardiacos

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

#### Trastornos vasculares

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

#### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: Disnea

Frecuencia no conocida: Tos, rinorrea, depresión respiratoria, bostezos

#### Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Estreñimiento, náuseas

Frecuentes: Dolor abdominal, sequedad de boca, vómitos

Poco frecuentes: Flatulencia

Frecuencia no conocida: Distensión abdominal, diarrea, dispepsia, eructos, trastornos dentales

#### Trastornos hepatobiliares

Frecuentes: Elevación de las enzimas hepáticas (incremento de alanina aminotransferasa, incremento de gamma glutamil transferasa)

Frecuencia no conocida: Cólico biliar

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

Muy frecuentes: Hiperhidrosis

Frecuentes: Prurito, reacción cutánea

#### Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuencia no conocida: Espasmos musculares, fasciculaciones, mialgias

#### Trastornos renales y urinarios

Frecuencia no conocida: Micción imperiosa, retención de orina

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

Poco frecuentes: Disfunción eréctil

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

Muy frecuentes: Fatiga

Frecuentes: Dolor torácico, escalofríos, sed, dolor

Poco frecuentes: Síndrome de abstinencia al fármaco, edema periférico

Frecuencia no conocida: Malestar, astenia

#### Exploraciones complementarias

Frecuencia no conocida: Pérdida de peso, aumento de peso

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

Poco frecuentes: Lesiones por accidentes

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

### **4.9. Sobredosis**

#### *Síntomas de intoxicación*

En función de los antecedentes del paciente, la sobredosis de Targin puede ponerse de manifiesto bien por síntomas producidos por oxycodona (agonista del receptor de opioides) o por naloxona (antagonista del receptor de opioides).

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

Es improbable que la sobredosis de naloxona sola produzca síntomas.

#### *Tratamiento de la intoxicación*

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

Los síntomas clínicos indicativos de sobredosis de oxycodona pueden tratarse mediante la administración de antagonistas de opioides (p.ej., de 0,4 a 2 mg de hidrocloreuro de naloxona por vía intravenosa). Se debe repetir la administración cada 2 o 3 minutos, en función de las necesidades clínicas. También se puede administrar una infusión de 2 mg de hidrocloreuro 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 apoyo (ventilación artificial, oxígeno, vasopresores e infusiones de líquidos) que se consideren necesarias para combatir el shock circulatorio que acompaña a la sobredosis. Puede ser necesario un masaje cardíaco o la desfibrilación en caso de parada cardíaca o de arritmia. Si es necesario, se utilizará ventilación asistida. Se mantendrá el metabolismo de los líquidos y de los electrolitos.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

#### *Mecanismo de acción*

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.

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 oxicodona, 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 oxicodona - 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 oxicodona en comprimidos de liberación prolongada ( $p < 0,0001$ ). El uso de laxantes en las cuatro primeras semanas fue significativamente menor en el grupo de oxicodona-naloxona que en el grupo de oxicodona en monoterapia (31% versus 55%, respectivamente,  $p < 0,0001$ ). Se obtuvieron resultados similares en un estudio en el que participaron 265 pacientes no oncológicos, y en el que se compararon dosis diarias de hidroclicloruro de oxicodona / hidroclicloruro de naloxona desde 60 mg/30 mg hasta 80 mg/40 mg con hidroclicloruro de oxicodona en monoterapia y con el mismo intervalo de dosis.

#### Síndrome de piernas inquietas

En un estudio de eficacia doble ciego y de 12 semanas de duración, 150 pacientes con síndrome idiopático de piernas inquietas grave a muy grave, fueron tratados aleatoriamente con hidroclicloruro de oxicodona/ hidroclicloruro de naloxona. El síndrome grave se define como una puntuación en la escala IRLS entre 21 y 30 y muy grave como una puntuación entre 31 y 40. Los pacientes mostraron una mejoría clínicamente

relevante y estadísticamente significativa en la puntuación media del IRLS frente a placebo durante el período de tratamiento, con una disminución en la puntuación media del IRLS de 5,9 puntos en comparación con placebo en la semana 12 (suponiendo para los pacientes que abandonaron el estudio un efecto similar al de los que finalizaron con placebo, lo que representa un enfoque muy conservador). El inicio de la eficacia se demostró ya en la primera semana después de comenzar el tratamiento. Se muestran resultados similares en la mejora de la intensidad de los síntomas del SPI (según lo medido por el ratio de la escala de RLS-6), en la calidad de vida medida por el cuestionario QoL-RLS, en la calidad del sueño (medido por la escala MOS del sueño), y en la proporción de puntuaciones IRLS remitidas. No se registró ningún caso confirmado de empeoramiento paradójico durante el estudio.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### Hidrocloruro de oxicodona

#### *Absorción*

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

#### *Distribución*

Una vez absorbida, oxicodona se distribuye por todo el organismo. Se une a las proteínas del plasma en una proporción aproximada de 45%.

Oxicodona atraviesa la placenta y se puede detectar en la leche materna.

#### *Biotransformación*

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

#### *Eliminación*

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

### Hidrocloruro de naloxona

#### *Absorción*

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

*Distribución* Naloxona atraviesa la placenta. No se sabe si naloxona pasa a la leche materna.

#### *Biotransformación y eliminación*

La semivida plasmática es de una hora aproximadamente cuando se administra por vía parenteral. La duración de la acción depende de la dosis y de la vía de administración; el efecto es más prolongado cuando se administra mediante inyección intramuscular que cuando se hace por vía intravenosa. Se metaboliza en el hígado y se elimina por la orina. Los principales metabolitos son naloxona glucurónido, 6 $\beta$ -naloxol y su glucurónido.

### Combinación de hidrocloruro de oxicodona e hidrocloruro de naloxona (Targin)

#### Relación farmacocinética/farmacodinámica

Las características farmacocinéticas de oxicodona de Targin 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 Targin son intercambiables.

Tras la administración de la dosis máxima de Targin a sujetos sanos por vía oral, las concentraciones plasmáticas de naloxona son tan bajas que no es posible realizar un análisis farmacocinético. Para realizar un análisis farmacocinético se utiliza naloxona-3-glucurónido como parámetro subrogado, porque su concentración en plasma es suficientemente alta para medirla.

En conjunto, la biodisponibilidad y la concentración plasmática máxima ( $C_{\text{máx}}$ ) de oxicodona aumentaron un 16% y un 30% respectivamente, tras un desayuno rico en grasas, en comparación con la toma en ayunas. Se consideró que este hecho carece de relevancia clínica, por lo que los comprimidos de liberación prolongada de Targin 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 Targin.

### Pacientes de edad avanzada

#### *Oxicodona:*

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

#### *Naloxona:*

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

#### *Naloxona-3-glucurónido:*

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

### Pacientes con insuficiencia hepática

#### *Oxicodona:*

Como media, el  $AUC_{\text{INF}}$  de oxicodona aumentó un 143% (IC 90%: 111, 184) en pacientes con insuficiencia hepática leve, un 319% (IC 90%: 248, 411) en pacientes con insuficiencia hepática moderada y un 310% (IC 90%: 241, 398) en pacientes con insuficiencia hepática grave, en comparación con voluntarios sanos. Como media, la  $C_{\text{máx}}$  de oxicodona aumentó un 120% (IC 90%: 99, 144) en pacientes con insuficiencia hepática leve, un 201% (IC 90%: 166, 242) en pacientes con insuficiencia hepática moderada y un 191% (IC 90%: 158, 231) en pacientes con insuficiencia hepática grave, en comparación con voluntarios sanos. Como media, la  $t_{1/2Z}$  de oxicodona aumentó un 108% (IC 90%: 70, 146) en pacientes con insuficiencia hepática leve, un 176% (IC 90%: 138, 215) en pacientes con insuficiencia hepática moderada y un 183% (IC 90%: 145, 221) en pacientes con insuficiencia hepática grave, en comparación con voluntarios sanos.

#### *Naloxona:*

Como media, el  $AUC_t$  de naloxona aumentó un 411% (IC 90%: 152, 1.112) en pacientes con insuficiencia hepática leve, un 11.518% (IC 90%: 4.259, 31.149) en pacientes con insuficiencia hepática moderada y un 10.666% (IC 90%: 3.944, 28.847) en pacientes con insuficiencia hepática grave, en comparación con voluntarios sanos. Como media, la  $C_{\text{máx}}$  de naloxona aumentó un 193% (IC 90%: 115, 324) en pacientes con insuficiencia hepática leve, un 5.292% (IC 90%: 3.148, 8.896) en pacientes con insuficiencia hepática moderada y un 5.252% (IC 90%: 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  $AUC_{\text{INF}}$  de naloxona debido a que los datos disponibles no eran suficientes. Por ello, las comparaciones de la biodisponibilidad de naloxona se basaron en los valores del  $AUC_t$ .

### *Naloxona-3-glucurónido:*

Como media, el  $AUC_{INF}$  de naloxona-3-glucurónido aumentó un 157% (IC 90%: 89, 279) en pacientes con insuficiencia hepática leve, un 128% (IC 90%: 72, 227) en pacientes con insuficiencia hepática moderada y un 125% (IC 90%: 71, 222) en pacientes con insuficiencia hepática grave, en comparación con voluntarios sanos. Como media, la  $C_{máx}$  de naloxona-3-glucurónido aumentó un 141% (IC 90%: 100, 197) en pacientes con insuficiencia hepática leve y un 118% (IC 90%: 84, 166) en pacientes con insuficiencia hepática moderada, y disminuyó un 98% (IC 90%: 70, 137) en pacientes con insuficiencia hepática grave, en comparación con voluntarios sanos. Como media, la  $t_{1/2Z}$  de naloxona-3-glucurónido aumentó un 117% (IC 90%: 72, 161) en pacientes con insuficiencia hepática leve, disminuyó un 77% (IC 90%: 32, 121) en pacientes con insuficiencia hepática moderada y disminuyó un 94% (IC 90%: 49, 139) en pacientes con insuficiencia hepática grave, en comparación con voluntarios sanos.

### Pacientes con insuficiencia renal

#### *Oxicodona:*

Como media, el  $AUC_{INF}$  de oxicodona aumentó un 153% (IC 90%: 130, 182) en pacientes con insuficiencia renal leve, un 166% (IC 90%: 140, 196) en pacientes con insuficiencia renal moderada y un 224% (IC 90%: 190, 266) en pacientes con insuficiencia renal grave, en comparación con voluntarios sanos. Como media, la  $C_{máx}$  de oxicodona aumentó un 110% (IC 90%: 94, 129) en pacientes con insuficiencia renal leve, un 135% (IC 90%: 115, 159) en pacientes con insuficiencia renal moderada y un 167% (IC 90%: 142, 196) en pacientes con insuficiencia renal grave, en comparación con voluntarios sanos. Como media, la  $t_{1/2Z}$  de oxicodona aumentó un 149% en pacientes con insuficiencia renal leve, un 123% en pacientes con insuficiencia renal moderada y un 142% en pacientes con insuficiencia renal grave, en comparación con voluntarios sanos.

#### *Naloxona:*

Como media, el  $AUC_t$  de naloxona aumentó un 2.850% (IC 90%: 369, 22.042) en pacientes con insuficiencia renal leve, un 3.910% (IC 90%: 506, 30.243) en pacientes con insuficiencia renal moderada y un 7.612% (IC 90%: 984, 58.871) en pacientes con insuficiencia renal grave, en comparación con voluntarios sanos. Como media, la  $C_{máx}$  de naloxona aumentó un 1.076% (IC 90%: 154, 7.502) en pacientes con insuficiencia renal leve, un 858% (IC 90%: 123, 5.981) en pacientes con insuficiencia renal moderada y un 1.675% (IC 90%: 240, 11.676) en pacientes con insuficiencia renal grave, en comparación con voluntarios sanos. No se calcularon la  $t_{1/2Z}$  ni el correspondiente  $AUC_{INF}$  de naloxona porque los datos no eran suficientes. Por ello, las comparaciones de la biodisponibilidad de naloxona se basaron en los valores del  $AUC_t$ . Los cocientes pueden haber resultado influidos por la imposibilidad de caracterizar completamente los perfiles plasmáticos de naloxona en personas sanas.

#### *Naloxona-3-glucurónido:*

Como media, el  $AUC_{INF}$  de naloxona-3-glucurónido aumentó un 220% (IC 90%: 148, 327) en pacientes con insuficiencia renal leve, un 370% (IC 90%: 249, 550) en pacientes con insuficiencia renal moderada y un 525% (IC 90%: 354, 781) en pacientes con insuficiencia renal grave, en comparación con voluntarios sanos. Como media, la  $C_{máx}$  de naloxona-3-glucurónido aumentó un 148% (IC 90%: 110, 197) en pacientes con insuficiencia renal leve, un 202% (IC 90%: 151, 271) en pacientes con insuficiencia renal moderada y un 239% (IC 90%: 179, 320) en pacientes con insuficiencia renal grave, en comparación con voluntarios sanos. En cuanto a la  $t_{1/2Z}$  de naloxona-3-glucurónido, como media la variación entre las personas con insuficiencia renal y las personas sanas no fue significativa.

### Abuso

Para no perjudicar las propiedades de liberación prolongada de los comprimidos, Targin 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 Targin no tendrá el efecto pretendido. En ratas dependientes de oxicodona, la administración de hidroclicloruro de oxicodona / hidroclicloruro 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 realizado estudios de carcinogenicidad a largo plazo con la combinación de oxicodona/naloxona. La carcinogenicidad se evaluó en un estudio de 2 años por sonda oral realizado en ratas Sprague-Dawley. La oxicodona no aumentó la incidencia de tumores en ratas macho y hembra a dosis de hasta 6 mg/kg/día. Las dosis estuvieron limitadas por los efectos farmacológicos de la oxicodona relacionados con los opioides. En cuanto a naloxona oral, se llevó a cabo un estudio de carcinogenicidad durante 24 meses en ratas tratadas con dosis de hasta 100 mg/kg/día y un estudio de carcinogenicidad de 6 meses en ratones TgrasH2 con dosis de hasta 200 mg/kg/día. Los resultados de estos dos estudios indican que, en estas condiciones, naloxona no era 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 Targin suponga un riesgo mutágeno para los seres humanos en las concentraciones terapéuticas.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

#### Núcleo del comprimido:

Etilcelulosa,  
Alcohol estearílico,  
Lactosa monohidrato,  
Talco,  
Estearato de magnesio  
{Targin 5 mg/2,5 mg}  
Hidroxipropilcelulosa  
{Targin 10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg, 40 mg/20 mg}  
Povidona K30

#### Recubrimiento del comprimido:

Alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado,  
Dióxido de titanio (E171),  
Macrogol 3350,  
Talco  
{Targin 5 mg/2,5 mg}  
Laca de aluminio FCF azul brillante (E133)  
{Targin 20/10 mg}  
Óxido de hierro rojo (E172)  
{Targin 40 mg/20 mg}  
Óxido de hierro amarillo (E172)

## 6.2. Incompatibilidades

No procede.

## 6.3. Periodo de validez

Blísteres: 3 años

Botes: 2 años. Período de validez tras la primera apertura: 6 meses

## 6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

{Targin 5 mg/2,5 mg}

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

## 6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de lámina de policloruro de vinilo (PVC)/aluminio

Tamaños de envase: 10, 14, 20, 28, 30 ,50 ,56, 60, 98 o 100 comprimidos.

Botes de HDPE con un cierre de PP resistente a niños

Tamaño de envase: 100 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños y tipos de envases.

## 6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

## 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mundipharma Pharmaceuticals, S.L.

Bahía de Pollensa, 11

28042 Madrid

España

Teléf: 91 3821870

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

Targin 5 mg/2,5 mg

Nº de registro: 71.127

Targin 10 mg/5 mg

Nº de registro: 71.124

Targin 20 mg/10 mg

Nº de registro: 71.125

Targin 40 mg/20 mg

Nº de registro: 71.126

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

Fecha de la primera autorización:

Targin 5 mg/2,5 mg, Targin 10 mg/5 mg, Targin 20 mg/10 mg: 04 /mayo/ 2010

Targin 40 mg/20 mg: 26 /abril /2010

Fecha de la última revalidación:

Targin 5 mg/2,5 mg, Targin 10 mg/5 mg, Targin 20 mg/10 mg, Targin 40 mg/20 mg:

16/enero/2014

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

Enero 2023