



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-02365633-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-02365633-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MUNDIPHARMA LABORATORIES GMBH, representada en el país por MUNDIPHARMA PHARMACEUTICALS ARGENTINA, solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto para la Especialidad Medicinal denominada TARGINACT / NALOXONA – OXICODONA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO DE LIBERACION PROLONGADA, CLORHIDRATO DE NALOXONA 2,5 mg – CLORHIDRATO DE OXICODONA 5 mg; CLORHIDRATO DE NALOXONA 5 mg – CLORHIDRATO DE OXICODONA 10 mg; CLORHIDRATO DE NALOXONA 10 mg – CLORHIDRATO DE OXICODONA 20 mg; CLORHIDRATO DE NALOXONA 20 mg – CLORHIDRATO DE OXICODONA 40 mg; aprobado por Certificado N° 59.293.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma MUNDIPHARMA LABORATORIES GMBH, representada en el país por MUNDIPHARMA PHARMACEUTICALS ARGENTINA, propietaria de la Especialidad Medicinal denominada TARGINACT / NALOXONA – OXICODONA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO DE LIBERACION PROLONGADA, CLORHIDRATO DE NALOXONA 2,5 mg – CLORHIDRATO DE OXICODONA 5 mg; CLORHIDRATO DE NALOXONA 5 mg – CLORHIDRATO DE OXICODONA 10 mg; CLORHIDRATO DE NALOXONA 10 mg – CLORHIDRATO DE OXICODONA 20 mg; CLORHIDRATO DE NALOXONA 20 mg – CLORHIDRATO DE OXICODONA 40 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2021-49884668-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 59.293, consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de copia autenticada de la presente Disposición, con los proyectos de prospectos. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2021-02365633-APN-DGA#ANMAT

Mbv

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2021.06.25 13:25:12 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.06.25 13:25:15 -03:00

Proyecto de Prospecto

TARGINACT®

CLORHIDRATO DE OXICODONA / CLORHIDRATO DE NALOXONA

5 mg/2,5 mg, 10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg y 40 mg/20 mg

COMPRIMIDO DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Venta bajo Receta Oficial

Industria: inglesa

Vía administración oral

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Principio Activo:

- Clorhidrato de Oxycodona / Clorhidrato de Naloxona 5 mg/2,5 mg

Composición: cada comprimido de liberación prolongada contiene 5 mg de clorhidrato de oxycodona equivalente a 4,5 mg de oxycodona y 2,5 mg de clorhidrato de naloxona como 2,73 mg de clorhidrato de naloxona dihidrato equivalente a 2,25 mg de naloxona.

Excipientes: Etilcelulosa 45 20,000 mg, Lactosa monohidratada 71,750 mg, talco 2,500 mg, alcohol estearílico 25,000 mg, Hidroxipropilcelulosa 5,000 mg, estearato de magnesio 1,250 mg,

Revestimiento: Opadry II 85F30569 azul 4,000 mg: Dióxido de titanio E171 1,000 mg, alcohol polivinílico parte hidrolizada 1,600 mg, Macrogol 3350 0,810 mg, talco 0,590 mg, FD& C azul Nro 1 laca de aluminio 0,004mg, **Revestimiento 1:** talco 0,130mg.

Principio Activo:

- Clorhidrato de Oxycodona / Clorhidrato de Naloxona 10 mg/5 mg

Composición: Cada comprimido de liberación prolongada contiene 10 mg de clorhidrato de oxycodona equivalente a 9 mg de oxycodona y 5 mg de clorhidrato de naloxona como 5,45 mg de clorhidrato de naloxona dihidrato equivalente a 4,5 mg de naloxona

Excipientes: Lactosa monohidratada 64,250 mg, alcohol estearílico 25,000 mg, Etilcelulosa N45 10,000 mg, Povidona K30 5,000 mg, talco 2,500 mg, estearato de magnesio 1,250 mg.

Revestimiento: Opadry II 85F18422 blanco 3,720 mg: Macrogol 3350 0,750 mg, talco 0,550 mg, alcohol polivinílico parte hidrolizada 1,490 mg, Dióxido de titanio E171 0,930 mg, **Revestimiento 1:** talco 0,120 mg.

Principio Activo:

- Clorhidrato de Oxycodona / Clorhidrato de Naloxona 20 mg/10 mg

Composición: Cada comprimido de liberación prolongada contiene 20 mg de clorhidrato de oxycodona equivalente a 18 mg de oxycodona y 10 mg de clorhidrato de naloxona como 10,9 mg de clorhidrato de naloxona dihidrato equivalente a 9,0 mg de naloxona.

Proyecto de Prospecto

Excipientes: Lactosa monohidratada 54,500 mg, talco 2,500 mg, estearato de magnesio 1,250 mg, Povidona K30 7,250 mg, alcohol estearílico 29,500 mg, Etilcelulosa N45 12,000 mg.
Revestimiento: Opadry II 85F24151 rosa 4,170 mg, Macrogol 3350 0,840 mg, óxido de hierro rojo E172 0,010 mg, alcohol polivinílico parte hidrolizada 1,670 mg, talco 0,610 mg, Dióxido de titanio E171 1,040 mg. **Revestimiento 1:** talco 0,140 mg.

Principio Activo:

- Clorhidrato de Oxycodona / Clorhidrato de Naloxona 40 mg/20 mg

Composición: Cada comprimido de liberación prolongada contiene 40 mg de clorhidrato de oxycodona equivalente a 36 mg de oxycodona y 20 mg de clorhidrato de naloxona como 21,8 mg de clorhidrato de naloxona dihidrato equivalente a 18 mg de naloxona.

Excipientes: Lactosa monohidratada 109,000 mg, talco 5,000 mg, estearato de magnesio 2,500 mg, Etilcelulosa N45 24,000 mg, Polividona K30 14,500 mg, alcohol estearílico 59,000 mg.
Revestimiento: Opadry II 85F32109 amarillo 8,330 mg; Macrogol 3350 1,680 mg, Dióxido de titanio E171 1,800 mg, Óxido de hierro amarillo E172 0,280 mg, talco 1,230 mg, alcohol polivinílico parte hidrolizada 3,340 mg, **Revestimiento 1:** talco 0,280 mg.

FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberación prolongada

ACCIÓN TERAPEÚTICA

Grupo farmacoterapéutico: Analgésicos Opioides.

Código ATC: N02AA55

INDICACIONES

Dolor agudo que puede manejarse adecuadamente solo con el uso de analgésicos opioides.

Tratamiento sintomático de segunda línea de pacientes con síndrome muy severo idiopático de piernas inquietas luego de no haber obtenido resultados con una terapia dopaminérgica.

El antagonista opioide naloxona se agrega para contrarrestar la constipación inducida por el opioide al bloquear la acción de oxycodona en los receptores opioides localizados en el intestino.

Targinact se encuentra indicado en adultos.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

La oxycodona y la naloxona tienen afinidad por los receptores opioides kappa, mu y delta del cerebro, la médula espinal y los órganos periféricos (ej., intestino). La oxycodona actúa como agonista de estos receptores opioides y se une a los receptores opioides endógenos en el Sistema Nervioso Central (SNC). Por el contrario, la naloxona es un antagonista que actúa sobre todo tipo de receptores opioides.

Proyecto de Prospecto

Efectos farmacodinámicos

Debido a su metabolismo de primer paso pronunciado, la biodisponibilidad de la naloxona por vía oral es <3 %, por lo que es poco probable que tenga un efecto sistémico importante. Debido al efecto del antagonismo competitivo local del efecto que tiene la naloxona sobre la oxycodona mediada por los receptores opioides en el intestino, la naloxona reduce los trastornos de la función intestinal que son habituales en los tratamientos con opioides.

Eficacia y Seguridad Clínica

Para los efectos opioides sobre el sistema endócrino, ver sección *Advertencias especiales y Precauciones de uso*.

En los estudios preclínicos se han observado diversos efectos de los opioides naturales sobre componentes del sistema inmunitario. No se conoce la importancia clínica de estas observaciones. No se conoce si los efectos en el sistema inmunitario de la oxycodona, opioide semisintético, son similares a los de los opioides naturales.

Analgesia

En un estudio doble ciego, de grupos paralelos y de 12 semanas de duración, en el que participaron 322 pacientes con estreñimiento inducido por opioides, los pacientes que recibieron tratamiento con oxycodona clorhidrato - naloxona clorhidrato presentaron una deposición espontánea completa adicional (sin laxantes) en la última semana de tratamiento, en comparación con los pacientes que siguieron utilizando dosis similares de oxycodona clorhidrato en comprimidos de liberación prolongada ($p < 0,0001$). El uso de laxantes en las cuatro primeras semanas fue significativamente menor en el grupo de oxycodona-naloxona que en el grupo de oxycodona en monoterapia (31% versus 55%, respectivamente, $p < 0,0001$). Se obtuvieron resultados similares en un estudio en el que participaron 265 pacientes no oncológicos, y en el que se compararon dosis diarias de oxycodona clorhidrato/naloxona clorhidrato desde 60 mg/30 mg hasta 80 mg/40 mg con oxycodona clorhidrato en monoterapia y con el mismo intervalo de dosis.

Síndrome de Piernas Inquietas

En un estudio de eficacia doble ciego de 12 semanas, 150 pacientes con síndrome idiopático de piernas inquietas severas a muy severas, fueron tratados con oxycodona clorhidrato/naloxona clorhidrato. El síndrome severo tiene un puntaje IRLS (International Restless Leg Syndrome, Síndrome de las piernas inquietas Internacional) entre 21 y 30, y muy severo como puntaje entre 31 y 40.

Los pacientes mostraron una mejora del puntaje IRLS en comparación con los que recibieron el placebo durante todo el periodo de tratamiento. A la semana 12, el puntaje promedio IRLS disminuyó 5,9 puntos en comparación (si consideramos que los pacientes que abandonaron el estudio tuvieron un efecto similar a los que terminaron el tratamiento con placebo, un enfoque muy conservador) . El tratamiento comenzó a hacer efecto desde la primera semana. Se obtuvieron resultados similares en cuanto a las mejoras de la severidad de síntomas del

Proyecto de Prospecto

síndrome de las piernas inquietas (calculado con el puntaje RLS-6), en calidad de vida (calculado por medio del cuestionario RLS-QoL), en calidad de sueño (medido por la escala de sueño MOS), y de la cantidad de pacientes en remisión. Ningún paciente presentó agravamientos durante el estudio.

Propiedades Farmacocinéticas

Clorhidrato de oxycodona

Absorción

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

Distribución

Una vez absorbida, oxycodona se distribuye por todo el organismo. Se une a las proteínas del plasma en una proporción aproximada de 45%. Oxycodona atraviesa la placenta y se puede detectar en la leche materna.

Biotransformación

Oxycodona se metaboliza a la noroxycodona, oximorfona y diversos conjugados glucurónidos en el intestino y el hígado. La Noroxycodona, oximorfona y noroximorfona se producen a través del sistema del citocromo P450. La Quinidina reduce la producción de oximorfona sin tener demasiado efecto sobre la farmacodinámica de la oxycodona. La contribución de los metabolitos al efecto farmacodinámico general es insignificante.

Eliminación

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

Naloxona Clorhidrato

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

Combinación de Oxycodona clorhidrato / Naloxona clorhidrato (Targinact)

Relaciones Farmacocinéticas / Farmacodinámicas

Las características farmacocinéticas de oxycodona a partir del Targinact son equivalentes a las de los comprimidos de oxycodona clorhidrato de liberación prolongada que se administran junto con comprimidos de naloxona clorhidrato de liberación prolongada.

Todas las concentraciones de Targinact son intercambiables.

Proyecto de Prospecto

Tras la administración de la dosis máxima de Targinact a sujetos sanos por vía oral, las concentraciones plasmáticas de naloxona son tan bajas que no es posible realizar un análisis farmacocinéticos. Para realizar un análisis farmacocinético se utiliza naloxona-3-glucurónido como parámetro subrogado, ya que la concentración plasmática alcanza para realizar la medición. En general, la biodisponibilidad y la concentración plasmática máxima (C_{máx}) de oxicodona aumentaron un 16% y un 30% respectivamente, tras la ingesta de un desayuno rico en grasas, en comparación con la administración en ayunas. Se considera que este hecho carece de relevancia clínica, por lo que los comprimidos de liberación prolongada de Targinact pueden tomarse con el estómago lleno o vacío. (**ver sección Posología y Método de administración**).

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 Targinact.

Pacientes Gerontes

Oxicodona

Para el ABC_t de la oxicodona, en promedio hubo un aumento de hasta 118% (IC 90%: 103, 135) en los pacientes de edad avanzada en comparación con voluntarios más jóvenes. Para la C_{máx} de la oxicodona, en promedio hubo un incremento de hasta 114% (IC 90%: 102, 127). Para la C_{mín} de la oxicodona, en promedio hubo un incremento de hasta 128% (IC 90%: 107, 152).

Naloxona

Para el ABC_t de la naloxona, en promedio hubo un incremento de hasta 182% (IC 90%: 123, 270) en los pacientes de edad avanzada, en comparación con voluntarios más jóvenes. Para la C_{máx} de la naloxona, en promedio hubo un incremento de hasta 173% (IC 90%: 107, 280). Para la C_{mín} de la naloxona, en promedio hubo un incremento de hasta 317% (IC 90%: 142, 708).

Naloxona-3-glucurónido

Para el ABC_t de naloxona-3-glucurónido, en promedio hubo un incremento de hasta 128% (IC 90%: 113, 147) en los pacientes de edad avanzada, en comparación con voluntarios más jóvenes. Para la C_{máx} de naloxona-3-glucurónido, en promedio hubo un incremento de hasta 127% (IC 90%: 112, 144). Para la C_{mín} de la naloxona-3-glucurónido, en promedio hubo un incremento de hasta 125% (IC 90%: 105, 148).

Pacientes que padecen insuficiencia hepática

Oxicodona

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

Proyecto de Prospecto

padecen insuficiencia hepática leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con voluntarios sanos.

Naloxona

Para el ABCt de la naloxona, en promedio hubo un incremento de hasta 411% (IC 90%: 152, 1112), 11518% (IC 90%: 4259, 31149) y 10666% (IC 90%: 3944, 28847) en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con voluntarios sanos. Para la Cmáx de la naloxona, en promedio hubo un incremento de hasta 193% (IC 90%: 115, 324), 5292% (IC 90%: 3148, 8896) y 5252% (IC 90%: 3124, 8830) en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con voluntarios sanos. Debido a que los datos disponibles no eran suficientes, no se calcularon la t1/2Z ni el correspondiente ABC_{INF} de la naloxona. Por lo tanto, las comparaciones de la biodisponibilidad de la naloxona se basaron en los valores del ABCt .

Naloxona-3-glucuronido

Para el ABC_{INF} de la naloxona-3-glucurónido, en promedio hubo un incremento de 157% (IC 90%: 89, 279), 128% (IC 90%: 72, 227) y 125% (IC 90%: 71, 222) en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, en comparación con voluntarios sanos. Para la Cmáx de la naloxona-3-glucurónido, en promedio hubo un incremento de hasta 141% (IC 90%: 100, 197) y 118% (IC 90%: 84, 166) y una reducción a 98% (IC 90%: 70, 137) en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con voluntarios sanos. Para la t1/2Z de naloxona-3-glucurónido, en promedio hubo un incremento de hasta 117% (IC 90%: 72, 161) y una reducción a 77% (IC 90%: 32, 121) y a 94% (IC 90%: 49, 139) en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con voluntarios sanos.

Pacientes que padecen insuficiencia renal

Oxicodona

Para el ABC_{INF} de la oxicodona, en promedio hubo un incremento de hasta 153% (IC 90%: 130, 182), 166% (IC 90%: 140, 196) y 224% (IC 90%: 190, 266) en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con voluntarios sanos.

Para la Cmáx de la oxicodona, en promedio hubo un incremento de hasta 110% (IC 90%: 94, 129), 135% (IC 90%: 115, 159) y 167% (IC 90%: 142, 196) en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con voluntarios sanos. En promedio, la t1/2Z de la oxicodona aumentó a 149%, 123% y 142% en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con voluntarios sanos.

Naloxona

Para el ABCt de la naloxona, en promedio hubo un incremento de hasta 2850% (IC 90%: 369, 22042), 3910% (IC 90%: 506, 30243) y 7612% (IC 90%: 984, 58871) en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con voluntarios sanos. Para la Cmáx de la naloxona, en promedio hubo un incremento de hasta 1076% (IC 90%: 154, 7502), 858% (IC 90%: 123, 5981) y 1675% (IC 90%: 240, 11676) en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con voluntarios sanos. Debido a que los datos disponibles no eran suficientes, no se calcularon la t1/2Z ni el correspondiente ABC_{INF} de la naloxona. Por lo tanto, las comparaciones de la biodisponibilidad de la naloxona se basaron

Proyecto de Prospecto

en los valores del ABCt. Puede que la imposibilidad de caracterizar completamente los perfiles plasmáticos de naloxona en personas sanas haya afectado los cocientes.

Naloxona-3-glucuronido

Para el ABC_{INF} de naloxona-3-glucurónido, en promedio hubo un incremento de hasta 220% (IC 90%: 148, 327), 370% (IC 90%: 249, 550) y 525% (IC 90%: 354, 781) en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con voluntarios sanos. Para la C_{máx} de la naloxona-3-glucurónido, en promedio hubo un incremento de hasta 148% (IC 90%: 110, 197), 202% (IC 90%: 151, 271) y 239% (IC 90%: 179, 320) en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con voluntarios sanos. En promedio, la variación entre las personas que padecen insuficiencia renal y las personas sanas en lo que respecta a la t_{1/2Z} de naloxona-3-glucurónido no fue significativa.

Abuso

Para no perjudicar las propiedades de liberación prolongada de los comprimidos de Targinact, no se los debe romper, triturar ni masticar, porque ello provocaría una rápida liberación de los ingredientes activos. Además, la velocidad de eliminación de naloxona es más lenta cuando se administra por vía intranasal. Ambas propiedades indican que el abuso de Targinact no tendrá el efecto pretendido. En ratas dependientes de oxicodona, la administración de oxicodona clorhidrato/naloxona clorhidrato por vía intravenosa en una proporción 2:1 produjo síntomas de abstinencia.

Datos de Seguridad Preclínica

No se dispone de datos de estudios sobre la toxicidad reproductiva de la combinación de oxicodona y naloxona.

En los estudios realizados con los componentes individuales, se demostró que oxicodona no afecta la fertilidad ni el desarrollo embrionario inicial en ratas de ambos sexos en dosis de hasta 8 mg/kg de peso corporal, además que que no causó 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, cuando se utilizaron fetos individuales de conejos 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). 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 prenatal y postnatal en ratas F1 tratadas con 6 mg/kg/día, estos animales presentaron un peso corporal menor que el grupo de referencia con dosis que redujeron el peso materno y la ingestión de alimentos (NOAEL 2 mg/kg de peso corporal).

No hubo efectos sobre los parámetros de desarrollo físico, reflexológico ni sensorial, ni tampoco sobre los índices conductuales ni reproductivos. En los estudios convencionales sobre la toxicidad reproductiva con naloxona administrada por vía oral, se demostró que una dosis por vía oral elevada no tuvo efectos teratogénicos ni embriotóxicos/fetotóxicos, y que no afectó al desarrollo perinatal/postnatal. Las dosis muy elevadas (800 mg/kg/día) de naloxona

Proyecto de Prospecto

incrementaron la cifra de crías muertas en durante el puerperio, en dosis que produjeron toxicidad materna significativa en ratas (p. ej., pérdida de peso, convulsiones). Sin embargo, no se observaron efectos en el desarrollo ni en el comportamiento en las crías que sobrevivieron.

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

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

POSOLOGIA/DOSIFICACION – MODO DE ADMINISTRACION

Posología

Analgesia

La eficacia analgésica de Targinact es equivalente a las formulaciones de oxycodona clorhidrato liberación prolongada.

La dosis debe adaptarse según la intensidad del dolor y a la sensibilidad de cada paciente. Salvo que su médico le indique otra cosa, la dosis habitual es::

Adultos

La dosis inicial habitual para un paciente que no ha recibido tratamiento previo con opioides es de 10 mg / 5 mg de oxycodona clorhidrato / naloxona clorhidrato cada 12 horas.

Se encuentran disponibles concentraciones menores a fin de facilitar la titulación de la dosis cuando se inicia una terapia con opioides y a fin de realizar ajustes de dosis de manera individual.

Los pacientes que ya están bajo tratamientos con opioides pueden comenzar con dosis más altas dependiendo de la experiencia previa con opioides.

La dosis máxima diaria recomendada de estos comprimidos es 160 mg de oxycodona clorhidrato y 80 mg de naloxona clorhidrato. La dosis máxima diaria se reserva para pacientes que han sido previamente mantenidos de manera estable con dosis diarias y que han requerido un aumento de la dosis. En caso de que se considere aumentarles la dosis, se debe tener especial cuidado con aquellos pacientes que padezcan insuficiencia renal o insuficiencia hepática leve. Si necesita una dosis mayor, su médico puede recetarle más clorhidrato de oxycodona de liberación prolongada. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la dosis diaria máxima de clorhidrato de oxycodona de liberación prolongada no debe superar los 400 mg. En caso de aumentar la dosis de clorhidrato de oxycodona, el efecto beneficioso que el clorhidrato de naloxona tiene en la función intestinal puede verse afectado.

Proyecto de Prospecto

Luego de discontinuar por completo el tratamiento con estos comprimidos y con un cambio subsecuente hacia otro opioide, es probable que la función intestinal empeore.

Algunos pacientes que toman estos comprimidos de liberación prolongada siguiendo un esquema de tiempo regular, requieren analgésicos de liberación inmediata como medicación de "rescate" para el dolor persistente. Targinact es una formulación de liberación prolongada y por lo tanto no apropiado para el dolor persistente. Para el tratamiento de dolor crónico, una dosis simple de "medicación de rescate" debería ser aproximadamente un sexto del equivalente de dosis diaria de oxicodona clorhidrato. La necesidad de recibir más de dos "rescates" por día es por lo general un indicio que la dosis necesita un ajuste de aumento. Este ajuste debe realizarse cada 1-2 días en etapas de dos veces diarias con la dosis de 5 mg / 2,5 mg, o de ser necesario 2,5 mg / 1,25 mg o 10 mg / 5 mg de oxicodona clorhidrato / naloxona clorhidrato hasta que se alcance una dosis estable. El objetivo es establecer una dosis de dos veces al día específica para el paciente que mantenga una analgesia adecuada y que use la mínima medicación de rescate posible mientras sea necesario el tratamiento del dolor. Deben tenerse en cuenta las concentraciones pico plasmáticas levemente elevadas (dosis corregida) cuando se usan los comprimidos de 2,5 mg/1,25 mg.

Targinact se ingiere en dosis determinadas, dos veces al día, siguiendo un esquema específico. Mientras que una administración simétrica (la misma dosis a la mañana y a la noche) sujeta a un esquema fijo (cada 12 horas) es apropiada para la mayoría de los pacientes, algunos pacientes dependiendo de la situación de dolor individual, podrían verse beneficiados a partir de una dosis asimétrica adaptada al patrón de dolor del individuo. En general, se seleccionará la dosis analgésica mínima efectiva.

En terapia del dolor para casos no malignos, las dosis diarias de hasta 40 mg / 20 mg de oxicodona clorhidrato / naloxona clorhidrato son por lo general suficientes, pero podría ser necesario el uso de dosis más elevadas.

Para las dosis que no sean factibles/practicables con esta concentración, se encuentran disponibles otras concentraciones de este producto medicinal.

Síndrome de piernas inquietas

Targinact está indicado para pacientes que sufren de SPI (RLS) durante por lo menos 6 meses. El síndrome de piernas inquietas debe manifestarse todos los días durante el día (≥ 4 días por semana). Targinact debe usarse después de que otros tratamientos dopaminérgicos previos hayan fallado. El fracaso de un tratamiento dopaminérgico se define como una respuesta inicial inadecuada, una respuesta que se ha convertido en inadecuada con el tiempo, aparición de un aumento o una total intolerabilidad a pesar de dosis adecuadas. El Tratamiento previo con al menos un medicamento dopaminérgico debe haber durado al menos 4 semanas. Puede ser aceptable un periodo menor en caso de una total intolerabilidad al tratamiento con dopaminérgicos.

La dosis debe ajustarse a la sensibilidad de cada paciente de manera individual.

Proyecto de Prospecto

El tratamiento de pacientes con síndrome de piernas inquietas con Targinact debe estar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el manejo del síndrome.

A menos que se indique de otra manera, Targinact deberá administrarse de la siguiente manera:

Adultos

La dosis usual de inicio es 5 mg de oxicodona clorhidrato / 2,5 mg naloxona clorhidrato cada 12 horas.

Se recomienda un ajuste de la dosis semanal en caso de requerir dosis más altas. La dosis promedio en el estudio esencial fue de 20 mg clorhidrato de oxicodona /10 mg de clorhidrato de naloxona. Dosis más altas de hasta 60 mg de clorhidrato de oxicodona y 30 mg de clorhidrato de naloxona pueden ayudar a algunos pacientes. Targinact se toma en dosis determinadas, dos veces al día, en base a un horario específico. Si bien una administración simétrica (la misma dosis a la mañana y a la noche) siguiendo un horario específico (cada 12 horas) es apropiada para la mayoría de los pacientes, para otros, teniendo en cuenta su situación particular, una dosificación asimétrica ajustada a su necesidad puede ayudarlos. En general, debería indicarse la dosis efectiva mínima.

Para dosis que no sean factibles/practicables con esta concentración, existen otras concentraciones disponibles de este producto medicinal.

Analgesia / Síndrome de piernas inquietas

Pacientes gerontes:

Como ocurre con adultos jóvenes, la dosis deberá ajustarse a la intensidad del dolor o a los síntomas del síndrome, y a la sensibilidad de cada paciente. *Pacientes que padecen insuficiencia hepática*

Un ensayo clínico demostró que las concentraciones en plasma tanto de oxicodona como naloxona son elevadas en pacientes con disfunción hepática. Se demostró que la concentración de naloxona depende de niveles más altos de oxicodona (**ver sección Propiedades Farmacocinéticas**). La relevancia clínica de una exposición relativamente mayor de naloxona en pacientes que padecen insuficiencia hepática todavía no se conoce. Es importante ser muy cuidadoso al administrar estos comprimidos a pacientes con insuficiencia hepática leve (**ver sección Advertencias Especiales y Precauciones de uso**). Targinact se encuentra contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática leve o severa (**ver sección Contraindicaciones**).

Pacientes que padecen insuficiencia renal

Un ensayo clínico demostró que en pacientes que padecen insuficiencia renal los niveles tanto de clorhidrato de oxicodona como de naloxona son elevados (**ver sección Propiedades Farmacocinéticas**). Se demostró que la concentración de naloxona depende de niveles más altos de oxicodona (**ver sección Propiedades Farmacocinéticas**). La relevancia clínica de una exposición relativamente mayor de naloxona en pacientes con insuficiencia renal aún no se conoce. Deberán tomarse recaudos cuando se administra estos comprimidos a pacientes con insuficiencia renal (**ver sección Advertencias especiales y Precauciones de uso**).

Proyecto de Prospecto

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de Targinact en niños menores de 18 años de edad no se ha establecido. No se dispone de datos.

Método de Administración

Uso oral

Estos comprimidos de liberación prolongada se toman dos veces por día, en un horario específico.

Los comprimidos de liberación prolongada pueden ingerirse con o sin alimentos con suficiente líquido. Estos comprimidos deben tragarse entero, no cortar ni disolver en la boca o triturar (**ver sección Advertencias Especiales y Precauciones de Uso**).

Duración del Tratamiento

Estos comprimidos no deben administrarse por más tiempo del estrictamente necesario. En caso de ser necesario un tratamiento a largo plazo en vista de la naturaleza y severidad de la enfermedad, deberán realizarse cuidadosos y regulares monitoreos a fin de establecer hasta qué punto y cuánto tiempo más se necesita continuar con el tratamiento.

Analgesia

Se recomienda bajar gradualmente la dosis cuando el tratamiento con opioides ya no sea necesario (**ver sección Advertencias Especiales y Precauciones de Uso**).

Síndrome de piernas inquietas

Por lo menos cada tres meses durante la terapia con Targinact los pacientes deben ser evaluados por un médico.

El tratamiento solo debe continuar si se considera que el uso de Targinact es efectivo y que los beneficios obtenidos superan los efectos adversos y los potenciales daños que pueda causar al paciente. Pasado un año de tratamiento, se aconseja iniciar un período de transición bajando de forma gradual la dosis de Targinact durante una semana aproximadamente para así determinar si el tratamiento con Targinact debe continuar.

Se aconseja que, cuando el paciente ya no requiere tratamiento con opioides, la suspensión del tratamiento se realice mediante una reducción gradual en la dosis durante aproximadamente una semana para así reducir el riesgo de sufrir el síndrome de abstinencia (**ver sección Advertencias Especiales y Precauciones de Uso**).

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a los ingredientes activos o a cualquiera de los excipientes listados **en la sección Composición cuali-cuantitativa**.
- Depresión respiratoria severa con hipoxia y/o hipercapnia,
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) grave,
- Cardiopatía pulmonar,
- Asma bronquial grave,
- Íleo paralítico no inducido por opioides

Proyecto de Prospecto

- Disfunción hepática moderada a grave

Adicionalmente para síndrome de piernas inquietas:

- Antecedentes de abuso al opioide.

ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES DE USO

El mayor riesgo de consumir opioides en exceso es la depresión respiratoria.

Deberán tomarse recaudos cuando se administran estos comprimidos a personas mayores o pacientes enfermos, pacientes con íleo paralítico inducido por opioides, pacientes que presenten insuficiencia pulmonar grave, pacientes con apnea del sueño, mixedema, hipotiroidismo, enfermedad de Addison (insuficiencia cortico suprarrenal), psicosis tóxica, coleditiasis, hipertrofia de próstata, alcoholismo, delirium tremens, pancreatitis, hipotensión, hipertensión, enfermedad cardiovascular pre-existente, traumatismo de cabeza (debido al riesgo de un incremento en la presión intracraneal), desorden epiléptico o predisposición a tener convulsiones.

Se recomienda precaución en pacientes que toman inhibidores MAO o depresores del SNC.

Riesgo debido al uso concomitante de medicamentos sedantes tales como benzodiazepinas y fármacos relacionados:

El uso concomitante de opioides, que incluye clorhidrato de oxicodona y medicamentos sedantes tales como benzodiazepinas o fármacos relacionados puede provocar sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la indicación concomitante con estos medicamentos sedantes debe quedar reservada para pacientes para los cuales las opciones de un tratamiento alternativo no son posibles. Si se toma la decisión de indicar Targinact de manera concomitante con medicamentos sedantes, deberá usarse la dosis efectiva más baja, y la duración de tratamiento deberá ser lo más corta posible.

Los pacientes deber ser seguidos de cerca para observar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. En este sentido, es altamente recomendable informar a los pacientes y a las personas que los cuidan para que estén alertas sobre estos síntomas (ver sección Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción).

Se deberán tomar precauciones en pacientes con síndrome de piernas inquietas con síndrome de apnea del sueño adicional con estos comprimidos debido al mayor riesgo de presentar depresión respiratoria. No existen datos sobre el riesgo debido a que los pacientes en ensayos clínicos con síndrome de apnea del sueño fueron excluidos.

Es importante ser muy cuidadoso al administrar estos comprimidos a pacientes que padecen insuficiencia hepática o renal leve. En el caso de los pacientes que padecen insuficiencia renal grave, es particularmente necesario el estricto control médico..

La diarrea puede considerarse como un efecto de la naloxona.

Proyecto de Prospecto

Los pacientes que han sido tratados con opioides durante largos periodos y que se están cambiando a Targinact, pueden al principio sentir síntomas de abstinencia. Es posible que esos pacientes requieran particular atención. Targinact 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 requerir dosis más elevadas a fin de mantener el efecto analgésico deseado. La administración crónica de estos comprimidos puede generar dependencia. 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 Posología y Método de Administración**).

No existe experiencia clínica con el uso de Targinact en tratamiento a largo plazo para síndrome de las piernas inquietas por más de 1 año (**ver sección Posología y Método de Administración**).

Existe la posibilidad de experimentar dependencia psicológica (adicción) a analgésicos opioides, incluido Targinact. Estos comprimidos deberían usarse con especial cuidado en pacientes con antecedentes de abuso de alcohol y drogas. La oxycodona sola tiene un perfil de abuso similar a otros fuertes agonistas opioides.

A fin de no disminuir las características de la liberación prolongada de los comprimidos, estos deberán tragarse enteros, no deben partirse, masticarse ni triturarse. Partir, masticar o triturar los comprimidos de liberación prolongada para su ingestión lleva a una liberación más rápida de los principios activos pudiéndose absorber una dosis de oxycodona potencialmente mortal (**ver sección Sobredosis**).

Los pacientes que hayan experimentado somnolencia y/o un episodio de sueño repentino deben abstenerse de manejar u operar con máquinas. Por otra parte, pueden llegar a considerarse una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento. Debido a posibles efectos aditivos, debe tenerse sumo cuidado si los pacientes están en tratamiento con otros sedativos aparte de Targinact (**ver secciones Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción y Efectos sobre la capacidad para conducir y manejar maquinarias**).

El uso concomitante de alcohol y Targinact puede incrementar los efectos no deseados de Targinact. Debe evitarse su uso concomitante.

No se han llevado a cabo estudios sobre la seguridad y eficacia de Targinact en niños y adolescentes por debajo de los 18 años de edad. Por lo tanto, su uso en niños y adolescentes por debajo de los 18 años de edad no se recomienda.

No hay experiencia clínica en pacientes con cáncer asociado a carcinomatosis peritoneal o con síndrome suboclusivo en estados avanzados de cáncer digestivo y pélvico. Por lo tanto, el uso de estos comprimidos no se recomienda para esta población.

Proyecto de Prospecto

Estos comprimidos no están recomendados para el uso previo a la cirugía o dentro de las primeras 12-24 horas posteriores a una cirugía. El momento exacto de inicio del tratamiento con estos comprimidos después de una intervención quirúrgica depende del tipo y de 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-beneficio para cada paciente.

Seramente se desalienta cualquier tipo de abuso con estos comprimidos por parte de adictos a las drogas.

Si personas con dependencia a 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 el carácter de la naloxona de antagonista del receptor de opioides) o que aumenten los síntomas de abstinencia ya presentes (**ver sección *Sobredosis***).

Estos comprimidos consisten de una matriz de polímero doble, diseñada solo para uso oral. El abuso de inyecciones parenterales de los componentes de los comprimidos de liberación prolongada (especialmente talco) posiblemente provoquen necrosis del tejido local y granuloma pulmonar, así como también inducir graves efectos no deseados potencialmente fatales.

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

Los opioides, tales como la oxycodona, pueden influir sobre el eje hipotalámico, pituitario y adrenal o sobre el eje hipotalámico, pituitario y gonadal. Entre las alteraciones causadas, se observan el aumento de la prolactina sérica y la disminución de la testosterona y el cortisol en el plasma. Los síntomas clínicos podrían manifestarse en ese tipo de cambios hormonales..

El uso de Targinact puede provocar resultados positivos en un control antidoping. El uso de Targinact como agente dopante puede resultar peligroso para la salud.

Este producto medicinal contiene lactosa. Los pacientes que sufren intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa total o mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento **INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN**

El uso concomitante de opioides con medicamentos sedantes tales como benzodiazepinas o fármacos relacionados aumenta 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 limitarse (**ver sección *Advertencias especiales y Precauciones de uso***).

Las sustancias que tienen efectos depresores del SNC incluyen: otros opioides, gabapentinoides tales como la pregabalina, ansiolíticos, hipnóticos y sedantes (incluidas las benzodiazepinas), antipsicóticos, antidepresivos, antihistamínicos y antieméticos.

Proyecto de Prospecto

La administración concomitante de oxicodona con agentes serotoninérgicos, tales como el inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) o el inhibidor de la recaptación de la serotonina y noradrenalina (IRSN), pueden provocar toxicidad serotoninérgica. Los síntomas de toxicidad serotoninérgica pueden incluir cambios en el estado mental (ej.: agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autonómica (ej.: taquicardia, presión arterial lábil, hipertermia), anomalías neuromusculares (ej.: hiperreflexia, descoordinación, rigidez) y/o síntomas gastrointestinales (ej.: náuseas, vómitos, diarrea). La oxicodona debe utilizarse con precaución; puede resultar necesario reducir la dosis de los pacientes que toman estos medicamentos.

El alcohol puede agravar los efectos farmacodinámicos de Targinact; debe evitarse su uso concomitante.

Se han observado variaciones clínicamente relevantes del cociente internacional normalizado (CIN, INR o valor de Quick) en ambos sentidos en personas tratadas simultáneamente con oxicodona y anticoagulantes cumarínicos. La oxicodona se metaboliza principalmente a través de las vías del CYP3A4 y parcialmente a través de las vías del CYP2D6 (**ver sección *Propiedades Farmacocinéticas***). Las actividades de estos pasajes metabólicos pueden verse inhibidos o inducidos por varias drogas co-administradas o elementos dietarios. Las dosis de Targinact pueden necesitar ser ajustadas de acuerdo a necesidad.

Los inhibidores del CYP3A4, tales como los antibióticos macrólidos (ej., claritromicina, eritromicina, telitromicina), agentes antifúngicos azoles (ej., ketoconazol, voriconazol, itraconazol, y el posaconazol), inhibidores de la proteasa (ej., ritonavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir), cimetidina y jugo de pomelo pueden causar una disminución de la eliminación de la oxicodona, lo cual puede provocar un aumento de las concentraciones de oxicodona en plasma. Podría ser necesaria una reducción en la dosis de Targinact con una subsecuente re-titulación de ser necesario.

Los inductores del CYP3A4, tales como la rifampicina, carbamazepina, fenitoina y la Hierba de San Juan pueden inducir en el metabolismo de la oxicodona y causar un aumento en la eliminación de la droga, dando como resultado una disminución en las concentraciones de oxicodona en plasma. Se recomienda tener precaución y puede ser necesaria otra titulación para alcanzar un nivel adecuado para control del dolor.

En teoría, los fármacos que inhiben la actividad del CYP2D6, tales como la paroxetina, fluoxetina y quinidina, pueden causar disminución en la eliminación de la oxicodona lo que podría derivar en un aumento de las concentraciones de oxicodona en plasma. La administración concomitante con inhibidores del CYP2D6 tiene un efecto insignificante sobre la eliminación de oxicodona y no tuvo influencia sobre los efectos farmacodinámicos de la oxicodona.

Los estudios sobre metabolismo in vitro indican que no se espera que aparezcan interacciones clínicamente relevantes entre la oxicodona y la naloxona. La posibilidad de interacciones clínicamente relevantes entre el paracetamol, el ácido acetil salicílico o la naltrexona y la combinación de oxicodona y naloxona en concentraciones terapéuticas es mínima.

Proyecto de Prospecto

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se tienen datos sobre el uso de Targinact en el embarazo de la mujer y durante el nacimiento. La escasa información sobre el uso de oxicodona durante el embarazo en humanos no revela evidencia de un aumento en el riesgo de anomalías congénitas.

En relación a la naloxona, es insuficiente la información clínica disponible sobre la exposición durante el embarazo. Sin embargo, la exposición de la mujer a la naloxona luego de usar estos comprimidos es relativamente baja (*ver sección Propiedades Farmacocinéticas*). Tanto la oxicodona como la naloxona atraviesan la placenta. Los estudios en animales no han sido llevados a cabo con una combinación de oxicodona y naloxona (*ver sección Datos de Seguridad Preclínica*). Los estudios en animales con oxicodona o naloxona administrada como drogas independientes no han revelado efectos teratogénicos o embrio-tóxicos.

La administración a largo plazo de oxicodona durante el embarazo puede provocar síntomas de abstinencia en el recién nacido. Si se administra durante el nacimiento del bebé, la oxicodona puede provocar depresión respiratoria en el recién nacido. Estos comprimidos deben usarse durante el embarazo solo si los beneficios superan los posibles riesgos para el bebé aún no nacido o en neonatos.

Lactancia

La oxicodona pasa a la leche materna. La proporción entre la concentración de oxicodona en leche y plasma es de 3:4:1; por lo tanto, pueden producirse efectos en el lactante. Se desconoce si la naloxona pasa a la leche materna. Sin embargo, luego del uso de estos comprimidos, los niveles sistémicos de naloxona son muy bajos (*ver sección Propiedades Farmacocinética*). No puede excluirse el riesgo del lactante, en particular luego de la ingesta de la madre en periodo de lactancia de dosis múltiples de estos comprimidos. La lactancia debería discontinuarse durante el tratamiento con Targinact.

Fertilidad

No se cuenta con datos relacionados con la fertilidad.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y OPERAR MAQUINAS

Targinact posee una influencia moderada sobre la habilidad para manejar y operar con máquinas. Esto es particularmente frecuente al comienzo del tratamiento, luego del aumento de la dosis o de rotación de producto y si estos comprimidos se combinan con otros agentes depresores del SNC. Los pacientes estabilizados en una dosis específica no necesariamente, deberían sufrir restricciones. Por lo tanto, los pacientes deberán consultar con su médico para saber si se les permite manejar u operar con maquinarias.

Se debe advertir a los pacientes en tratamiento con **Targinact** que presenten somnolencia, y/o episodios de sueño repentino que no manejen ni lleven a cabo actividades donde pueda verse

Proyecto de Prospecto

afectada su capacidad de permanecer alerta pudiendo poner en riesgo su integridad y la de otros y sufrir lesiones graves o la muerte (por ejemplo: operar con máquinas) hasta que se hayan resuelto dichos episodios recurrentes y la somnolencia (***ver también secciones Advertencias Especiales y Precauciones de Uso e Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción***).

Cuando se receta este medicamento, los pacientes deben ser advertidos de:

- El medicamento puede disminuir su capacidad para manejar
- No conduzca hasta que no esté seguro de cómo lo afecta este medicamento

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 desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

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

Reacciones adversas en el tratamiento del dolor

Trastornos del sistema inmunitario

Poco frecuente: Hipersensibilidad

Trastornos metabólicos y nutricionales

Frecuente: Poco apetito o falta de apetito

Trastornos psiquiátricos

Frecuente: Insomnio

Poco frecuente: Pensamiento anormal, ansiedad, estado de confusión, depresión, disminución en la libido, nervios, inquietud

Raros: drogodependencia.

Frecuencia Desconocida: Euforia, alucinaciones, pesadillas, agresividad.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuente: Mareos, dolor de cabeza, somnolencia

Poco frecuente: Convulsiones (especialmente en personas que sufren de epilepsia o son propensos a las convulsiones), pérdida de la atención, disgeusia, trastornos del habla, síncope, temblores, letargo

Frecuencia Desconocida: Parestesia, sedación

Trastornos de la vista

Proyecto de Prospecto

Poco frecuentes: Disminución de la visión

Trastornos del oído y del laberinto

Frecuentes: Vértigo

Trastornos cardíacos

Poco frecuentes: Angina de pecho (especialmente en pacientes con antecedentes de enfermedad de las arterias coronarias), palpitaciones

Raros: Taquicardia

Trastornos vasculares

Frecuentes: Sofocón

Poco frecuente: Disminución de la presión arterial, incremento de la presión arterial

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: Disnea, rinorrea, tos

Raros: Bostezos

Frecuencia Desconocida: Depresión respiratoria

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Dolor abdominal, constipación, diarrea, boca seca, dispepsia, vómitos, náuseas, flatulencias

Poco frecuentes: Distensión abdominal

Raros: Trastornos dentales

Frecuencias Desconocida: Eructos

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuentes: Incremento de enzimas hepáticas, cálculos biliares

Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo

Frecuentes: Prurito, sarpullidos, hiperhidrosis

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Poco frecuentes: Espasmos musculares, mialgia

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: Micción urgente

Frecuencia Desconocida: Retención urinaria

Trastornos del sistema reproductivo y mamarias

Frecuencia Desconocida: Disfunción eréctil

Trastornos generales y condiciones del lugar de administración

Frecuentes: Astenia, agotamiento

Poco frecuentes: Dolor del pecho, escalofríos, síndrome de abstinencia, malestar, dolor, edema periférico, sed

Proyecto de Prospecto

Exploraciones

Poco frecuentes: Pérdida de peso

Raros: Aumento de peso

Lesión, intoxicación y complicaciones en el procedimiento

Poco frecuentes: Lesiones de accidentes

Para la sustancia activa clorhidrato de oxicodona, se conocen las siguientes reacciones adversas:

Debido a sus propiedades farmacológicas, el clorhidrato de oxicodona puede causar depresión respiratoria, miosis, broncoespasmos y espasmos de músculos lisos, y también suprimir el reflejo tusígeno.

Infecciones e infestaciones

Raro: Herpes simple

Trastornos del sistema inmune

Frecuencia Desconocida: Reacciones anafilácticas

Trastornos metabólicos y nutricionales

Poco frecuentes: Deshidratación

Raros: Aumento del apetito

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: Cambio de humor y de personalidad, menor actividad, hiperactividad psicomotora

Poco frecuentes: Agitación, trastornos de la percepción (por ejemplo, desrealización),

Trastornos del sistema nervioso

Poco frecuentes: Falta de concentración, migraña, hipertonia, contracciones involuntarias de los músculos, hipoestesia, falta de coordinación

Frecuencia Desconocida: Hiperalgia

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuentes: Hipoacusia

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: Vasodilatación

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales

Poco frecuentes: Disfonía

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Hipo

Poco frecuente: Disfagia, íleo, úlceras en la boca, estomatitis.

Raros: Melena, sangrado gingival

Frecuencia Desconocida: Caries dentales

Proyecto de Prospecto

Trastornos hepatobiliares

Frecuencia Desconocida: Colestasis

Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo

Poco frecuentes: Piel seca

Raros: Urticaria

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: Disuria

Trastornos del sistema reproductivo y mamarias

Poco frecuentes: Hipogonadismo

Frecuencia Desconocida: Amenorrea

Trastornos generales y condiciones del lugar de administración

Poco frecuentes: Edema, tolerancia a los fármacos

Frecuencia Desconocida: Síndrome de abstinencia farmacológica neonatal

Efectos no deseados del tratamiento del síndrome de las piernas inquietas

La siguiente lista muestra las reacciones adversas que presentó Targinact en un estudio clínico aleatorizado, controlado con placebo, de 12 semanas de duración, llevado a cabo con un total de 150 pacientes que recibieron Targinact y 154 pacientes con placebo, con dosis diarias de entre 10 mg/5 mg y 80 mg/40 mg de clorhidrato de oxycodona/clorhidrato de naloxona. Se agregaron con "frecuencia desconocida" las reacciones adversas asociadas con estos comprimidos que no se presentaron en la población con síndrome de las piernas inquietas del estudio.

Trastornos del sistema inmunitario

Frecuencia Desconocida: Hipersensibilidad

Trastornos metabólicos y nutricionales

Frecuentes: Poco apetito o falta de apetito

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: Insomnio, depresión

Poco frecuentes: Libido baja, ataques de sueño

Frecuencia Desconocida: Pensamiento anormal, ansiedad, estado de confusión, nervios, inquietud, euforia, alucinaciones, pesadillas, farmacodependencia, agresividad.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Dolor de cabeza, somnolencia

Frecuentes Mareos, problemas de concentración, temblores, parestesia

Poco frecuentes: Disgeusia

Frecuencia Desconocida: Convulsiones (especialmente en personas que sufren de epilepsia o son propensos a las convulsiones), sedación, trastornos del habla, síncope, letargo

Proyecto de Prospecto

Trastornos de la vista

Frecuentes: Disminución de la visión

Trastornos del oído y del laberinto

Frecuentes: Vértigo

Trastornos cardíacos

Frecuentes Desconocida: Angina de pecho, (especialmente en pacientes con antecedentes de enfermedad de las arterias coronarias), palpitaciones, taquicardia

Trastornos vasculares

Frecuentes: Sofocos, disminución de la presión arterial, incremento de la presión arterial

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales

Poco frecuentes: Disnea

Frecuencia Desconocida: Tos, rinorrea, depresión respiratoria, bostezos

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Constipación, náuseas

Frecuentes: Dolor abdominal, boca seca, vómitos

Poco frecuentes: Flatulencias

Frecuencia Desconocida: Distensión abdominal, diarrea, dispepsia, eructos, trastornos dentales

Trastornos hepato biliares

Frecuentes: Aumento del número de enzimas hepáticas (aumento de la alanina aminotransferasa y de gamma-glutamyl-transferasa)

Frecuencia Desconocida: Cálculos biliares

Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo

Muy frecuentes: Hiperhidrosis

Frecuentes: Prurito, sarpullidos

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuencia Desconocida: Espasmos musculares, mialgia

Trastornos renales y urinarios

Frecuencia Desconocida: Micción urgente, retención urinaria

Trastornos del sistema reproductivo y mamarios

Poco frecuentes: Disfunción eréctil

Trastornos generales y condiciones del lugar de administración

Muy frecuentess: Fatiga

Proyecto de Prospecto

Frecuente: Dolor de pecho, escalofríos, sed, dolor

Poco frecuente: Síndrome de abstinencia, edema periférico.

Frecuencia Desconocida: Malestar, astenia

Exploraciones

Frecuencia Desconocida: Aumento de peso, pérdida de peso

Lesión, intoxicación y complicaciones en el procedimiento

Poco frecuentes: Lesiones de accidentes

Informes de posibles reacciones adversas

Es importante informar posibles reacciones adversas luego de la autorización del producto medicinal porque ello permite el monitoreo continuo del equilibrio entre los beneficios y los riesgos del producto. Se les pide a los profesionales de la salud que informen cualquier reacción adversa posible por medio de *la página web del ANMAT (véase sobredosis)*.

SOBREDOSIS

Síntomas de intoxicación

Dependiendo de los antecedentes del paciente, una sobredosis de Targinact puede manifestarse con síntomas que son ya sea disparado por la oxycodona (agonista de los receptores opioides) o por naloxona (antagonista de los receptores opioides).

Los síntomas de sobredosis por oxycodona incluyen miosis, depresión respiratoria, somnolencia con progresión al estupor, flacidez musculo-esquelética, bradicardia, e hipotensión. En casos más severos pueden ocurrir coma, edema pulmonar no-cardiogénico e insuficiencia circulatoria lo que puede derivar en un desenlace fatal.

Los síntomas de sobre dosis con naloxona sola son poco probables.

Tratamiento por Intoxicación

Los síntomas de abstinencia debidos a una sobredosis de naloxona deberán tratarse sintomáticamente en un entorno de estricta supervisión.

Los síntomas clínicos que sugieran una sobredosis con oxycodona, podrían tratarse con la administración de antagonistas opioides (ej., naloxona clorhidrato 0,4 – 2 mg intravenoso). La administración debería repetirse a intervalos de 2-3 minutos, de acuerdo a necesidad clínica. También es posible aplicar una infusión de 2 mg de clorhidrato de naloxona en 500 ml de cloruro de sodio al 0,9% o dextrosa al 5% (0,004 mg/ml de naloxona). La infusión debería aplicarse a una velocidad alineada al bolo administrado previamente y de acuerdo a la respuesta del paciente.

Deberá considerarse la posibilidad de realizar un lavado gástrico.

Se debe recurrir a medidas de control (respiración artificial, oxígeno, vasopresores e infusiones de fluidos) para manejar el choque circulatorio que conlleva a una sobredosis. Los paros cardíorespiratorios o arritmias podrían requerir masaje cardíaco o desfibrilación. Deberá

Proyecto de Prospecto

aplicarse respiración artificial de ser necesario. Deberá mantenerse el metabolismo de fluidos y electrolitos.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) -962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011)654-6648/658-7777

Optativamente otros centros de intoxicación

Precauciones especiales de conservación

No almacenar a más de 25°C.

Conservar en su estuche original a fin de protegerlo de la luz.

Naturaleza y contenido del recipiente

- Estuche conteniendo 14 comprimidos de Liberación Prolongada con 1 blíster
- Estuche conteniendo 28 comprimidos de Liberación Prolongada con 2 blísteres de 14 comprimidos cada uno.
- Estuche conteniendo 56 comprimidos de liberación prolongada con 3 blísteres de 14 comprimidos cada uno.
- Estuche conteniendo 98 comprimidos de Liberación Prolongada con 7 blísteres de 14 comprimidos **“DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO”**

Precauciones especiales de eliminación

No deseche los medicamentos en aguas residuales o en la basura doméstica. Consulte a su farmacéutico cómo descartar los medicamentos que usted ya no utiliza. Estas medidas ayudan a proteger el medio ambiente.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Este medicamento debe ser exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado No.:59.293

Director Técnico: Farm. Juan Mangini

Fabricado y Acondicionado por: Bard Pharmaceuticals Ltd., unidad 191, Cambridge Science Park, Milton Road. Cambridge, CB4 0GW. Reino Unido

Importado y comercializado por: Mundipharma Pharmaceuticals Argentina S.R.L., Alvarado Nº 2743, Ciudad Autónoma de Bs. As., Argentina, **Representante de:** Mundipharma Laboratories GmbH., Suiza.

Este producto está sujeto a plan de gestión de riesgo (PGR).



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-02365633- MUNDIPHARMA - Prospectos - Certificado N59.293

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 23 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.03 16:32:42 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.06.03 16:32:42 -03:00