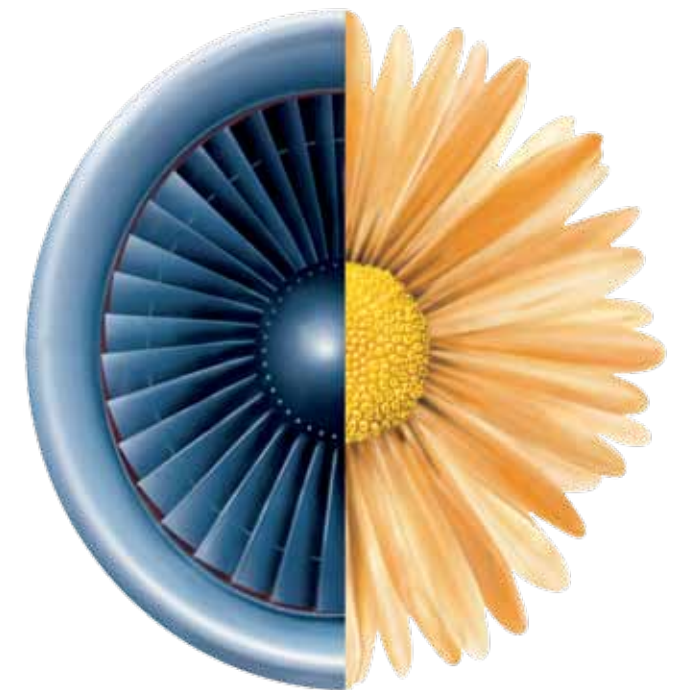


  **TARGIN<sup>®</sup>**  
Oxicodona /Naloxona



# MONOGRAFÍA

de producto



imagina un mundo con menos dolor

# ÍNDICE

<b>TARGIN<sup>®</sup>. Resumen de la composición, presentaciones e indicación del producto</b> .....	<b>4</b>
El medicamento.....	4
Las presentaciones .....	4
Nombre laboratorio que la comercializa .....	5
Indicación aprobada en España .....	5
<b>Introducción. El dolor: Su problemática actual y su manejo</b> .....	<b>6</b>
El dolor.....	6
Los opioides en el tratamiento del dolor .....	7
<b>¿Qué es TARGIN<sup>®</sup>?</b> .....	<b>9</b>
Mecanismo de acción .....	10
Posología y forma de administración.....	11
Contraindicaciones.....	13
Advertencias y precauciones especiales de empleo.....	13
Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción .....	15
Embarazo y lactancia .....	15
Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas .....	16
Propiedades farmacocinéticas.....	16
Datos clínicos más relevantes.....	19
Fase II .....	19
Fase III .....	22
TARGIN <sup>®</sup> en la práctica clínica diaria .....	29
TARGIN <sup>®</sup> en poblaciones especiales .....	30
Seguridad.....	32
Datos preclínicos sobre seguridad .....	32
Datos de seguridad obtenidos en los ensayos clínicos .....	32
Reacciones adversas .....	34
<b>Artículos de revisión</b> .....	<b>36</b>
<b>Experiencia en Alemania</b> .....	<b>36</b>
<b>Coste de TARGIN<sup>®</sup></b> .....	<b>37</b>
<b>Ficha técnica del producto</b> .....	<b>38</b>
<b>Referencias bibliográficas</b> .....	<b>44</b>



## TARGIN®. Resumen de la composición, presentaciones e indicación del producto

### El medicamento

TARGIN® es un medicamento que combina oxicodona LP y naloxona LP, en proporciones fijas de ambos principios activos. La proporción entre oxicodona LP:naloxona LP es 2:1.

La oxicodona LP (14-hidroxi - 7,6-dehidrocodeinona), es un derivado semisintético del alcaloide natural tebaína (Poyhia et al., 1993), con algunas características estructurales diferenciales respecto a morfina y otros opioides mayores que le confieren beneficios de interés clínico. Se trata de un agonista opioide puro sin propiedades antagonistas, con afinidad por los receptores de opiáceos  $\mu$  ( $\mu$ ), kappa ( $\kappa$ ) y delta ( $\delta$ ) del cerebro y de la médula espinal. Su efecto terapéutico es principalmente analgésico, ansiolítico y sedante.

La naloxona es un derivado sintético N-alil de la oximorfona (17-alil-4,5 $\beta$ -epoxi-3,14-dihidroxi morfina-6-uno) (Handal et al., 1983). Este compuesto es un antagonista opioide puro derivado de la tebaína, que se une a los receptores opioides  $\mu$ ,  $\kappa$  y  $\delta$ , desplazando e impidiendo la unión de los agonistas opioides (Martin, 1976). Carece de otras acciones farmacológicas intrínsecas de importancia en clínica. No provoca tolerancia ni dependencia física o psicológica.

Grupo farmacoterapéutico: Combinaciones de Oxicodona LP, Código ATC: N02AA55.

### Las presentaciones

A continuación las presentaciones disponibles, y la composición de cada comprimido.

TARGIN® se presenta en envases de 56 comprimidos de liberación prolongada.

La forma farmacéutica en que se presenta TARGIN® es como comprimidos de liberación prolongada, recubiertos con película, oblongos, con "OXN" marcado en una cara, y en la otra el número que indica el contenido de oxicodona LP clorhidrato. El color de los comprimidos según la presentación, así como el número marcado en una de las caras, se detallan también en la tabla que se muestra a continuación.

La vía y pauta de administración de los comprimidos, en cualquiera de las presentaciones, es oral cada 12 horas.

Tabla 1. Presentaciones de TARGIN®						
Presentación	Contenido de oxicodona clorhidrato	Equivalente a (x) mg de oxicodona	Equivalente a (x) mg de naloxona clorhidrato	Equivalente a (x) mg de naloxona	Excipiente: Lactosa anhidra <sup>2</sup>	Color y nº marcado a una cara
5 mg/2,5 mg	5 mg	4,5 mg	2,5 mg	2,25 mg	68,17 mg	Azul - 5
10 mg/5 mg	10 mg	9,0 mg	5,0 mg	4,5 mg	61,04 mg	Blanco - 10
20 mg/10 mg	20 mg	18,0 mg	10,0 mg	9,0 mg	71,78 mg	Rosa - 20
40 mg/20 mg	40 mg	36,0 mg	20,0 mg	18,0 mg	103,55 mg	Amarillo - 40

1. Contenido por comprimido.

2. La lista completa de excipientes se detalla en la ficha técnica del producto.

Figura 1. Fotografía de comprimidos de TARGIN® (tamaño ampliado)



### Nombre laboratorio que la comercializa

Mundipharma Pharmaceuticals S.L.

Bahía de Pollensa, 11

Edificio Coronales-Planta Baja

28042 Madrid

### Indicación aprobada en España

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

El antagonista opioide naloxona se añade para contrarrestar el estreñimiento inducido por opioides, al bloquear la acción de la oxicodona LP en los receptores opioides que se encuentran en el intestino.



## Introducción. El dolor: Su problemática actual y su manejo

### El dolor

El dolor ha sido definitivo por la International Association for the Study of Pain (IASP) como una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada con un daño tisular, real o potencial, o descrita en términos de dicho daño (1979), aunque existen otras muchas definiciones menos precisas, pero algunas de ellas más expresivas respecto al impacto que este dolor causa en la humanidad, como la expresada por el Dr. Albert Schweitzer: El dolor es, para la humanidad, un tirano más terrible que la misma muerte.

El dolor que sufren los pacientes de todo el mundo constituye hoy en día un grave problema de salud. Para dimensionar el problema, merece la pena recordarse, por ejemplo, que el Congreso de los Estados Unidos consideró la primera década de este siglo como la "década del control y la investigación del dolor" con el fin de apoyar la investigación y la formación en el tratamiento del dolor (Nelson, 2003).

Las cifras del impacto del dolor en la población son sobrecogedoras; un gran estudio europeo, en el que participaron 46.000 personas en 16 países (entre ellos España) (Breivik et al., 2006) puso de manifiesto que:

- Una de cada 5 personas sufre dolor crónico en Europa.
- Una de cada 8 personas sufre dolor crónico en España.
- Una de cada 3 personas que sufre dolor, padece un dolor intenso.
- Una de cada 3 personas sufre dolor de forma continuada, a todas horas, todos los días.
- La duración media del dolor es de 9,1 años, pero aproximadamente 1 de cada 5 personas lo sufre durante más de 20 años.

Por lo que se refiere al impacto que este dolor tiene en la calidad de vida de quienes lo padecen:

- Dos de cada 5 personas con dolor manifiestan que impacta en sus actividades diarias.
- Una de cada 5 personas es diagnosticada de depresión, causada por su dolor.
- Una de cada 5 personas pierde más de 15 días laborales al año debido a su dolor.

Si los objetivos principales del médico son "aliviar el sufrimiento, prevenir la muerte prematura y mejorar la salud del paciente manteniendo la dignidad de la persona" (1984), la realidad es que los objetivos referidos a aliviar el sufrimiento no se han conseguido cumplir y la situación actual se ha definido como una "indignación moral del dolor no aliviado" (Ferrell, 1997). Cuando se analizan los motivos para explicar la situación actual del control del dolor, aparece el concepto de las barreras potenciales para el tratamiento eficaz del dolor (Peppin, 2009).

Datos obtenidos del gran estudio europeo referenciado anteriormente (Breivik et al., 2006) cuantifican de nuevo el largo camino que queda por recorrer para alcanzar un buen control del dolor:

- España es el país europeo donde más tiempo tardan las personas en controlar su dolor.
- Dos de cada tres personas que sufren dolor no consiguen controlarlo en ningún momento.
- En el 70% de los casos, son los médicos de Atención Primaria los responsables del tratamiento del dolor de las personas.

**Tabla 2. Barreras potenciales para el tratamiento eficaz del dolor**

- 1.- Temor a la adicción cuando se usan opioides
- 2.- Obstáculos legales y temor a las sanciones de las agencias reguladoras (especialmente cuando se usan opioides)
- 3.- Temor a los efectos secundarios de los medicamentos
- 4.- Ignorancia de la evaluación adecuada del dolor
- 5.- Carencia de formación adecuada en el tratamiento del dolor
- 6.- Creencias sobre cómo deberían responder los pacientes "adecuados", es decir: el "buen paciente"
- 7.- Ignorancia de la fisiología del dolor
- 8.- Incapacidad para identificar el alivio del dolor como una prioridad
- 9.- Incapacidad del sistema sanitario para responsabilizar a los clínicos, médicos y otros del alivio del dolor
- 10.- Limitaciones de costes y coberturas de seguros inadecuadas
- 11.- Renuncia del paciente a tomar medicamentos

La introducción de TARGIN® en el arsenal opioide español podría contribuir a cambiar esta situación, gracias a su eficacia analgésica y perfil de tolerabilidad, aumentando el grado de seguimiento de las recomendaciones de la OMS (World Health Organization, 1996) respecto a la vía de administración oral, como vía de elección.

### Los opioides en el tratamiento del dolor

Las señales dolorosas se transmiten a través de determinadas fibras nerviosas desde las zonas periféricas del cuerpo, como puntos más distales donde pueden originarse, hasta el asta posterior de la médula espinal y desde allí hasta el cerebro, por medio de las vías ascendentes del dolor.

Los opioides interfieren tanto interrumpiendo la transmisión de las señales nerviosas hasta el cerebro, como modulando la respuesta ante ese estímulo, que se traslada a través de sistemas inhibitorios descendentes, regulados tanto por opioides naturales como por otros mediadores.

Un correcto manejo del dolor requiere el uso de analgésicos opioides. Todos los analgésicos opioides tienen un perfil farmacodinámico similar al de la morfina. Todos ellos son agonistas al menos de los receptores opioides  $\mu$ , y difieren entre ellos tanto en la farmacocinética como en la potencia analgésica (Coluzzi and Mattia, 2005).

Aunque se han realizado grandes avances en el control del dolor, todavía hoy el uso de una buena analgesia asociada a un control de los efectos adversos de los opioides sigue siendo un gran reto clínico. La mayoría de los pacientes con dolor crónico continúan sufriendo importantes deficiencias en su calidad de vida (ya sea por falta de control del dolor o por los efectos secundarios de los analgésicos) que frecuentemente hace fracasar el tratamiento (Cherny et al., 2001).

Los receptores opioides  $\mu$ ,  $\kappa$  y  $\delta$  están ubicados no sólo en el sistema nervioso central (SNC) sino también en la periferia, y el mecanismo de inhibición de la transmisión del estímulo es aplicable tanto a los receptores opioides del SNC como a los periféricos; por este motivo los opioides provocan no sólo efectos analgésicos, sino también efectos secundarios locales.



El estímulo de los receptores opioides en el tracto gastrointestinal (GI) genera una disminución en la motilidad intestinal (consecuencia de la reducción de la contracción muscular), un efecto anti-secretorio (de agua y electrolitos) y un incremento de la absorción de fluidos debido al incremento del tiempo de tránsito GI (que favorece un endurecimiento de las heces y dificulta la deposición) (De Luca A. and Coupar, 1996; Pappagallo, 2001; Kurz and Sessler, 2003; Panchal et al., 2007; Holzer, 2007). La consecuencia fundamental es el retraso crónico del vaciamiento gástrico (estasis gástrica), que a su vez provoca reflujo gástrico, esofagitis, calambres abdominales, espasmos, gases, diarrea por rebosamiento y estreñimiento. Los síntomas GI en conjunto integran la denominada disfunción intestinal por opioides, y a pesar del manejo intenso con laxantes, los síntomas relacionados con el estreñimiento inducido por opioides persisten en muchos pacientes.

Todos los opioides, independientemente de que sean opioides mayores u opioides menores, así como de su vía de administración oral o transdérmica, se unen a los receptores opioides periféricos del tracto GI, por lo que todos los pacientes en tratamiento con opioides están en riesgo de sufrir disfunción intestinal inducida por opioides (DIO) (Cook et al., 2008). En los pacientes con dolor crónico en tratamiento con opioides, el estreñimiento es el efecto adverso más frecuente y a menudo el más molesto, con un impacto directo en la calidad de vida de quienes lo sufren, como ya puso de manifiesto el Dr. Bonica en 1953 (Bonica, 1953) y han confirmado diversos investigadores (Derby and Portenoy, 1998; Cherny et al., 2001; Kurz and Sessler, 2003; Wirz and Klaschik, 2005). A pesar de los esfuerzos realizados para mejorar el manejo del estreñimiento inducido por opioides (incluida la definición de una escalera de laxantes para guiar el tratamiento de pacientes que reciben opioides) (Klaschik et al., 2003), no existen guías ampliamente aceptadas para optimizar el tratamiento laxante, el tratamiento profiláctico con laxantes no se administra de forma adecuada y no es muy efectivo y el estreñimiento inducido por opioides es todavía una complicación que no se consigue resolver, a pesar de que la prescripción de laxantes de forma simultánea a la de opioides es una recomendación ampliamente divulgada (Bouvy et al., 2002; Klaschik et al., 2003).

## ¿Qué es TARGIN®?

TARGIN® es un analgésico oral que combina oxicodona LP, un potente agonista de los receptores opioides, y naloxona, un antagonista de los receptores opioides, con acción periférica, ambos incluidos en una formulación de liberación prolongada.

**TARGIN® constituye el primer analgésico opioide que aporta la potencia analgésica de un opioide mayor, y simultáneamente contrarresta el estreñimiento inducido por los opioides, gracias a la acción periférica del antagonista.**

La oxicodona LP es un agonista opioide que actúa sobre los receptores mu y kappa (la afinidad por los receptores kappa parece ser lo que le confiere una superioridad respecto al resto de opioides en dolores neuropáticos y viscerales) (Riley, III and Hastie, 2008). La evidencia científica de oxicodona LP es muy extensa en todo tipo de dolor. Cuenta además con un nivel de evidencia A en el tratamiento del dolor neuropático. Este grado de recomendación proviene tanto de la Federación Europea de Sociedades de Neurología (Attal et al., 2006) como por otros expertos tras la revisión sistemática y meta-análisis de los ensayos clínicos aleatorizados disponibles por los distintos opioides (Finnerup et al., 2005; Eisenberg et al., 2005). Oxicodona LP también está recomendada como una alternativa a la morfina en el tratamiento del dolor oncológico por parte de la Sociedad Europea de Cuidados Paliativos (Hanks et al., 2001), y reconocidos expertos la recomiendan como opioide de elección en primera línea, en el tratamiento del dolor neuropático oncológico (Nuñez Olarte, 2008). Por su parte la naloxona, el antagonista competitivo puro por los receptores opioide, actúa bloqueando los receptores opioides periféricos (Choi and Billings, 2002), y sufre un extenso metabolismo de primer paso hepático, alcanzando la circulación sistémica < 2% (Liu and Wittbrodt, 2002). Por este motivo no contrarresta el efecto analgésico de la oxicodona LP, mediado a nivel del SNC.

En TARGIN® convergen dos principios activos que nunca antes habían sido formulados conjuntamente. Esta novedad en su formulación y la sinergia de la acción de los componentes para lograr la acción analgésica con un mejor perfil de tolerabilidad hace que se reconozca en la normativa europea (*Guideline on fixed combination medicinal products CPM/EWP/240/95 Rev.1*) al ser un medicamento que tiene como ventaja una mejoría del balance beneficio/riesgo, debido a que una de las sustancias de la combinación, en este caso la naloxona, contrarresta una reacción adversa producida por la otra.

Los comprimidos de liberación prolongada de TARGIN® contienen los dos principios activos mencionados: hidrocloreuro de oxicodona LP e hidrocloreuro de naloxona dihidrato, en una proporción de 2:1.

Las presentaciones disponibles de los comprimidos de TARGIN® corresponden a combinaciones fijas de oxicodona LP/naloxona de administración oral y liberación retardada:

- 5 mg / 2.5 mg    ▪ 10 mg / 5 mg
- 20 mg / 10 mg    ▪ 40 mg / 20 mg

En todos los casos la pauta de administración de los comprimidos es cada 12 horas.

La dosis máxima recomendada en la ficha técnica aprobada del medicamento es de 80mg/40 mg al día, aunque en el ensayo clínico de desarrollo del producto donde se estudiaron las dosis más altas, se permitió la titulación hasta una dosis de 120 mg/60 mg día. (Lowenstein et al., 2009)



## Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de TARGIN® se basa en tres puntos clave que se resumen a continuación:

1. Liberación controlada de forma paralela y durante 12 horas, tanto de la oxicodona como de la naloxona.
2. Afinidad superior de naloxona respecto a oxicodona LP por los receptores opioides. La naloxona es un antagonista competitivo de los receptores opioides del SNC y periférico y se une a éstos con una mayor afinidad que los agonistas opioides. Su administración oral puede permitir el bloqueo selectivo de los receptores opioides intestinales, sin bloquear los efectos analgésicos de la oxicodona.
3. Marcado metabolismo de primer paso hepático de la naloxona.

Mientras la oxicodona LP, tras atravesar la pared GI y alcanzar el hígado, sufre un bajo metabolismo de primer paso, pasando a la circulación sistémica el 60-87% del fármaco. No ocurre lo mismo con la naloxona. La naloxona actúa localmente en el intestino inhibiendo los receptores opioides del plexo entérico y posteriormente sufre un marcado metabolismo de primer paso hepático, que hace que su biodisponibilidad sistémica sea sólo del 2%. Esta insignificante biodisponibilidad tal y como se ha puesto de manifiesto en el desarrollo del producto, no tiene efecto clínico.

Una vez que la oxicodona LP alcanza el torrente circulatorio, llega al SNC tras atravesar la barrera hematoencefálica, y logra su potente efecto analgésico a través de la activación de los receptores opioides en el SNC ya que tal y como se ha comentado, la naloxona no contrarresta el efecto analgésico de oxicodona LP debido a su alto metabolismo de primer paso hepático [apartado ].

A modo de resumen, podríamos concluir que, **en el tratamiento del dolor con TARGIN®, la oxicodona LP proporciona el efecto analgésico deseado** gracias a su activación de los receptores opioides en el SNC, **mientras que la naloxona evita el desarrollo de la disfunción intestinal inducida por opioides sin reducir la analgesia** (al bloquear los receptores opioides del tracto GI, antes de ser metabolizada en el hígado).

Estos mismos estudios han puesto de manifiesto que TARGIN® tiene la ventaja de proveer la eficacia analgésica del opioide de forma simultánea a la reducción y/o prevención de la disfunción intestinal inducida por opioides, lo que se traduce en una mejora del tratamiento del dolor.

Por otra parte, TARGIN® potencialmente mejora la adherencia al tratamiento de los pacientes, tanto por simplificación del tratamiento, como por una mejora en la calidad de vida.

Figura 2. Mecanismo de acción de TARGIN®



## Posología y forma de administración

(Ficha Técnica de TARGIN®).

### POSOLÓGIA

La eficacia analgésica de TARGIN® es equivalente a la de las formulaciones de oxicodona clorhidrato 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, TARGIN® debe administrarse de la forma siguiente:

#### Adultos

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

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

TARGIN® 5 mg/2,5 mg se propone como dosis para titulación cuando se inicia el tratamiento con opioides y para ajustar la dosis de forma individual.

La dosis diaria máxima de TARGIN® es de 80 mg de oxicodona LP clorhidrato y de 40 mg de naloxona clorhidrato. Para pacientes que requieran dosis mayores de TARGIN®, se tendrá en cuenta la posibilidad de administrar oxicodona LP clorhidrato de liberación prolongada de forma adicional, en los mismos intervalos de tiempo, teniendo en cuenta que la dosis diaria máxima de oxicodona LP clorhidrato de liberación prolongada es de 400 mg. Si se administra de forma adicional oxicodona LP clorhidrato, puede verse modificado el efecto beneficioso de naloxona clorhidrato sobre la función intestinal.

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



**Figura 3. Datos más relevantes sobre la posología de TARGIN®**

- TARGIN® se administra dos veces al día
- Los comprimidos de TARGIN® deben tragarse enteros. No romper, masticar ni triturar
- TARGIN® se administra de forma simétrica o asimétrica, según cada situación individual
- Dosis inicial habitual en pacientes naïve a opioides → TARGIN® 10 mg/5 mg cada 12 horas
- Presentación para titulación y ajuste de dosis → TARGIN® 5 mg/2,5 mg cada 12 horas
- Dosis máxima diaria de TARGIN® → TARGIN® 40 mg/20 mg cada 12 horas

Algunos pacientes que reciben TARGIN® siguiendo una pauta habitual, pueden necesitar para el 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 oxicodona LP clorhidrato. La necesidad de más de dos dosis de “rescate” al día suele ser indicación de necesidad de aumento de la dosis de TARGIN®. Este ajuste debe hacerse cada 1 ó 2 días en etapas de 5 mg/2,5 mg dos veces al día o, en caso necesario, de 10 mg/5 mg de oxicodona LP clorhidrato/naloxona clorhidrato, 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.

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 oxicodona LP clorhidrato/naloxona clorhidrato suelen ser suficientes, pero pueden ser necesarias dosis superiores.

#### **Niños y adolescentes (menores de 18 años)**

TARGIN® no está recomendado para su uso en niños y adolescentes menores de 18 años, al no disponer de datos de seguridad y eficacia.

#### **Pacientes de edad avanzada**

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

#### **Pacientes con insuficiencia hepática**

En un estudio clínico se ha demostrado que en pacientes con insuficiencia hepática aumentaban las concentraciones plasmáticas de oxicodona LP y de naloxona. Las concentraciones de naloxona se vieron más afectadas que las de oxicodona LP (ver apartado Propiedades farmacocinéticas). La relevancia clínica de una exposición relativamente alta de naloxona en pacientes con insuficiencia hepática todavía no se conoce. TARGIN® debe ser administrado con precaución a pacientes con insuficiencia hepática leve (ver apartado Advertencias y precauciones especiales de empleo). TARGIN®

está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (ver apartado Contra-indicaciones).

#### **Pacientes con insuficiencia renal**

En un estudio clínico se ha demostrado que en pacientes con insuficiencia renal aumentaban las concentraciones plasmáticas de oxicodona LP y de naloxona (ver apartado Propiedades farmacocinéticas). Las concentraciones de naloxona se vieron más afectadas que las de oxicodona LP. La relevancia clínica de una exposición relativamente alta de naloxona en pacientes con insuficiencia renal todavía no se conoce. TARGIN® debe ser administrado con precaución a pacientes con insuficiencia renal (ver apartado Advertencias y precauciones especiales de empleo).

#### **Forma de administración**

TARGIN® se administra dos veces al día a la dosis establecida, con una pauta fija de tiempo de administración. Los comprimidos de liberación prolongada pueden tomarse con o sin alimentos, con líquido suficiente. TARGIN® debe tragarse entero, sin romperlo ni masticarlo.

#### **Duración del tratamiento**

TARGIN® no debe administrarse durante más tiempo que el estrictamente necesario. Si fuera necesario un tratamiento analgésico 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. Cuando el paciente ya no precise opioides, puede ser aconsejable reducir la dosis progresivamente (ver apartado Advertencias y precauciones especiales de empleo).

#### **Contraindicaciones**

(Ficha Técnica de TARGIN®).

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.
- Cualquier circunstancia en la que estén contraindicados los opioides.
- Depresión respiratoria grave, con hipoxia o hipercapnia.
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave.
- Cor pulmonale.
- Asma bronquial grave.
- Íleo paralítico no inducido por opioides.
- Insuficiencia hepática moderada a grave.

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

(Ficha Técnica de TARGIN®).

Hay que tener precaución cuando se administra TARGIN® a pacientes de edad avanzada o débiles, pacientes con íleo paralítico inducido por opioides, pacientes que presentan un deterioro grave de la función pulmonar, mixedema, hipotiroidismo, enfermedad de Addison (insuficiencia suprarrenal), psicosis tóxica, colelitiasis, hipertrofia de próstata, alcoholismo, delirium tremens, pancreatitis, hipotensión, hipertensión, enfermedades cardiovasculares preexistentes, traumatismo craneoencefálico



(por el riesgo de aumento de la presión intracraneal), trastorno epiléptico o predisposición a las convulsiones, y pacientes que reciben IMAO.

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

En pacientes tratados con dosis elevadas de opioides durante períodos prolongados, el cambio a TARGIN®, como el cambio a otros analgésicos opioides, puede provocar inicialmente síntomas de abstinencia. En los ensayos clínicos de desarrollo del fármaco se evaluó el desarrollo de síndromes de abstinencia tras la conversión a TARGIN®, utilizando la escala de valoración subjetiva de síndrome de abstinencia opioide y no se notificó ningún caso (ver apartado Seguridad). Si se desarrolla un síndrome de abstinencia, los pacientes pueden necesitar atención específica.

TARGIN® no es adecuado para el tratamiento de los síntomas de abstinencia.

Durante la administración a largo plazo, el paciente puede desarrollar tolerancia al medicamento y necesitar dosis superiores para mantener el efecto analgésico deseado. La administración crónica de TARGIN® puede producir dependencia física. Si se suspende el tratamiento de forma repentina, pueden aparecer síntomas de abstinencia. Si deja de ser necesario el tratamiento con TARGIN®, es aconsejable reducir la dosis diaria de manera progresiva para evitar el síndrome de abstinencia.

Existe la posibilidad de experimentar dependencia psicológica (adicción) de los analgésicos opioides incluyendo TARGIN®. TARGIN® debe utilizarse con especial cuidado en pacientes con antecedentes de abuso del alcohol o de drogas.

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 LP potencialmente mortal.

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 TARGIN® en esta población.

No se recomienda administrar TARGIN® en el pre-operatorio ni en las 12 a 24 horas siguientes a la cirugía. El momento exacto de inicio del tratamiento con TARGIN® 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 TARGIN® por drogadictos. Si personas con dependencia de agonistas opioides (como la heroína, la morfina o la metadona) realizan mal uso de TARGIN® 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.

TARGIN® se compone 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.

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, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

### Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

(Ficha Técnica de TARGIN®).

No se han realizado estudios de interacciones en adultos.

Las sustancias que tienen un efecto depresor del SNC (p. ej., alcohol, otros opioides, sedantes, hipnóticos, antidepresivos, somníferos, fenotiazinas, neurolépticos, antihistamínicos y antieméticos) pueden potenciar el efecto depresor del SNC (p. ej., depresión respiratoria) de TARGIN®.

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

Los estudios sobre metabolismo *in vitro* indican que no cabe esperar que se produzcan interacciones clínicamente relevantes entre oxicodona LP y naloxona. A concentraciones terapéuticas no se espera que TARGIN® produzca interacciones clínicamente relevantes si se administra junto con otros principios activos metabolizados por los isómeros de la CYP CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9/19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A4. Asimismo, la probabilidad de interacciones clínicamente relevantes entre paracetamol, ácido acetilsalicílico o naltrexona y la combinación de oxicodona LP y naloxona en concentraciones terapéuticas es mínima.

### Embarazo y lactancia

(Ficha Técnica de TARGIN®).

#### Embarazo

No hay datos suficientes sobre la utilización de TARGIN® en mujeres embarazadas y durante el parto. Los escasos datos sobre el uso de oxicodona LP 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 TARGIN® es relativamente baja.

Oxicodona LP y naloxona atraviesan la placenta. No se han realizado estudios sobre la combinación de oxicodona LP y naloxona en animales. Los estudios realizados en animales a los que se administró oxicodona LP o naloxona por separado, no han puesto de manifiesto efectos teratógenos ni embriotóxicos.

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

TARGIN® sólo se utilizará en el embarazo si las ventajas superan los posibles riesgos para el feto o el recién nacido.



### Lactancia

Oxicodona LP pasa a la leche materna. La proporción entre la concentración de oxicodona LP en la leche y el plasma es de 3,4:1, por lo que se pueden producir efectos en el lactante. No se conoce si la naloxona pasa a la leche materna. Sin embargo, las concentraciones sistémicas de naloxona que se alcanzan tras el uso de TARGIN® son muy bajas (ver apartado Propiedades farmacocinéticas).

No se puede descartar el riesgo para el lactante, sobre todo si la madre recibe dosis múltiples de TARGIN®.

Se suspenderá la lactancia durante el tratamiento con TARGIN®.

### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

(Ficha Técnica de TARGIN®).

Los analgésicos opioides pueden disminuir la capacidad mental y/o física necesaria para realizar tareas potencialmente peligrosas (p.ej. conducir un coche o utilizar máquinas), especialmente al inicio del tratamiento, tras un aumento de la dosis, tras un cambio de formulación y/o al administrarlo conjuntamente con otros medicamentos.

Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si sienten somnolencia, mareo o alteraciones visuales mientras toman TARGIN®, o hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada.

### Propiedades farmacocinéticas

(Ficha Técnica de TARGIN®).

Las características farmacocinéticas de la oxicodona LP contenida en los comprimidos de TARGIN®, son equivalentes a las de los comprimidos de oxicodona clorhidrato de liberación prolongada que se administran junto con comprimidos de naloxona clorhidrato de liberación prolongada.

#### Oxicodona LP clorhidrato

##### Absorción

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

##### Distribución

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

##### Metabolismo

- Oxicodona LP se metaboliza en el intestino y el hígado; se convierte en noroxicodona LP, oximorfona y diversos conjugados glucurónidos. Noroxicodona LP, oximorfona y noroximorfona se producen a través del sistema del citocromo P450. La contribución de los metabolitos al efecto farmacodinámico general es insignificante.

##### Eliminación

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

### Naloxona clorhidrato

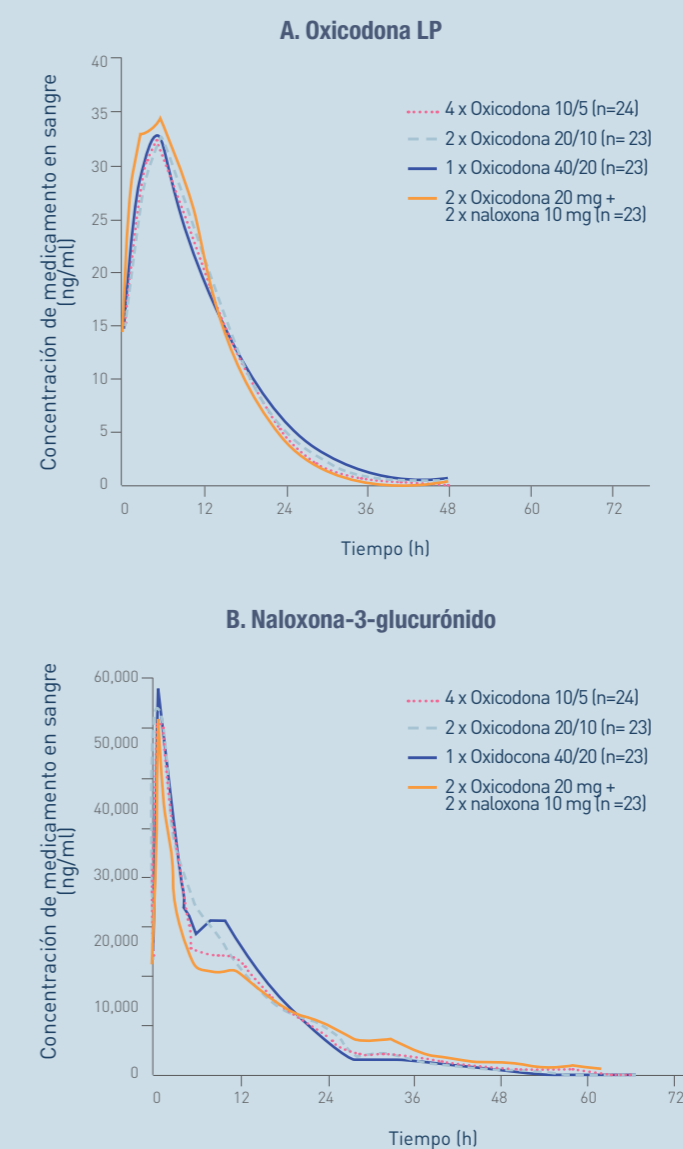
#### Absorción

La disponibilidad sistémica de naloxona administrada por vía oral es muy baja, < 2-3% según los autores (Meissner et al., 2000; De Schepper et al., 2004; Mundipharma Pharmaceuticals S.L., 2010).

#### Distribución

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

Figura 4. Perfiles de concentración plasmática-tiempo tras administración de dosis única de oxicodona LP (A) y naloxona-3-glucurónido (Smith et al., 2008)





### Metabolismo y eliminación

Se metaboliza en el hígado y se elimina por la orina. Los principales metabolitos son naloxona glucurónico, 6β-naloxol y su glucurónico.

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 el análisis farmacocinético se utiliza naloxona-3-glucurónico como parámetro subrogado, porque su concentración en plasma es suficientemente alta para medirla.

En conjunto, la biodisponibilidad y la concentración plasmática máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) de oxicodona LP 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.

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 LP:

Como media, el  $AUC_{\tau}$  de oxicodona LP aumentó un 118% (IC 90%: 103, 135) en los pacientes de edad avanzada en comparación con voluntarios más jóvenes. Como media, la  $C_{m\acute{a}x}$  de oxicodona LP aumentó un 114% (IC 90%: 102, 127). Como media, la  $C_{min}$  de oxicodona LP 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  $C_{m\acute{a}x}$  de naloxona aumentó un 173% (IC 90%: 107, 280). Como media, la  $C_{min}$  de naloxona aumentó un 317% (IC 90%: 142, 708).  
Naloxona-3-glucurónico:

### Pacientes con insuficiencia hepática

Oxicodona LP:

Como media, la  $C_{m\acute{a}x}$  de oxicodona LP 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.

Naloxona:

Como media, la  $C_{m\acute{a}x}$  de naloxona aumentó un 193% (IC 90%: 115, 324) en pacientes con insuficiencia hepática leve, un 5.292% (IC 90%: 3.148, 8.896) en pacientes con insuficiencia hepática moderada y un 5.252% (IC 90%: 3124, 8.830) en pacientes con insuficiencia hepática grave, en comparación con voluntarios sanos.

### Pacientes con insuficiencia renal

Oxicodona LP:

Como media, la  $C_{m\acute{a}x}$  de oxicodona LP 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.

Naloxona:

Como media, la  $C_{m\acute{a}x}$  de naloxona aumentó un 1.076% (IC 90%: 154, 7.502) en pacientes con insuficiencia renal leve, un 858% (IC 90%: 123, 5.981) en pacientes con insuficiencia renal moderada y un 1.675% (IC 90%: 240, 11.676) en pacientes con insuficiencia renal grave, en comparación con voluntarios sanos.

Se pueden encontrar más datos sobre la farmacocinética de TARGIN® en la ficha técnica del producto.

### Datos clínicos más relevantes

Se ha realizado un extenso programa de desarrollo clínico de este medicamento, que incluye, como ensayos realizados antes de la presentación del dossier de registro:

- 18 estudios de fase I
- 3 estudios de fase II
- 3 estudios de fase III

Además se están realizando varios ensayos fase IIIb, y también se han realizado ya algunos estudios observacionales en Alemania, país en el que, como comentamos previamente, TARGIN® está comercializado desde el año 2006.

### FASE II

#### Estudio OXN2401

De los estudios fase II se detallan las características y resultados del estudio OXN2401 (Nadstawek et al., 2008; Meissner et al., 2009) utilizado para definir la proporción de dosis oxicodona LP/naloxona utilizada para el desarrollo posterior de TARGIN®.

Población:	Pacientes adultos con dolor crónico, de origen oncológico y no oncológico, con estreñimiento inducido por opioides.
Diseño:	Aleatorizado, doble ciego, de 4 grupos paralelos. El esquema del estudio se detalla en la Figura 5.
Grupos de tratamiento:	Pacientes con dosis estables de oxicodona LP (40, 60 u 80 mg/ día) se aleatorizaron a recibir 10, 20 ó 40 mg/día de naloxona o placebo.
Nº de pacientes:	202 pacientes.
Duración:	4 semanas de mantenimiento y 2 semanas de tratamiento posterior con oxicodona LP.
Objetivos:	Intensidad del dolor (medido mediante una escala analógica numérica) y función intestinal, valorada utilizando el Índice de Función Intestinal (BFI, <i>Bowel Function Index</i> ).



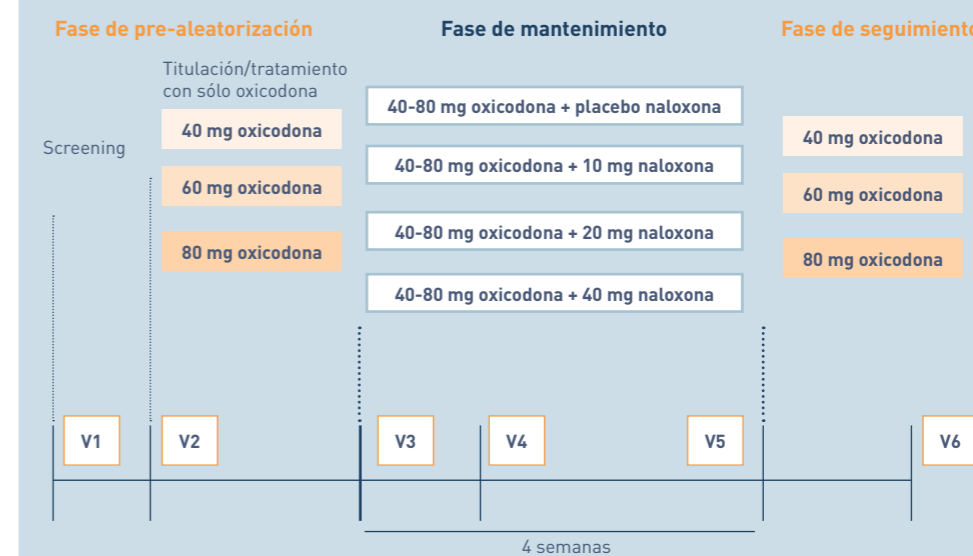
También se evaluaron las opiniones de los pacientes e investigadores en términos de eficacia, tolerancia, y preferencias respecto a la fase de titulación o mantenimiento.

El índice BFI se trata de un cuestionario desarrollado y validado para medir el grado de función intestinal (Rentz et al., 2009). Consta de tres preguntas que el investigador ha de realizar al paciente, relacionadas con su función intestinal durante los 7 días previos a la consulta (facilidad de evacuación, sensación de evacuación incompleta y juicio personal del paciente con respecto al estreñimiento). Las preguntas se contestan con valores entre 0 y 100, y el valor del índice es la media del sumatorio de las tres puntuaciones dadas por el paciente. Una caída  $\geq 12$  puntos indica una mejoría clínica de la función intestinal. Valores  $\leq 30$  se traducen en una función intestinal dentro del rango de la normalidad. (Schutter et al., 2010).

### RESULTADOS:

- No se constataron diferencias significativas en la intensidad media del dolor, con la adición de naloxona, en ningún momento del estudio.
- La función intestinal mejoró con el incremento de dosis de naloxona.
- Las dosis de naloxona de 20 mg y 40 mg mejoraron significativamente la función intestinal al final de la fase de mantenimiento, comparado con placebo ( $p < 0,05$ ).
- La combinación fue bien tolerada, sin efectos adversos inesperados.
- Los pacientes y los investigadores consideraron que la eficacia y tolerancia mejoró con la adición de naloxona.
- Los pacientes consideraron que la tolerancia fue similar entre los grupos con tratamiento activo y el placebo.
- La eficacia fue valorada como buena o muy buena por el 70,4% de los pacientes en el grupo de oxicodona LP/naloxona 2/1, frente al 43,5% en el grupo de placebo.
- La tolerancia fue valorada como buena o muy buena por el 81,5% de los pacientes en el grupo oxicodona LP/naloxona 2/1, frente al 71,1% en el grupo de placebo.
- La razón de dosis oxicodona LP/naloxona 2/1 se identificó como la más apropiada para la realización de la fase III de desarrollo del producto.

**Figura 5. Estudio OXN 2401. Diseño del estudio y ratios dosis oxicodona LP: naloxona evaluados. (Nadstawek et al., 2008)**



### Ratio de dosis

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4
Naloxona LP dosis diaria (mg)	Placebo	5 + 5	10 + 10	20 + 20
Oxicodona LP dosis diaria (mg)	2x20, 2x30, 2x40	2x20, 2x30, 2x40	2x20, 2x30, 2x40	2x20, 2x30, 2x40
Oxicodona	20/placebo	20/10, 60/10, 80/10	40/20, 60/20, 80/20	40/40, 60/40
LP/naloxona	30/placebo	36,0 mg	21,8 mg	80/40
LP	40/placebo			
Ratio de dosis		2:1, 6:1, 8:1	2:1, 3:1, 4:1	1:1, 1:5:1, 2:1

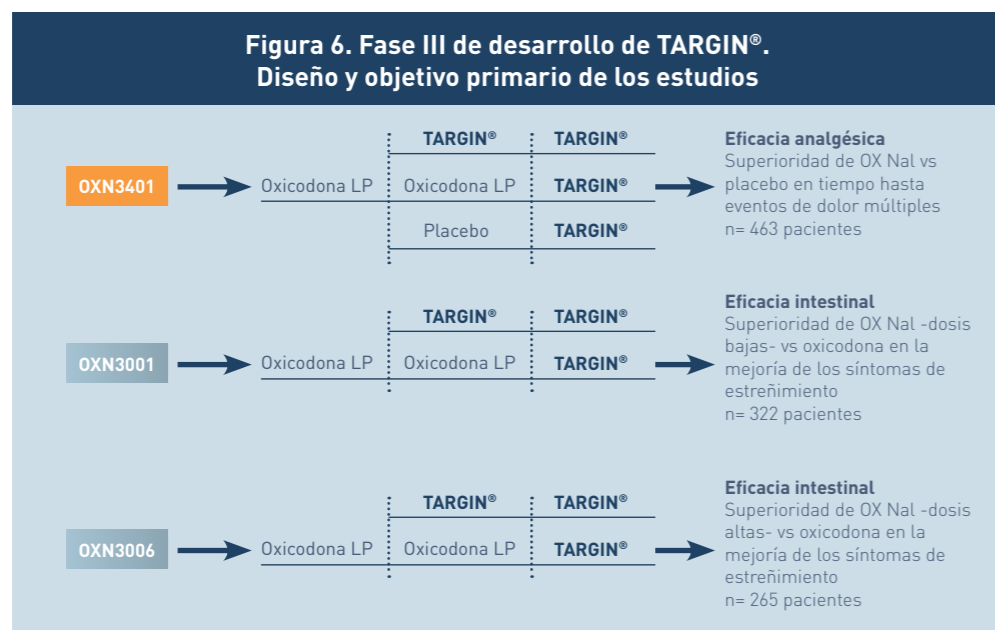
En el grupo placebo, los pacientes recibieron oxicodona LP y placebo. Mientras que los grupos recibieron oxicodona más naloxona LP 10, 20 o 40 mg/día. LP, liberación prolongada.



### FASE III

Se han desarrollado tres estudios fase III, cuyo diseño se resume en la Figura 6.

En todos los casos se trató de ensayos clínicos multinacionales, aleatorizados, doble ciego, de grupos paralelos, en el que se incluyeron pacientes no oncológicos, con estreñimiento inducido por opioides.



Estos estudios se estructuraban con una fase abierta de conversión del tratamiento opioide de los pacientes a oxicodona LP (fase de *run-in*); la aleatorización, tras ésta una fase de tratamiento doble ciego de tres meses, y finalmente una fase de seguimiento abierta de tratamiento con TARGIN® de 12 meses.

La posibilidad que se les ofrecía a todos los pacientes que participaban en los ensayos (independientemente del grupo de tratamiento) de participar en una fase de tratamiento abierto con TARGIN® durante 12 meses, ha permitido completar el desarrollo del producto con una valiosa información sobre su eficacia y seguridad a largo plazo. Este prolongado seguimiento es excepcional en los estudios clínicos de fármacos analgésicos, en los que el tiempo habitual de seguimiento de los pacientes es de entre uno y tres meses, tras su inclusión en el estudio.

En los tres ensayos fase III de TARGIN® se incluyeron un total de 1.044 pacientes en los análisis de la población completa, tratados con dosis del fármaco de hasta 120/60 mg/día.

En ninguno de los tres estudios hubo diferencias significativas, ni en las puntuaciones de dolor (OXN3401 p = 0,55; OXN3001 p = 0,41; OXN3006 p = 0,41) ni en la frecuencia de uso de medicación de rescate (OXN3401 p = 0,37; OXN3001 p = 0,22; OXN3006 p = 0,5), entre los grupos de TARGIN® y oxicodona LP. (Simpson et al., 2008b)

#### Estudio OXN3401

El estudio OXN3401 se diseñó para demostrar la superioridad de TARGIN® sobre placebo respecto a la eficacia analgésica. Además se incluyó un grupo de control activo con oxicodona LP para comparar la eficacia analgésica y la función intestinal entre el grupo de TARGIN® y el de oxicodona LP (Vondrackova et al., 2008; Sandner-Kiesling et al., 2010).

Las características del diseño metodológico, población, objetivos y resultados se resumen a continuación:

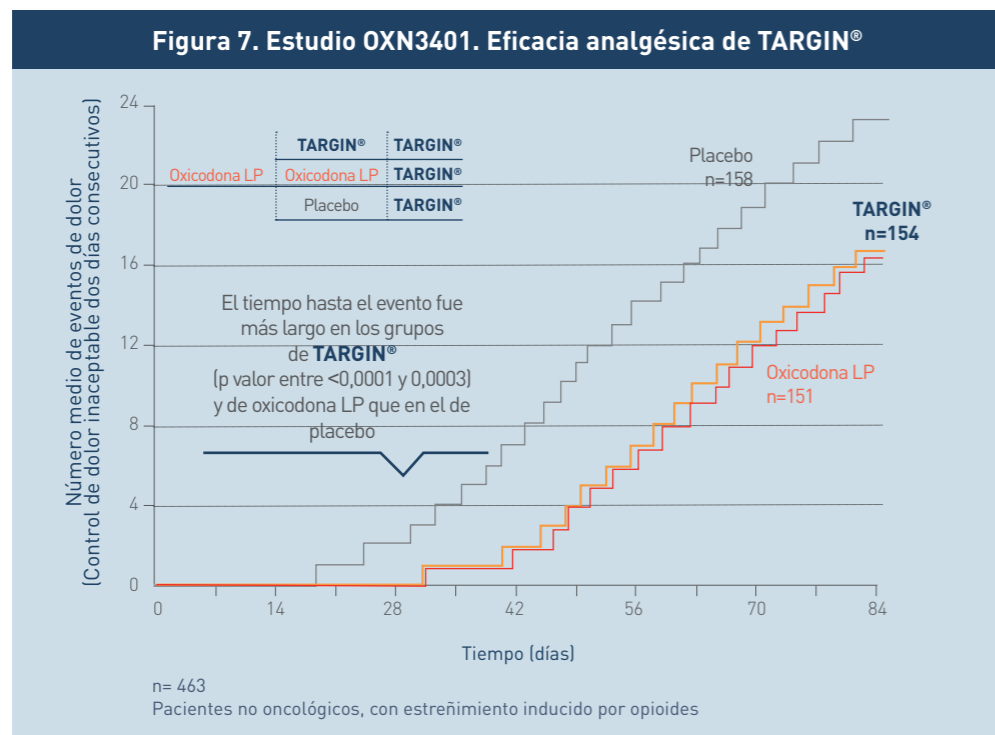
- Población:** Pacientes adultos no oncológicos, con dolor lumbar crónico de moderado a intenso y con estreñimiento inducido por opioides.
- Grupos de tratamiento:** Placebo vs. TARGIN® vs. oxicodona LP en la fase doble ciego. Medicación de rescate: Oxicodona de liberación inmediata.
- TARGIN® en la fase de extensión abierta.** En esta fase la medicación de rescate fue elegida a criterio del investigador (excepto durante la primera semana, que se mantuvo oxicodona de liberación inmediata).
- Nº de pacientes:** 463 pacientes incluidos en la fase doble ciego, fueron incluidos en el análisis (pacientes que recibieron al menos una dosis del fármaco y tuvieron al menos una valoración de eficacia).
- Duración:** 12 semanas de mantenimiento y 12 meses de extensión.
- Objetivos:** Evaluar la eficacia analgésica y la seguridad de TARGIN® comparado con placebo y comparar la eficacia analgésica y la función intestinal de TARGIN® con oxicodona LP.
- Se estableció como variable primaria de eficacia el tiempo desde el inicio de la medicación del estudio hasta el desarrollo de eventos de dolor múltiples (recurrentes), definidos como control de dolor inaceptable, durante dos días consecutivos.

#### RESULTADOS:

- El tiempo hasta el evento de dolor recurrente fue significativamente más largo en los grupos de TARGIN® que en el de placebo (p valor entre <0,0001 y p=0,0003). El desarrollo de eventos de dolor entre los grupos de TARGIN® y de oxicodona LP fue comparable.
- TARGIN® redujo el riesgo de eventos de dolor un 42% (razón de riesgo [HR] 0,58; IC 0,46-0,74; p < 0,0001).
- El grupo de TARGIN® presentó una mejor función intestinal.
- 379 pacientes participaron en la fase de extensión y 296 concluyeron el año de seguimiento (78%). Durante la fase de extensión las valoraciones del dolor fueron comparables a las de la fase doble ciego, y permanecieron con valores bajos y estables durante los 12 meses (valores medios (±DS) durante las 24 horas previas a la visita, al final de la fase doble ciego 3,8±1,5, en la semana 1 de la fase de extensión 3,9±1,5 y tras doce meses de seguimiento en dicha fase 3,8±1,7).
- La dosis media equivalente a dosis de oxicodona LP durante la fase de extensión fue de 40,9 mg/día.



Figura 7. Estudio OXN3401. Eficacia analgésica de TARGIN®



### Estudio OXN3001

Este estudio fase III valoró la seguridad y eficacia de TARGIN® comparado con oxidodona LP en pacientes que no requerían dosis altas de opioides. (Simpson et al., 2008a; Sandner-Kiesling et al., 2010)

**Población:** Pacientes no oncológicos, con dolor moderado a intenso, que requieren una dosis opioide en el momento de la inclusión en el estudio y de la aleatorización, equivalente a oxidodona LP  $\geq 20$  mg/día y  $\leq 50$  mg/día, y con estreñimiento inducido por opioides.

**Grupos de tratamiento:** TARGIN® vs. oxidodona LP en la fase doble ciego.  
Medicación de rescate: Oxidodona de liberación inmediata.

TARGIN® en la fase de extensión abierta.

**Nº de pacientes:** 322 analizados (recibieron al menos 1 dosis de medicación y se les realizó al menos 1 valoración de eficacia).

**Duración:** 12 semanas de mantenimiento y 12 meses de extensión.

**Objetivos:** El objetivo primario fue demostrar una mejoría en el estreñimiento, medido mediante el Índice de Función Intestinal (BFI) (Rentz et al., 2009) tras cuatro semanas de tratamiento. También se realizaron valoraciones secundarias/exploratorias de intensidad del dolor y otros parámetros relacionados con la función intestinal.

### RESULTADOS:

- Mejoría clínicamente relevante en la puntuación del BFI en el grupo de TARGIN® vs oxidodona LP, tras 4 semanas de tratamiento doble ciego (-26,9 vs. -9,4 respectivamente). La función intestinal fue significativamente mejor en el grupo de TARGIN® a lo largo de las 4 primeras semanas (TARGIN® vs oxidodona LP -15,2;  $p < 0.0001$ ). La mejoría fue estadísticamente significativa desde la primera semana de tratamiento y continuó hasta el final del estudio.
- Se constató un incremento significativo en el número de movimientos intestinales espontáneos completos a las 4 semanas (TARGIN® vs oxidodona LP 1,7;  $p < 0,0001$ ; IC95% 1,3 – 2,1) y un menor consumo de laxantes también en el grupo de TARGIN® ( $p < 0,001$ ). La mejoría de la función intestinal no comprometió la eficacia analgésica, ya que los valores indicativos de la intensidad del dolor permanecieron estables durante la fase doble ciego.
- El uso de analgesia suplementaria fue bajo y comparable entre los grupos.
- La incidencia de efectos adversos fue comparable en ambos grupos de tratamiento, y consistente con la esperada para analgésicos opioides (ver apartado Seguridad).

Los datos relacionados con la fase de seguimiento de 12 meses destacan en primer lugar por la bajísima pérdida de seguimientos: El 88% de los pacientes que pasan a la fase de extensión, completan el año de seguimiento (227/258). Los resultados muestran como tras un año de tratamiento, se observa un control mantenido del dolor desde el momento de la aleatorización hasta la finalización de la fase de abierta, así como una mejoría continuada de la función intestinal, durante los 12 meses de seguimiento. Merece la pena destacarse también la rápida mejoría de la función intestinal tras el cambio de oxidodona LP a TARGIN®, al pasar los pacientes del grupo de oxidodona LP durante la fase doble ciego, a TARGIN® en la fase abierta del estudio; En este grupo, los valores del BFI cayeron del  $42,7 \pm 28,6$  al inicio de la fase de extensión a  $26,1 \pm 23,3$  tras una semana de tratamiento.



### Estudio OXN3006

Este estudio tiene el mismo diseño y los mismos objetivos que el estudio OXN3001, pero en esta ocasión los pacientes requerían un rango de dosis de opioides, equivalentes a dosis de oxicodona LP  $\geq 60$  mg/día y  $\leq 80$  mg/día en el momento de la inclusión y la aleatorización en el estudio. Durante el ensayo se permitió la administración de dosis de oxicodona LP (tanto en el grupo de oxicodona LP como de TARGIN®) de hasta 120 mg/día. (Lowenstein et al., 2009; Lux et al., 2010)

Nº de pacientes: 265 analizados (135 oxicodona LP; 130 TARGIN®)

#### RESULTADOS:

- Se observó una mejoría significativa en la función intestinal en el grupo de TARGIN® vs una reducción no clínicamente relevante en el grupo de oxicodona LP, tras 4 semanas de tratamiento doble ciego (-26,5 vs -10,8 puntos en la escala BFI; respectivamente). Durante las cuatro primeras semanas, las diferencias en los valores indicativos de la función intestinal fueron estadísticamente significativas (TARGIN® vs oxicodona LP: -14,9;  $p < 0,0001$ ; IC95%: -17,9 -11,9). Al igual que en el estudio OXN3001, la mejoría significativa se constató desde la primera semana tras la aleatorización, y se mantuvo hasta el final de la fase doble ciego.
- También se constató un incremento en el número de movimientos intestinales espontáneos completos tras las primeras 4 semanas de tratamiento, a favor del grupo de TARGIN®: Al inicio del estudio, la mediana de estos movimientos intestinales era 0 en ambos grupos. Tras cuatro semanas de tratamiento, los valores de la mediana (rango intercuartil) eran 3 (1-5) vs 1 (0-2) para los grupos de TARGIN® y oxicodona LP, respectivamente.
- La intensidad del dolor fue comparable entre los grupos en el momento de la aleatorización, y se mantuvo constante durante todo el seguimiento del estudio.
- El uso de analgesia suplementario fue bajo y comparable entre los grupos: media  $\pm$  DS 0,88 $\pm$ 0,72 vs 1,08 $\pm$ 0,71 en los grupos de oxicodona LP y TARGIN® respectivamente.
- El perfil de seguridad fue consistente con el esperado para analgésicos opioides, en ambos grupos de tratamiento. (Ver apartado Seguridad).
- Los datos relacionados con la fase de seguimiento de 12 meses mostraron un control mantenido del dolor desde el momento de la aleatorización hasta la finalización de la fase de abierta, así como una mejoría continuada de la función intestinal, durante los 12 meses de seguimiento. También en esta ocasión se observó una rápida mejoría de la función intestinal tras el cambio de oxicodona LP durante la fase doble ciego, a TARGIN® en la fase abierta del estudio: cifras del BFI medio $\pm$ DS 46,1 $\pm$ 27,6 al inicio de la fase de extensión vs 26,9 $\pm$ 25,7 tras una semana de tratamiento con TARGIN®.

### Estudio OXN9001

Los estudios pivotaes OXN3001 y OXN3006 no estaban diseñados para demostrar no inferioridad analgésica de TARGIN® frente a oxicodona LP en términos de eficacia analgésica. Este objetivo se estableció en un meta-análisis de ambos estudios, incluido en el plan de desarrollo del producto de forma simultánea al diseño de los estudios pivotaes, e identificado como el estudio OXN9001. (Lowenstein et al., 2010; Lux et al., 2010)

Población: Pacientes incluidos en los estudios OXN3001 y OXN3006.

Grupos de tratamiento: TARGIN® vs. oxicodona LP en la fase doble ciego.  
Medicación de rescate: Oxicodona de liberación inmediata.

TARGIN® en la fase de extensión abierta.

Nº de pacientes: 587 pacientes fueron incluidos en análisis, (322 aleatorizados en el estudio OXN3001 y 265 en el estudio OXN3006). De estos pacientes 292 recibieron tratamiento con TARGIN® y 295 con oxicodona LP.

Duración: 12 semanas de mantenimiento y 12 meses de extensión.

Objetivos: El objetivo primario fue demostrar no inferioridad en la evaluación del dolor a las 12 semanas del inicio de la fase aleatorizada doble ciego. Como herramienta de valoración se utilizó la escala de intensidad del dolor que valora el juicio personal del paciente de la intensidad media de dolor en las últimas 24 horas, en una escala ordinal de 11 puntos (0: no dolor; 10: el peor dolor imaginable). También se evaluó el uso de medicación de rescate, y los datos de seguridad. Respecto a la función intestinal, se evaluaron los síntomas de estreñimiento, basados en evaluaciones mediante el índice BFI comentado anteriormente, y el consumo de laxantes. Durante la fase doble ciego el único laxante permitido era bisacodilo, mientras que durante la fase de extensión, tras la primera semana el investigador podía decidir el laxante a administrar.

Se detallan a continuación los resultados más importantes de este meta-análisis:

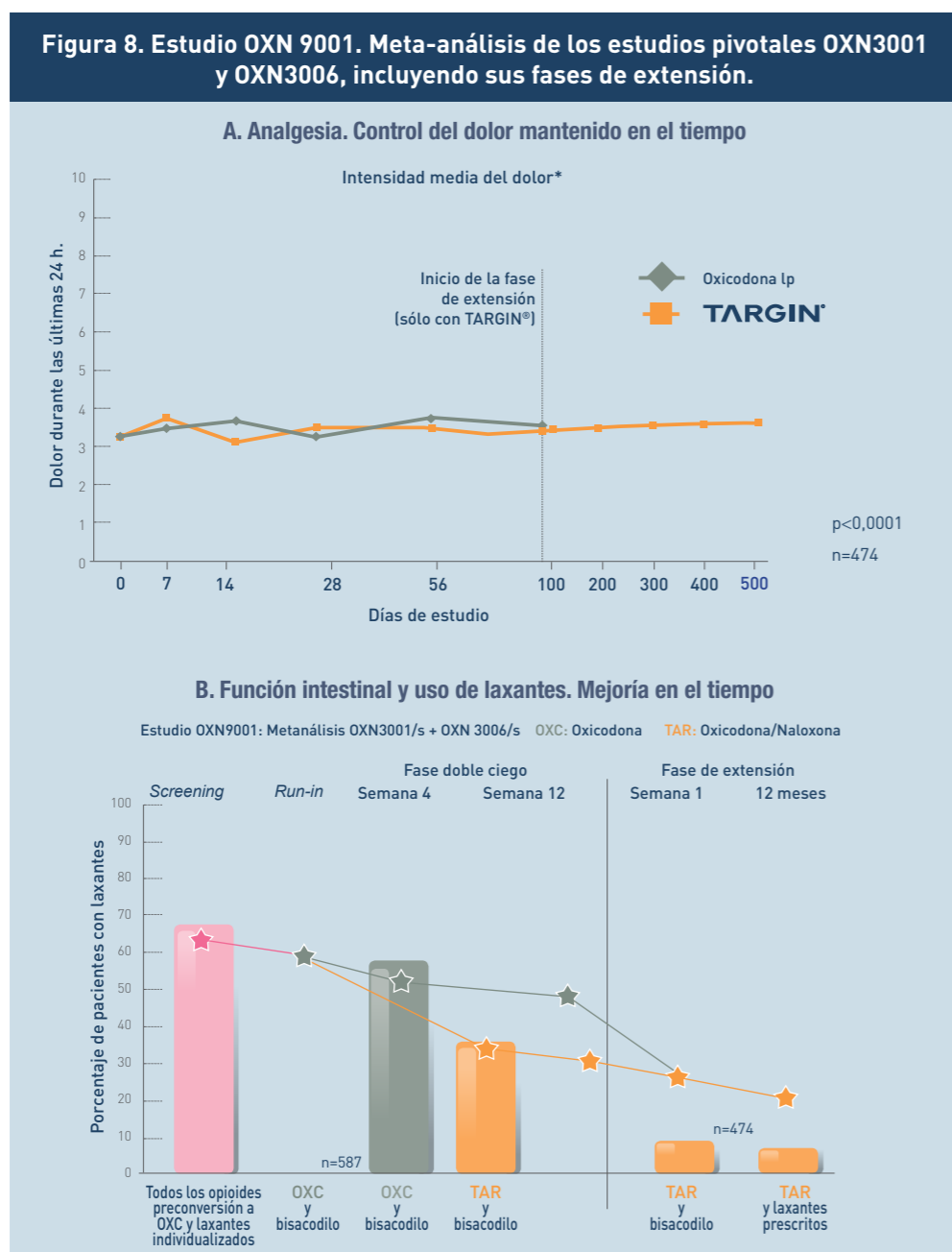
- Se confirmó la hipótesis de no inferioridad en el control del dolor entre los pacientes tratados con ambos analgésicos. Las cifras en el análisis por protocolo tras las 12 semanas de la fase doble ciego fueron: TARGIN® vs. oxicodona LP: 0,08;  $p = 0,3197$ ;  $p$  no inferioridad  $< 0,0001$ ; IC95% -0,07-0,23. También se confirmó la hipótesis en el análisis de la población completa. Durante la fase de extensión, se mantuvo el control del dolor, tal y como indicada la Figura 8-A.
- La mayoría de los pacientes (77%) se mantuvieron la misma dosis del opioide desde la aleatorización, hasta la finalización del estudio doble ciego.
- El uso de medicación analgésica de rescate fue bajo y sin diferencias entre los grupos (en la población por protocolo, TARGIN® vs oxicodona LP: -0,05;  $p = 0,39$ ; IC95% -0,15-0,06).
- Por lo que se refiere a la función intestinal, de nuevo se confirmaron las diferencias estadísticamente significativas a favor de TARGIN® desde la primera semana tras la aleatorización, hasta la semana 12, en todos los momentos evaluados: Diferencia en los valores del índice BFI entre TARGIN® y oxicodona LP -15.1,  $p < 0,0001$ ; IC -17,3, -13.0. Durante la fase de extensión, las cifras de función intestinal continuaron mejorando, hasta alcanzar valores de BFI aproximadamente igual a 20 (Figura 8-B).



- Respecto a uso de laxantes, hubo una poderosa significación estadística en la diferencia entre los grupos tras el periodo doble ciego, tanto con respecto al porcentaje de pacientes que no tomaron laxantes (36,5% en el grupo de TARGIN® frente a 59% en el de oxicodona LP), como en el consumo de laxantes, significativamente menor en el grupo de TARGIN® ( $p < 0,0001$ ). En la fase de extensión, en la que todos los pacientes fueron tratados con TARGIN®, hay que resaltar la relevancia clínica del bajísimo porcentaje de pacientes que recibían laxantes de forma regular: en la primera visita de la fase de extensión los porcentajes eran del 9,3% en el estudio OXN3001S y del 10,2% en el estudio OXN3006, y estos valores se redujeron todavía más al finalizar el año de seguimiento. (Figura 8-B).

- El menor uso de laxantes en el grupo de TARGIN®, junto con los mejores valores del índice BFI confirman la mejor función intestinal de los pacientes tratados con TARGIN® frente a los tratados con oxicodona LP.
- El número de pacientes que abandonaron el estudio doble ciego fue bajo, siendo inferior en el grupo de TARGIN®, tanto en cifras absolutas (TARGIN® 13,7% vs oxicodona LP 16,3%), como específicamente en el porcentaje de pacientes que abandonan debido a efectos adversos (TARGIN® 5,1% vs oxicodona LP 7,5%).

**Figura 8. Estudio OXN 9001. Meta-análisis de los estudios pivotaes OXN3001 y OXN3006, incluyendo sus fases de extensión.**



### TARGIN® EN LA PRÁCTICA CLÍNICA DIARIA

La comercialización anticipada de TARGIN® en Alemania en el año 2006, ha permitido disponer en la actualidad de datos de la práctica clínica diaria en este país. En los aproximadamente cuatro años de comercialización de TARGIN® en Alemania (desde octubre de 2006), >345.000 pacientes han sido tratados con este producto (IMS Health Alemania, 2010).

Entre los datos disponibles procedentes de la práctica clínica destacan los procedentes de un estudio llevado a cabo tras el lanzamiento del producto en Alemania. Se trató de un estudio observacional no controlado, basado en cuestionarios completados a pacientes bajo condiciones de práctica clínica (Schutter et al., 2010).

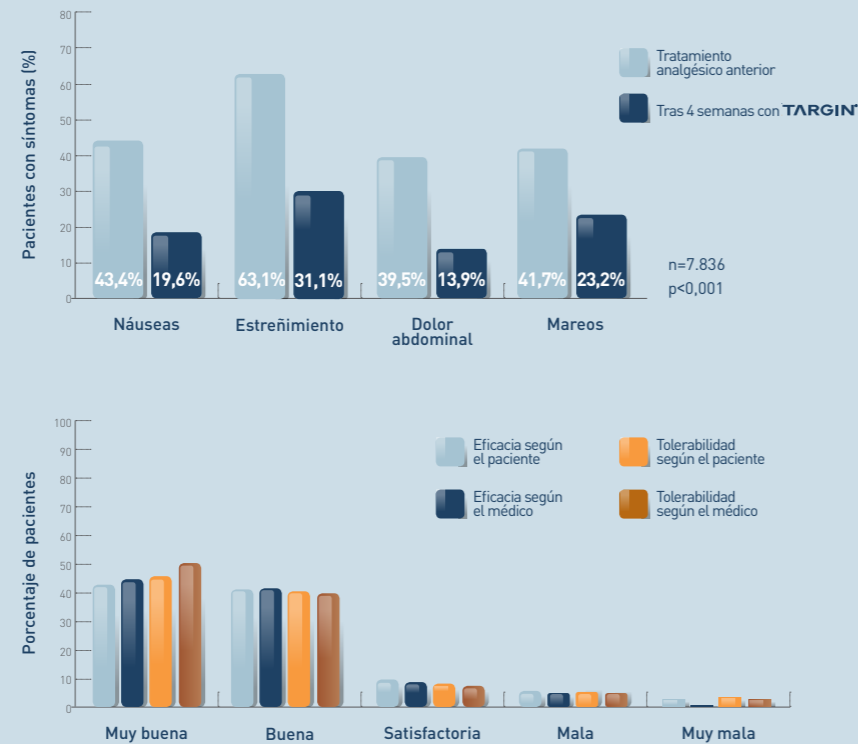
Las características más relevantes de los pacientes se detallan a continuación:

- El 25% de los pacientes incluidos eran pacientes naïve a opioides.
- El 75% restante había recibido tratamiento previo con opioides.
- Pacientes con dolor crónico moderado-intenso:
  - Enfermedades degenerativas de la columna vertebral, 65%
  - Artrosis/ artritis severa, 34%
  - Osteoporosis, 20%
  - Polineuropatías, 21%
  - Cáncer, 17%

El 35% de los pacientes continuaron con su medicación analgésica anterior. Se permitió el uso adicional de laxantes y de medicación de rescate pero no se registró dicho uso.

Los doctores involucrados en el estudio percibieron que TARGIN® proporcionó una mejora de algunos síntomas gastrointestinales, y los pacientes también sintieron que el tratamiento les proporcionó una buena analgesia y tolerabilidad.

Figura 9. TARGIN® en la práctica clínica habitual



Resultados de un subgrupo de pacientes entre los que un 34,7% tenían otro tratamiento analgésico (incluyendo opioides) y que completaron cuestionarios de tolerabilidad en el periodo del estudio.

### TARGIN® EN POBLACIONES ESPECIALES

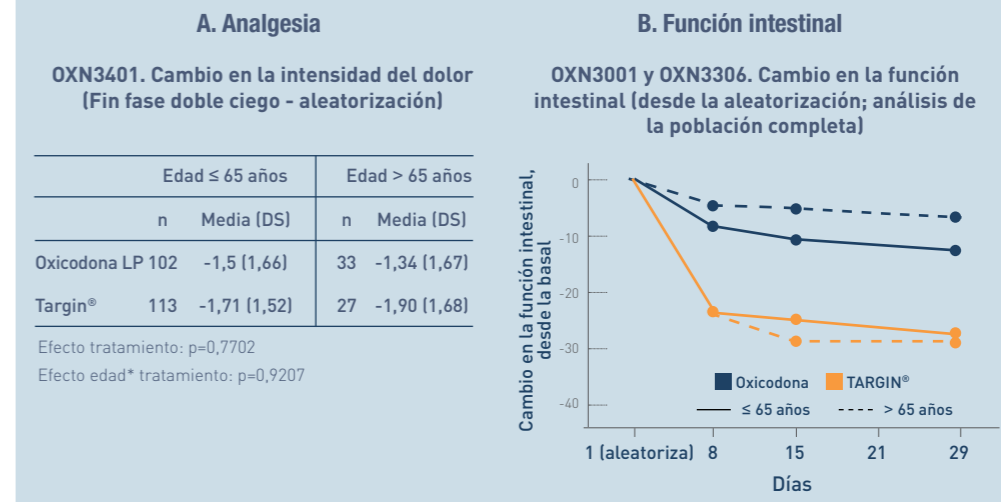
#### Pacientes de edad avanzada.

En los estudios fase III de desarrollo de TARGIN® no se limitó la edad superior de los pacientes a incluir, y se han realizado análisis comparativos de las poblaciones de pacientes en función de la edad.

Cuando se comparaban los resultados del tratamiento entre los pacientes con edad ≤ 65 años, respecto a los pacientes de edad > 65 años no se constataron diferencias significativas entre ambos grupos, ni en la eficacia analgésica (estudio OXN3401), ni en la eficacia intestinal (analizando de forma conjunta los datos de los estudios OXN3001 y OXN3006), y tampoco en los datos de seguridad del tratamiento (análisis conjunto de los tres estudios) (Lux et al., 2009). Como se puede observar en la Figura 10-B, el empeoramiento de la función intestinal observada en los pacientes mayores tratados con oxicodona LP respecto a los más jóvenes, no se observa cuando este grupo es tratado con TARGIN®.

También se compararon los datos de seguridad entre los dos grupos de edad, y se constató que no existen tampoco diferencias en este ámbito. Ver el apartado Seguridad.

Figura 10. Analgesia y función intestinal. No diferencias entre menores y mayores de 65 años

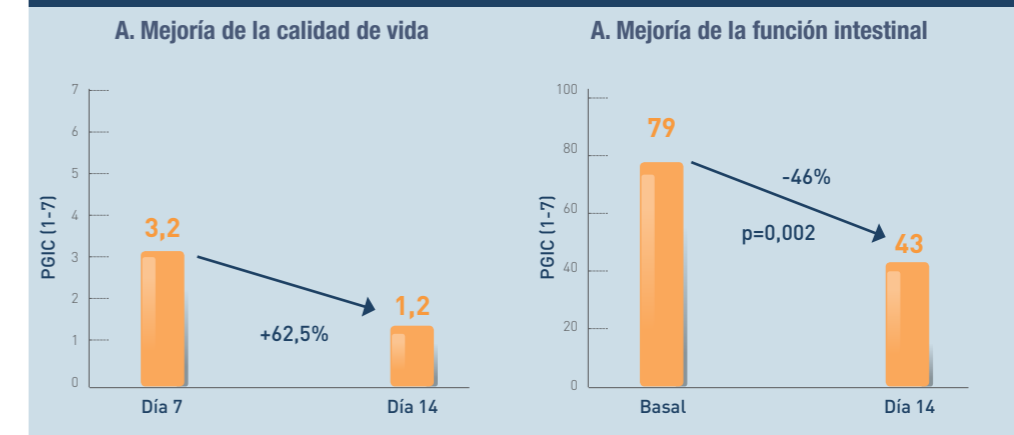


#### Pacientes paliativos de edad avanzada.

También se dispone de datos de pacientes en población anciana y paliativa (N=42), con una media de edad de 74,3 ± 10 años, y una estancia media en el hospital de 16,1 ± 5,4 días, procedentes del estudio observacional OXN9502.

Al final del estudio se constató una mejoría significativa de la calidad de vida de los pacientes, evaluada mediante la escala *Patient Global Impression of Change Scale* (PGIC), que toma valores entre 1 y 7 (Hurst and Bolton, 2004), así como de la función intestinal.

Figura 11. Pacientes paliativos de edad avanzada. Mejoría de calidad de vida y función intestinal





## Seguridad

### DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD

(Ficha Técnica de TARGIN®).

La oxicodona LP y la naloxona son fármacos bien estudiados de forma individual, y en estos estudios ninguno de los dos productos se ha asociado a toxicidad reproductiva, a dosis que no induzcan graves efectos farmacotóxicos en animales gestantes.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad a largo plazo con oxicodona LP/naloxona ni sólo con oxicodona LP. Naloxona tampoco ha demostrado ser carcinogénica en estudios en a largo plazo realizados en ratas.

Oxicodona LP 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.

Se pueden encontrar datos más detallados sobre los resultados de los estudios preclínicos en la ficha técnica del producto.

### DATOS DE SEGURIDAD OBTENIDOS EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS

#### Estudios de Fase I

En un estudio de evaluación de oxicodona LP/naloxona LP formulados conjuntamente, vs la administración de oxicodona LP y naloxona LP en voluntarios sanos adultos, (Smith et al., 2008) la incidencia de efectos adversos fue comparable entre los grupos de tratamiento en el estudio de dosis única. Los efectos adversos más frecuentes fueron las náuseas y las cefaleas. En el estudio de múltiples dosis el número de sujetos que notificó efectos adversos fue menor cuando se administraba la combinación oxicodona LP/naloxona LP que cuando los fármacos se administraban por separado. Los efectos adversos más frecuentemente notificados con oxicodona LP/naloxona LP, oxicodona LP y naloxona LP fueron, respectivamente, cefalea (7%, 26% y 17%) anorexia (10%, 16% y 13%) y náuseas (10%, 13% y 7%).

#### Estudios de Fase II

En el estudio fase II OXN2401 (Nadstawek et al., 2008; Meissner et al., 2009) TARGIN® demostró ser bien tolerado en el tratamiento del dolor crónico, en pacientes oncológicos y no oncológicos. No se notificaron efectos adversos inesperados, y la mayoría fueron de intensidad leve-moderada. Durante la fase de mantenimiento la incidencia de efectos adversos fue comparable entre todos los grupos de tratamiento (rango: 62,7% – 70,0%). Hubo una tendencia a un incremento de la diarrea, con las dosis más altas de naloxona. La diarrea y los calambres musculares transitorios relacionados con la naloxona podrían interpretarse como parte del efecto local deseado.

Los efectos adversos más frecuentes fueron el aumento de la sudoración, la diarrea, las náuseas, el dolor abdominal, la inquietud, los calambres musculares, la sedación, la cefalea y el vértigo. La incidencia de efectos adversos graves fue baja.

El desarrollo de posibles síndromes de abstinencia tras la conversión a TARGIN® se evaluó utilizando la escala de valoración subjetiva de síndrome de abstinencia opioide (*Subjective Opioid Withdrawal Scale* [SOWS]) (Handelsman et al., 1987). Durante la primera semana del estudio todas las evaluaciones del SOWS fueron bajas, por debajo de los umbrales que indican síntomas de abstinencia, lo que indica la ausencia de síndrome de abstinencia.

#### Estudios de Fase III

En el estudio OXN3401 (Vondrackova et al., 2008), en el que se incluyeron 463 pacientes con dolor lumbar no oncológico moderado-severo, la mayoría de los efectos adversos fueron leves o moderados.

La incidencia global de efectos adversos durante la fase doble ciego fue comparable entre los grupos (placebo: 52,5%; oxicodona LP: 53,0% y TARGIN®: 55,8%). El estreñimiento (8,4%), las náuseas (7,1%), la cefalea (4,8%), los vómitos (4,3%), y la diarrea (4,1%) fueron los efectos adversos relacionados con el tratamiento, notificados con más frecuencia. La incidencia de efectos adversos graves fue muy baja (placebo: 0,6%, oxicodona LP: 0,0% y TARGIN®: 2,6%).

El porcentaje de retiradas por efectos adversos también fue muy bajo. Los efectos adversos que más frecuentemente motivaron la retirada del paciente del estudio fueron las náuseas (n=8), los vértigos/mareos (n=5), los vómitos (n=4), y la hipertensión (n=4).

La incidencia de efectos adversos constatada en el estudio OXN3001 fue similar (Simpson et al., 2008a). Tal y como era previsible en un estudio de analgesia opioide, la mayoría de los efectos adversos fueron GI, sin embargo hubo menos efectos adversos en el grupo de TARGIN® (31) que en el de oxicodona LP (48). En particular, la incidencia de náuseas, vómitos, dolores abdominales y dispepsia fueron menores en el grupo de TARGIN® que de oxicodona LP. El porcentaje de pacientes con diarrea fue bajo en ambos grupos, y la duración media de la diarrea relacionada con el tratamiento fue ligeramente inferior en el grupo de TARGIN® (6,1 días) que en el de oxicodona LP (7 días).

La incidencia de efectos adversos graves también fue baja (9 pacientes en el grupo de oxicodona LP y 3 en el grupo de TARGIN®). Un número ligeramente superior de pacientes del grupo de oxicodona LP respecto al de TARGIN® abandonaron el estudio por efectos adversos (15 [9,4%] vs. 7 [4,3%], respectivamente).

En el estudio OXN3006 (Lowenstein et al., 2009) se notificaron ligeramente más efectos adversos en el grupo de TARGIN® que en el de oxicodona LP (63,1% vs 52,6%), principalmente debido a la mayor incidencia de dolor abdominal en el primero de los grupos (7,7% vs 1,5%). Este efecto en la mayoría de los casos ocurrió en la primera semana tras el inicio del tratamiento, y podría indicar un incremento de la motilidad intestinal.

El perfil de efectos adversos en este estudio de nuevo fue el esperado en un ensayo de analgesia opioide, y los efectos más comunes fueron los GI. Las náuseas, el dolor y la cefalea se encontraban también entre los efectos adversos más frecuentemente comunicados en los dos grupos del estudio.

El número de pacientes que experimentaron diarrea fue bajo y comparable entre los dos grupos, y fueron episodios de duración corta. La duración media de los episodios de diarrea relacionada con el tratamiento fue menor en el grupo de TARGIN® que en el de oxicodona LP (4,6 días vs 1,3 días, respectivamente).

Las puntuaciones del SOWS fueron bajas, estables y comparables entre los grupos. En cuatro pacientes se notificaron efectos adversos considerados relacionados con la retirada del opioide, y todos ellos estaban en el grupo de oxicodona LP.

El buen perfil de tolerabilidad del producto se confirma cuando se evalúan los efectos adversos de TARGIN® a largo plazo. Durante la fase de seguimiento de los estudios OXN3001 y OXN3006 (OXN 3001s y OXN 3006s, respectivamente) el 48,4% y el 43,1% de los pacientes notificaron efectos adversos relacionados, pero estaban mayoritariamente relacionados con problemas musculoesqueléticos y de tejidos conectivos, es decir, mayoritariamente causados por la enfermedad subyacente. (Lux et al., 2010). Sólo el 3,1% y el 5,6% de los pacientes, en los estudios OXN3001s y OXN3006 respectivamente, sufrieron efectos adversos relacionados.



En el subgrupo de pacientes que recibieron dosis diarias de TARGIN® > 80/40 mg/día, durante 7 días consecutivos (estudio OXN3006s) la incidencia y tipo de efectos adversos fue consistente con la observada en la población global.

Tal y como se ha comentado en el apartado TARGIN® en poblaciones especiales, la seguridad y tolerabilidad de TARGIN® en pacientes de edad avanzada (> 65 años) es similar a observada en pacientes más jóvenes (Lux et al., 2009): 56,1% y 60,6% respectivamente.

Como conclusión, se podría establecer que los ensayos clínicos controlados han demostrado que TARGIN® es bien tolerado. El perfil de tolerabilidad establecido en los ensayos se ha complementado con la experiencia del uso del producto en la práctica clínica alemana, que ha confirmado que TARGIN® es seguro y ha sido bien tolerado por miles de pacientes con dolor intenso de diferentes causas, incluido el dolor de origen oncológico. (Clemens and Mikus, 2010)

## REACCIONES ADVERSAS

(Ficha Técnica de TARGIN®).

Se tabulan a continuación las reacciones adversas incluidas en la ficha técnica del producto.

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

- Muy frecuentes (≥ 1/10)
- Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)
- Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)
- Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)
- Muy raras (< 1/10.000)

Desconocidas (no se pueden calcular a partir de los datos disponibles).

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

Reacciones adversas
<b>Trastornos del sistema inmunitario:</b> Poco frecuentes: Hipersensibilidad
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b> Frecuentes: Reducción o pérdida del apetito
<b>Trastornos psiquiátricos:</b> Frecuentes: Inquietud Poco frecuentes: Pensamiento anómalo, ansiedad, confusión, depresión, euforia, alucinaciones, insomnio, nerviosismo Raras: Pesadillas
<b>Trastornos del sistema nervioso:</b> Frecuentes: Mareo, cefalea Poco frecuentes: Trastorno de la atención, parestesias, somnolencia, trastorno del habla, temblor Raras: Convulsiones (particularmente en personas que presentan trastornos epilépticos o predisposición a las convulsiones), sedación, síncope
<b>Trastornos oculares:</b> Poco frecuentes: Alteraciones visuales Trastornos del oído y del laberinto Frecuentes: Vértigo
<b>Trastornos del sistema inmunitario:</b> Poco frecuentes: Hipersensibilidad

<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b> Frecuentes: Reducción o pérdida del apetito
<b>Trastornos psiquiátricos:</b> Frecuentes: Inquietud Poco frecuentes: Pensamiento anómalo, ansiedad, confusión, depresión, euforia, alucinaciones, insomnio, nerviosismo Raras: Pesadillas
<b>Trastornos del sistema nervioso:</b> Frecuentes: Mareo, cefalea Poco frecuentes: Trastorno de la atención, parestesias, somnolencia, trastorno del habla, temblor Raras: Convulsiones (particularmente en personas que presentan trastornos epilépticos o predisposición a las convulsiones), sedación, síncope
<b>Trastornos oculares:</b> Poco frecuentes: Alteraciones visuales Trastornos del oído y del laberinto Frecuentes: Vértigo
<b>Trastornos cardiacos:</b> Poco frecuentes: Angina de pecho, sobre todo en pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria, palpitaciones Raras: Taquicardia
<b>Trastornos vasculares:</b> Frecuentes: Descenso de la presión arterial Poco frecuentes: Aumento de la presión arterial
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:</b> Poco frecuentes: Disnea, rinorrea, tos Raras: Bostezos Muy raras: Depresión respiratoria
<b>Trastornos digestivos:</b> Frecuentes: Dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, sequedad de boca, dispepsia, vómitos, náuseas, flatulencia Poco frecuentes: Distensión abdominal, eructos Raras: Trastornos dentales
<b>Trastornos hepatobiliares:</b> Frecuentes: Elevación de las enzimas hepáticas Poco frecuentes: Cólico biliar
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama:</b> Poco frecuentes: Disfunción eréctil
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:</b> Frecuentes: Prurito, reacción cutánea, hiperhidrosis
<b>Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo:</b> Poco frecuentes: Espasmos musculares, fasciculaciones, mialgias
<b>Trastornos renales y urinarios:</b> Poco frecuentes: Micción imperiosa Raras: Retención de orina
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:</b> Frecuentes: Síndrome de abstinencia al fármaco, sensación de frío y de calor, escalofríos, trastornos asténicos Poco frecuentes: Dolor torácico, malestar, dolor, edema periférico, pérdida de peso Raras: Aumento de peso
<b>Lesiones, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento:</b> Poco frecuentes: Lesiones por accidentes



## Artículos de revisión

Los datos más relevantes del producto han sido sintetizados y comentados en dos artículos de revisión publicados recientemente. (Clemens and Klaschik, 2010; Mueller-Lissner, 2010)

La lectura de estos artículos permiten conocer de una forma rápida los datos más relevantes de TARGIN®.

Las conclusiones a las que llegan estas revisiones son:

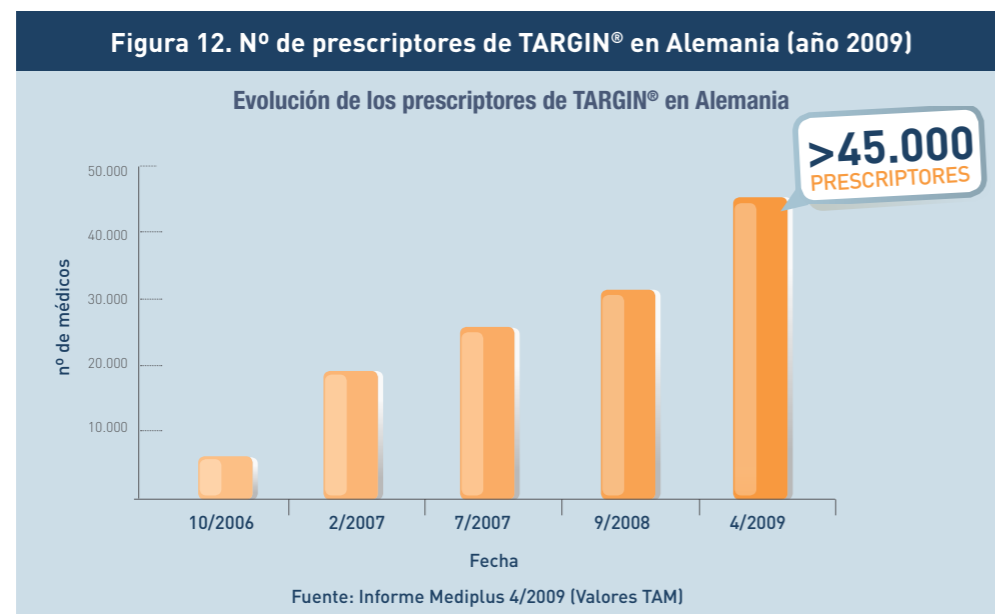
- El nuevo concepto de “neutralizar” a priori el estreñimiento coadministrando un antagonista, sin interferir con la acción analgésica del opioide es muy atractiva. (Mueller-Lissner, 2010)
- La combinación oxicodona LP/naloxona LP parece que reúne todos los requerimientos respecto a la farmacocinética, eficacia y seguridad. (Mueller-Lissner, 2010)
- La combinación de oxicodona LP/naloxona LP ofrece el potencial de normalizar la función intestinal en pacientes que requieran terapia analgésica con opioides: Es un opioide mayor que es bien tolerado. (Clemens and Mikus, 2010)

## Experiencia en Alemania

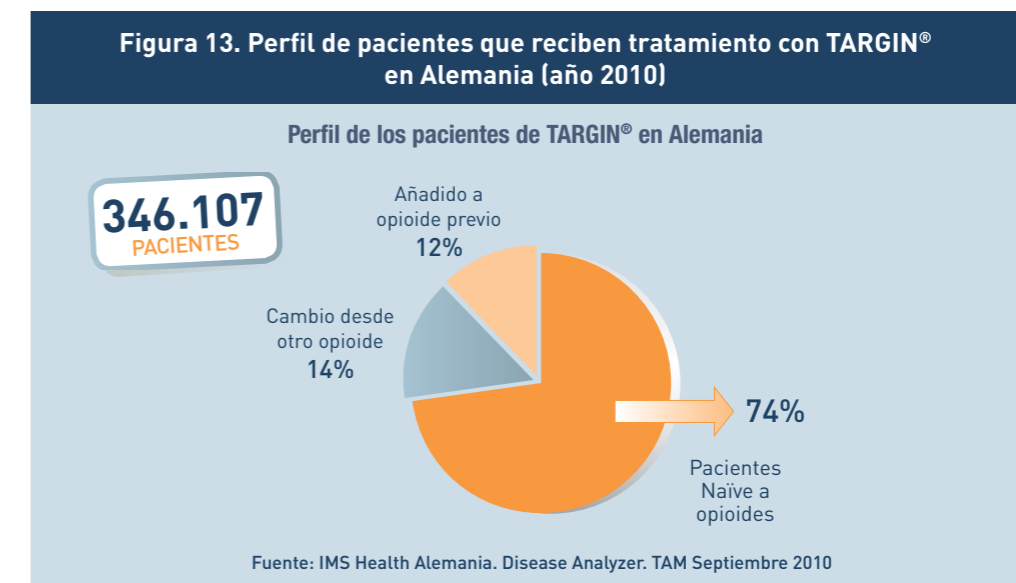
En Alemania, TARGIN® recibió una “autorización anticipada” en el año 2006, gracias a la ventaja terapéutica que aportaba y por el interés público en su comercialización (Alemania, 2009).

TARGIN® fue autorizado para el tratamiento del dolor intenso reconociendo las ventajas de la adición de la naloxona en una combinación a dosis fijas con oxicodona, en el tratamiento y/o profilaxis del estreñimiento inducido por opioides. (Clemens and Mikus, 2010). La autorización estaba condicionada a la presentación de los resultados de los ensayos de fase III. Este tipo de autorización está sometido a circunstancias excepcionales; las Autoridades Alemanas permitieron la comercialización anticipada de este medicamento por su interés público (Alemania, 2009).

En la actualidad, TARGIN® cuenta con más de 45.000 prescriptores como se ve en la siguiente figura.



Actualmente más de 346.000 pacientes han sido tratados con TARGIN®. El perfil de los pacientes tratados con el producto se muestra en Figura 13.



## Coste de TARGIN®

A continuación se detallan los precios de TARGIN® en España por envase y comprimido, para las distintas presentaciones.

COSTE DE TARGIN®						
Presentación	Código Nacional	Comprimidos por envase	PVL envase	PVL comprimido	PVP envase	PVP comprimido
TARGIN® 5 mg/2,5 mg	667988	56	16,94 €	0,30 €	26,44 €	0,47 €
TARGIN® 10 mg/5 mg	667951	56	33,88 €	0,61 €	52,89 €	0,94 €
TARGIN® 20 mg/10 mg	667963	56	67,76 €	1,21 €	105,78 €	1,89 €
TARGIN® 40 mg/20 mg	667969	56	108,42 €	1,94 €	160,5 €	2,87 €

El precio de TARGIN® fue establecido por la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos en la sesión del pasado 30 de septiembre de 2010.



## Ficha técnica del producto

### Opioide para el tratamiento del dolor intenso.

**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. **Composición cualitativa y cuantitativa.** {Targin 5 mg/2,5 mg} - cada comprimido contiene 5 mg de oxicodona clorhidrato, (4,5 mg de oxicodona) 2,73 mg de naloxona clorhidrato dihidrato equivalen a 2,5 mg de naloxona clorhidrato y a 2,25 mg de naloxona. Excipientes: cada comprimido de liberación prolongada contiene 68,17 mg de lactosa anhidra. {Targin 10 mg/5 mg} - cada comprimido contiene 10 mg de oxicodona clorhidrato (9,0 mg de oxicodona). 5,45 mg de naloxona clorhidrato dihidrato equivalen a 5,0 mg de naloxona clorhidrato y a 4,5 mg de naloxona. Excipientes: cada comprimido de liberación prolongada contiene 61,04 mg de lactosa anhidra. {Targin 20 mg/10 mg} - cada comprimido contiene 20 mg de oxicodona clorhidrato (18,0 mg de oxicodona). 10,9 mg de naloxona clorhidrato dihidrato equivalen a 10,0 mg de naloxona clorhidrato y a 9,0 mg de naloxona. Excipientes: cada comprimido de liberación prolongada contiene 51,78 mg de lactosa anhidra. {Targin 40 mg/20 mg} - cada comprimido contiene 40 mg de oxicodona clorhidrato (36,0 mg de oxicodona). 21,8 mg de naloxona clorhidrato dihidrato equivalen a 20,0 mg de naloxona clorhidrato y a 18,0 mg de naloxona. Excipientes: cada comprimido de liberación prolongada contiene 103,55 mg de lactosa anhidra. **Forma farmacéutica.** Comprimido de liberación prolongada. {Targin 5 mg/2,5 mg} Comprimidos recubiertos con película, oblongos y de color azul, con "OXN" marcado en una cara y "5" en la otra. {Targin 10 mg/5 mg} Comprimidos recubiertos con película, oblongos y de color blanco, con "OXN" marcado en una cara y "10" en la otra. {Targin 20 mg/10 mg} Comprimidos recubiertos con película, oblongos y de color rosa, con "OXN" marcado en una cara y "20" en la otra. {Targin 40 mg/20 mg} Comprimidos recubiertos con película, oblongos y de color amarillo, con "OXN" marcado en una cara y "40" en la otra. **DATOS CLÍNICOS.** **Indicaciones terapéuticas.** Dolor intenso, que sólo se puede tratar adecuadamente con analgésicos opioides. El antagonista opioide naloxona se añade para contrarrestar el estreñimiento inducido por opioides, al bloquear la acción de la oxicodona en los receptores opioides que se encuentran en el intestino. **Posología y forma de administración.** Targin se utiliza por vía oral. **Posología.** La eficacia analgésica de Targin es equivalente a la de las formulaciones de oxicodona clorhidrato 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, Targin debe administrarse de la forma siguiente: **Adultos.** La dosis inicial habitual para un paciente no tratado previamente con opioides es de 10 mg/5 mg de oxicodona clorhidrato/naloxona clorhidrato cada 12 horas. Los pacientes que ya estén recibiendo tratamiento con opioides podrán iniciar el tratamiento recibiendo dosis mayores de Targin en función de su experiencia previa con opioides. Targin 5 mg/2,5 mg se propone como dosis para titulación cuando se inicia el tratamiento con opioides y para ajustar la dosis de forma individual. La dosis diaria máxima de Targin es de 80 mg de oxicodona clorhidrato y de 40 mg de naloxona clorhidrato. Para pacientes que requieran dosis mayores de Targin, se tendrá en cuenta la posibilidad de administrar oxicodona clorhidrato de liberación prolongada de forma adicional, en los mismos intervalos de tiempo, teniendo en cuenta que la dosis diaria máxima de oxicodona clorhidrato de liberación prolongada es de 400 mg. Si se administra de forma adicional oxicodona clorhidrato, puede verse modificado el efecto beneficioso de naloxona clorhidrato sobre la función intestinal. Si se suspende el tratamiento con Targin y se empieza a recibir otro opioide, puede producirse un empeoramiento de la función intestinal. Algunos pacientes que reciben Targin siguiendo una pauta habitual, pueden necesitar para el 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 oxicodona clorhi-

drato. La necesidad de más de dos dosis de "rescate" al día suele ser indicación de necesidad de aumento de la dosis de Targin. Este ajuste debe hacerse cada 1 o 2 días en etapas de 5 mg/2,5 mg dos veces al día o, en caso necesario, de 10 mg/5 mg de oxicodona clorhidrato/naloxona clorhidrato, 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. 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 oxicodona clorhidrato/naloxona clorhidrato suelen ser suficientes, pero pueden ser necesarias dosis superiores. Para dosis no administrables con alguna presentación, están disponibles otras presentaciones de este medicamento. **Niños y adolescentes (menores de 18 años).** Targin no está recomendado para su uso en niños y adolescentes menores de 18 años, al no disponer de datos de seguridad y eficacia. **Pacientes de edad avanzada.** La posología debe ajustarse a la intensidad del dolor y a la sensibilidad del paciente, como en los adultos más jóvenes. **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. La relevancia clínica de una exposición relativamente alta de naloxona en pacientes con insuficiencia hepática todavía no se conoce. Targin debe ser administrado con precaución a pacientes con insuficiencia hepática leve. Targin está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. **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. 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. Targin debe ser administrado con precaución a pacientes con insuficiencia renal. **Forma de administración.** Targin se administra dos veces al día a la dosis establecida, con una pauta fija de tiempo de administración. Los comprimidos de liberación prolongada pueden tomarse con o sin alimentos, con líquido suficiente. Targin debe tragarse entero, sin romperlo ni masticarlo. **Duración del tratamiento.** Targin no debe administrarse durante más tiempo que el estrictamente necesario. Si fuera necesario un tratamiento analgésico 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. Cuando el paciente ya no precise opioides, puede ser aconsejable reducir la dosis progresivamente. **Contraindicaciones.** • Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes, • Cualquier circunstancia en la que estén contraindicados los opioides, • Depresión respiratoria grave, con hipoxia o hipercapnia, • Enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave, • Cor pulmonale, • Asma bronquial grave, • Íleo paralítico no inducido por opioides, • Insuficiencia hepática moderada a grave. **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** El principal riesgo de los opioides es la depresión respiratoria. Hay que tener precaución cuando se administra Targin a pacientes de edad avanzada o débiles, pacientes con íleo paralítico inducido por opioides, pacientes que presentan un deterioro grave de la función pulmonar, mixedema, hipotiroidismo, enfermedad de Addison (insuficiencia suprarrenal), psicosis tóxica, colelitiasis, hipertrofia de próstata, alcoholismo, delirium tremens, pancreatitis, hipotensión, hipertensión, enfermedades cardiovasculares pre-existentes, traumatismo craneoencefálico (por el riesgo de aumento de la presión intracraneal), trastorno epiléptico o predisposición a las convulsiones, y pacientes que reciben IMAO. También debe tenerse precaución al administrar Targin a pacientes con insuficiencia hepática o renal leve. En el caso de los pacientes con insuficiencia renal grave, es particularmente necesaria una vigilancia médica estricta. Se puede considerar que un posible efecto de la



naloxona es la diarrea. En pacientes tratados con dosis elevadas de opioides durante períodos prolongados, el cambio a Targin puede provocar síntomas de abstinencia inicialmente. Estos pacientes pueden necesitar atención específica. Targin no es adecuado para el tratamiento de los síntomas de abstinencia. Durante la administración a largo plazo, el paciente puede desarrollar tolerancia al medicamento y necesitar dosis superiores para mantener el efecto analgésico deseado. La administración crónica de Targin puede producir dependencia física. Si se suspende el tratamiento de forma repentina, pueden aparecer síntomas de abstinencia. Si deja de ser necesario el tratamiento con Targin, es aconsejable reducir la dosis diaria de manera progresiva para evitar el síndrome de abstinencia. Existe la posibilidad de experimentar dependencia psicológica (adicción) de los analgésicos opioides incluyendo Targin. Targin debe utilizarse con especial cuidado en pacientes con antecedentes de abuso del alcohol o de drogas. El perfil del abuso de oxicodona sola es similar al de otros agonistas opioides potentes. Para no alterar la característica de liberación prolongada de los comprimidos, 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. 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 Targin en esta población. No se recomienda administrar Targin en el pre-operatorio ni en las 12 a 24 horas siguientes a la cirugía. El momento exacto de inicio del tratamiento con Targin 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 Targin por drogadictos. Si personas con dependencia de agonistas opioides (como la heroína, la morfina o la metadona) realizan mal uso de Targin 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. Targin se compone 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. 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, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** No se han realizado estudios de interacciones en adultos. Las sustancias que tienen un efecto depresor del SNC (, otros opioides, sedantes, hipnóticos, antidepresivos, somníferos, fenotiazinas, neurolepticos, antihistamínicos y antieméticos) pueden potenciar el efecto depresor del SNC (p. ej., depresión respiratoria) de Targin. El alcohol puede aumentar los efectos farmacodinámicos de Targin, se debe evitar el uso concomitante. En personas tratadas simultáneamente con oxicodona y anticoagulantes cumarínicos, se han observado variaciones clínicamente relevantes del cociente internacional normalizado (CIN, INR o valor de Quick) en ambos sentidos. Los estudios sobre metabolismo in vitro indican que no cabe esperar que se produzcan interacciones clínicamente relevantes entre oxicodona y naloxona. A concentraciones terapéuticas no se espera que Targin produzca interacciones clínicamente relevantes si se administra junto con otros principios activos metabolizados por los isómeros de la CYP CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9/19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A4. Asimismo, la probabi-

lidad de interacciones clínicamente relevantes entre paracetamol, ácido acetilsalicílico o naltrexona y la combinación de oxicodona y naloxona en concentraciones terapéuticas es mínima. **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 oxicodona durante el embarazo en seres humanos no ponen de manifiesto que aumente el riesgo de anomalías congénitas. No se dispone de datos clínicos suficientes sobre embarazos expuestos a naloxona. No obstante, la exposición sistémica de la mujer a naloxona tras el uso de Targin es relativamente baja. Oxicodona y naloxona atraviesan la placenta. No se han realizado estudios sobre la combinación de oxicodona y naloxona en animales. En los estudios realizados en animales a los que se administró oxicodona o naloxona por separado no han puesto de manifiesto efectos teratógenos ni embriotóxicos. La administración prolongada de oxicodona durante el embarazo puede producir síntomas de abstinencia en el recién nacido. Si se administra durante el parto, oxicodona puede causar depresión respiratoria en el recién nacido. Targin sólo se utilizará en el embarazo si las ventajas superan los posibles riesgos para el feto o el recién nacido. **Lactancia.** Oxicodona pasa a la leche materna. La proporción entre la concentración de oxicodona en leche y plasma es de 3,4:1, por lo que se pueden producir efectos en el lactante. No se conoce si naloxona pasa a la leche materna. Sin embargo, las concentraciones sistémicas de naloxona que se alcanzan tras el uso de Targin son muy bajas. No se puede descartar el riesgo para el lactante, sobre todo si la madre recibe dosis múltiples de Targin. Se suspenderá la lactancia durante el tratamiento con Targin. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** Los analgésicos opioides pueden disminuir la capacidad mental y/o física necesaria para realizar tareas potencialmente peligrosas (p.ej. conducir un coche o utilizar máquinas), especialmente al inicio del tratamiento, tras un aumento de la dosis, tras un cambio de formulación y/o al administrarlo conjuntamente con otros medicamentos. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si sienten somnolencia, mareo o alteraciones visuales mientras toman Targin, o hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada. **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 ( $< 1/10.000$ ). Desconocidas (no se pueden calcular a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. **Trastornos del sistema inmunitario.** Poco frecuentes: Hipersensibilidad. **Trastornos del metabolismo y de la nutrición.** Frecuentes: Reducción o pérdida del apetito. **Trastornos psiquiátricos.** Frecuentes: Inquietud. Poco frecuentes: Pensamiento anómalo, ansiedad, confusión, depresión, euforia, alucinaciones, insomnio, nerviosismo. Raras: Pesadillas. **Trastornos del sistema nervioso.** Frecuentes: Mareo, cefalea. Poco frecuentes: Trastorno de la atención, parestesias, somnolencia, trastorno del habla, temblor. Raras: Convulsiones (particularmente en personas que presentan trastornos epilépticos o predisposición a las convulsiones), sedación, síncope. **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: Descenso de la presión arterial. Poco frecuentes: Aumento de la presión arterial. **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.** Poco frecuentes: Disnea, rinorrea, tos. Raras: Bostezos. Muy raras: Depresión respiratoria. **Trastornos digestivos.** Frecuentes: Dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, sequedad de boca, dispepsia, vómitos, náuseas, flatulencia. Poco frecuentes: Distensión abdominal, eructos. Raras: Trastornos dentales. **Trastornos hepato biliares.** Frecuentes: Elevación de las enzimas hepáticas. Poco frecuentes: Cólico biliar. **Trastornos del aparato reproductor y de la mama.** Poco frecuentes: Disfunción eréctil. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.** Frecuentes: Prurito, reacción cutánea, hiperhidrosis. **Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo.** Poco frecuentes: Espasmos musculares, fasciculaciones, mialgias. **Trastornos renales y urinarios.** Poco frecuentes: Micción imperiosa. Raras: Retención de orina. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración.** Frecuentes: Síndrome de abstinencia al fár-



maco, sensación de frío y de calor, escalofríos, trastornos asténicos. Poco frecuentes: Dolor torácico, malestar, dolor, edema periférico, pérdida de peso. Raras: Aumento de peso. **Lesiones, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento.** Poco frecuentes: Lesiones por accidentes. **Se conocen las siguientes reacciones adversas adicionales para el principio activo oxicodona clorhidrato:** Debido a sus propiedades farmacológicas, oxicodona clorhidrato 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 inmunitario.** Muy raras: Respuestas anafilácticas. **Trastornos del metabolismo y de la nutrición.** Raras: Deshidratación, aumento del apetito. **Trastornos psiquiátricos.** Frecuentes: Alteración del estado de ánimo y cambio de personalidad, disminución de la actividad, hiperactividad psicomotora, agitación. Poco frecuentes: Trastornos de la percepción (p. ej., desrealización), reducción de la libido. Desconocido: Dependencia farmacológica. **Trastornos del sistema nervioso.** Poco frecuentes: Dificultad para concentrarse, migraña, disgeusia, hipertonia, contracciones musculares involuntarias, hipoestesia, coordinación anómala. **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 digestivos.** Frecuentes: Hipo. Poco frecuentes: Úlcera bucal, estomatitis. Raras: Melena, hemorragia gingival, disfagia. Muy raras: Íleo. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.** Raras: Sequedad de la piel. Muy raras: Urticaria. **Trastornos renales y urinarios.** Frecuentes: Disuria. **Trastornos del aparato reproductor y de la mama.** Raras: Amenorrea. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración.** Poco frecuentes: Edema. Raras: Sed. Desconocido: Tolerancia al fármaco. **Sobredosis.** Síntomas de intoxicación. En función de los antecedentes del paciente, la sobredosis de Targin puede ponerse de manifiesto bien por síntomas producidos por oxicodona (agonista del receptor de opioides) o por naloxona (antagonista del receptor de opioides). Los síntomas de la sobredosis por oxicodona son miosis, depresión respiratoria, somnolencia que evoluciona a estupor, flacidez de la musculatura esquelética, bradicardia e hipotensión. En casos más graves se puede producir coma, edema pulmonar no cardiogénico e insuficiencia circulatoria, que pueden conducir a la muerte del paciente. Es improbable que la sobredosis de naloxona sola produzca síntomas. Tratamiento de la intoxicación. El tratamiento del síndrome de abstinencia por sobredosis de naloxona debe ser sintomático, manteniendo al paciente en estricta observación. Los síntomas clínicos indicativos de sobredosis de oxicodona pueden tratarse mediante la administración de antagonistas de opioides (p. ej., naloxona clorhidrato 0,4 a 2 mg por vía intravenosa). Se debe repetir la administración cada 2 o 3 minutos, en función de las necesidades clínicas. También se puede administrar una infusión de 2 mg de naloxona clorhidrato en 500 ml de cloruro sódico al 0,9% o de dextrosa al 5% (0,004 mg de naloxona/ml). La velocidad de la infusión se adaptará a las dosis en bolo administradas previamente y a la respuesta del paciente. Hay que considerar la posibilidad de realizar un lavado gástrico. Se utilizarán las medidas de sostén (ventilación artificial, oxígeno, vasopresores e infusiones de líquidos) que se consideren necesarias para combatir el shock circulatorio que acompaña a la sobredosis. Puede ser necesario un masaje cardíaco o la desfibrilación en caso de parada cardíaca o de arritmia. Si es necesario, se utilizará ventilación asistida. Se mantendrá el metabolismo de los líquidos y de los electrolitos. **DATOS FARMACÉUTICOS. 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: Poli(vinilalcohol), 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). **Incompatibilidades.** No procede. **Periodo de validez.** 3 años. **Precauciones especiales de conservación.** No conservar a una temperatura superior a 25 °C. {Targin 5 mg/2,5 mg}. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. **Naturaleza y contenido del envase.** Blísters de cloruro de polivinilo/aluminio. 56 comprimidos de liberación prolongada. **Precauciones especiales de eliminación.** 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. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Mundipharma Pharmaceuticals, S.L. Bahía de Pollensa, 11 28042 Madrid Teléf: 91 3821870. **NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Targin 5 mg/2,5 mg. N° de registro: 71.127 Targin 10 mg/5 mg. N° de registro: 71.124 Targin 20 mg/10 mg. N° de registro: 71.125 Targin 40 mg/20 mg. N° de registro: 71.126. **Fecha de la primera autorización.** Abril de 2010. **Fecha de la revisión del texto.** Agosto de 2011. **PRESENTACIÓN Y PRECIO.** Targin 5 mg/2,5 mg, envase de 56 comprimidos de liberación prolongada – P.V.P. IVA 26,44€. Targin 10 mg/5 mg, envase de 56 comprimidos de liberación prolongada – P.V.P. IVA 52,89€. Targin 20 mg/10 mg envase de 56 comprimidos de liberación prolongada – P.V.P. IVA 105,78€. Targin 40 mg/20 mg, envase de 56 comprimidos de liberación prolongada – P.V.P. IVA 160,50€. **CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Con receta médica de estupefacientes. Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. **ANTES DE PRESCRIBIR CONSULTAR LA FICHA TÉCNICA COMPLETA.**

®: TARGIN es una marca registrada.



## Referencias bibliográficas

1979, Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy: *Pain*, v. 6, no. 3, p. 249.

1984, American College of Physicians Ethics Manual. Part I: History of medical ethics, the physician and the patient, the physician's relationship to other physicians, the physician and society. Ad Hoc Committee on Medical Ethics, American College of Physicians: *Ann.Intern.Med.*, v. 101, no. 1, p. 129-137.

Alemania, 2009, Ley del Medicamento. Artículo 28 (3).

Attal, N., G. Cruccu, M. Haanpaa, P. Hansson, T. S. Jensen, T. Nurmiikko, C. Sampaio, S. Sindrup, and P. Wiffen, 2006, EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain: *Eur.J.Neurol.*, v. 13, no. 11, p. 1153-1169.

Bonica, J.J., 1953, The management of pain of cancer: *J.Mich.State Med.Soc.*, v. 52, no. 3, p. 284-290.

Bouvy, M. L., H. Buurma, and T. C. Egberts, 2002, Laxative prescribing in relation to opioid use and the influence of pharmacy-based intervention: *J.Clin.Pharm.Ther.*, v. 27, no. 2, p. 107-110.

Breivik, H., B. Collett, V. Ventafridda, R. Cohen, and D. Gallacher, 2006, Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment: *Eur.J.Pain*, v. 10, no. 4, p. 287-333.

Cherny, N., C. Ripamonti, J. Pereira, C. Davis, M. Fallon, H. McQuay, S. Mercadante, G. Pasternak, and V. Ventafridda, 2001, Strategies to manage the adverse effects of oral morphine: an evidence-based report: *J.Clin.Oncol.*, v. 19, no. 9, p. 2542-2554.

Choi, Y. S., and J. A. Billings, 2002, Opioid antagonists: a review of their role in palliative care, focusing on use in opioid-related constipation: *J.Pain Symptom.Manage.*, v. 24, no. 1, p. 71-90.

Cleland, C. S., and K. M. Ryan, 1994, Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory: *Ann.Acad.Med.Singapore*, v. 23, no. 2, p. 129-138.

Clemens, K. E., and E. Klaschik, 2010, Managing opioid-induced constipation in advanced illness: focus on methylnaltrexone bromide: *Ther.Clin.Risk Manag.*, v. 6, p. 77-82.

Clemens, K. E., and G. Mikus, 2010, Combined oral prolonged-release oxycodone and naloxone in opioid-induced bowel dysfunction: review of efficacy and safety data in the treatment of patients experiencing chronic pain: *Expert.Opin.Pharmacother.*, v. 11, no. 2, p. 297-310.

Coluzzi, F., and C. Mattia, 2005, Oxycodone. Pharmacological profile and clinical data in chronic pain management: *Minerva Anesthesiol.*, v. 71, no. 7-8, p. 451-460.

Cook, S. F., L. Lanza, X. Zhou, C. T. Sweeney, D. Goss, K. Hollis, A. W. Mangel, and S. E. Fehnel, 2008, Gastrointestinal side effects in chronic opioid users: results from a population-based survey: *Aliment.Pharmacol.Ther.*, v. 27, no. 12, p. 1224-1232.

De Luca A., and I. M. Coupar, 1996, Insights into opioid action in the intestinal tract: *Pharmacol.Ther.*, v. 69, no. 2, p. 103-115.

De Schepper, H. U., F. Cremonini, M. I. Park, and M. Camilleri, 2004, Opioids and the gut: pharmacology and current clinical experience: *Neurogastroenterol.Motil.*, v. 16, no. 4, p. 383-394.

Derby, S., and R. K. Portenoy, 1998, Assessment and management of opioid-induced constipation, in BE Portenoy RK ed., *Topics in palliative care 1*: New York, Oxford University Press, p. 95-112.

Eisenberg, E., E. D. McNicol, and D. B. Carr, 2005, Efficacy and safety of opioid agonists in the treatment of neuropathic pain of nonmalignant origin: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials: *JAMA*, v. 293, no. 24, p. 3043-3052.

Ferrell, B. R., 1997, The role of ethics committees in responding to the moral outrage of unrelieved pain: *Bioethics.Forum*, v. 13, no. 3, p. 11-16.

Finnerup, N. B., M. Otto, H. J. McQuay, T. S. Jensen, and S. H. Sindrup, 2005, Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal: *Pain*, v. 118, no. 3, p. 289-305.

Handal, K. A., J. L. Schauben, and F. R. Salamone, 1983, Naloxone: *Ann.Emerg.Med.*, v. 12, no. 7, p. 438-445.

Handelsman, L., K. J. Cochrane, M. J. Aronson, R. Ness, K. J. Rubinstein, and P. D. Kanof, 1987, Two new rating scales for opiate withdrawal: *Am.J Drug Alcohol Abuse*, v. 13, no. 3, p. 293-308.

Hanks, G. W. et al., 2001, Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations: *Br.J.Cancer*, v. 84, no. 5, p. 587-593.

Holzer, P., 2007, Treatment of opioid-induced gut dysfunction: *Expert.Opin.Investig. Drugs*, v. 16, no. 2, p. 181-194.

Hurst, H., and J. Bolton, 2004, Assessing the clinical significance of change scores recorded on subjective outcome measures: *J.Manipulative Physiol Ther.*, v. 27, no. 1, p. 26-35.

IMS Health Alemania, Disease Analyzer. TAM Septiembre 2010.

Klaschik, E., F. Nauck, and C. Ostgathe, 2003, Constipation--modern laxative therapy: *Support.Care Cancer*, v. 11, no. 11, p. 679-685.

Kurz, A., and D. I. Sessler, 2003, Opioid-induced bowel dysfunction: pathophysiology and potential new therapies: *Drugs*, v. 63, no. 7, p. 649-671.

Leow, K. P., M. T. Smith, B. Williams, and T. Cramond, 1992, Single-dose and steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of oxycodone in patients with cancer: *Clin.Pharmacol. Ther.*, v. 52, no. 5, p. 487-495.

Liu, M., and E. Wittbrodt, 2002, Low-dose oral naloxone reverses opioid-induced constipation and analgesia: *J.Pain Symptom.Manage.*, v. 23, no. 1, p. 48-53.

Lowenstein, O. et al., 2009, Combined prolonged-release oxycodone and naloxone improves bowel function in patients receiving opioids for moderate-to-severe non-malignant chronic pain: a randomised controlled trial: *Expert.Opin.Pharmacother.*, v. 10, no. 4, p. 531-543.

Lowenstein, O., P. Leyendecker, E. A. Lux, M. Blagden, K. H. Simpson, M. Hopp, B. Bosse, and K. Reimer, 2010, Efficacy and safety of combined prolonged-release oxycodone and naloxone in the management of moderate/severe chronic non-malignant pain: results of a prospectively designed pooled analysis of two randomised, double-blind clinical trials: *BMC.Clin.Pharmacol.*, v. 10, p. 12.

Lux, E. A., W. Kremers, and P. Leyendecker, 2010, Long-term efficacy, safety and quality of life of oxycodone and naloxone in a prolonged release (PR) fixed combination tablet in patients with chronic pain: world congress of pain, v. PT 388.

Lux, E. A., P. Leyendecker, W. Kremers, and et al., 2009, Efficacy and safety of oxycodone and naloxone in a prolonged release fixed combination tablet in elderly patients (> 65 years) with moderate to severe chronic pain.: 19th IAGG Congress, Paris, v. Abstract PB7 475.

Martin, W. R., 1976, Naloxone: *Ann.Intern.Med.*, v. 85, no. 6, p. 765-768.

Meissner, W., P. Leyendecker, S. Mueller-Lissner, J. Nadstawek, M. Hopp, C. Ruckes, S. Wirz, W. Fleischer, and K. Reimer, 2009, A randomised controlled trial with prolonged-release oral oxycodone and naloxone to prevent and reverse opioid-induced constipation: *Eur.J.Pain*, v. 13, no. 1, p. 56-64.

Meissner, W., U. Schmidt, M. Hartmann, R. Kath, and K. Reinhart, 2000, Oral naloxone reverses opioid-associated constipation: *Pain*, v. 84, no. 1, p. 105-109.

Mueller-Lissner, S., 2010, Fixed combination of oxycodone with naloxone: a new way to prevent and treat opioid-induced constipation: *Adv.Ther.*, v. 27, no. 9, p. 581-590.

Mundipharma Pharmaceuticals S.L. Targin® comprimidos de liberación prolongada. Ficha técnica o resumen de las características del producto. 2010.

- Nadstawek, J., P. Leyendecker, M. Hopp, C. Ruckes, S. Wirz, W. Fleischer, and K. Reimer, 2008, Patient assessment of a novel therapeutic approach for the treatment of severe, chronic pain: *Int.J.Clin. Pract.*, v. 62, no. 8, p. 1159-1167.
- Nelson, R., 2003, Decade of pain control and research gets into gear in USA: *Lancet*, v. 362, no. 9390, p. 1129.
- Nolte, T., 2008, Prolonged-release oxycodone/naloxone is effective and safe in clinical use: *Palliat. Med.*, v. 22, no. 4, p. 485-Poster 275.
- Nuñez Olarte, J. M., 2008, Oxycodone and the challenge of neuropathic cancer pain: a review: *Oncology*, v. 74 Suppl 1, p. 83-90.
- Panchal, S. J., P. Muller-Schwefe, and J. I. Wurzelmann, 2007, Opioid-induced bowel dysfunction: prevalence, pathophysiology and burden: *Int.J.Clin.Pract.*, v. 61, no. 7, p. 1181-1187.
- Pappagallo, M., 2001, Incidence, prevalence, and management of opioid bowel dysfunction: *Am.J.Surg.*, v. 182, no. 5A Suppl, p. 11S-18S.
- Peppin, J. F., 2009, The marginalization of chronic pain patients on chronic opioid therapy: *Pain Physician*, v. 12, no. 3, p. 493-498.
- Poyhia, R., A. Vainio, and E. Kalso, 1993, A review of oxycodone's clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics: *J. Pain Symptom.Manage.*, v. 8, no. 2, p. 63-67.
- Reimer, K. et al., 2009, Meeting the challenges of opioid-induced constipation in chronic pain management - a novel approach: *Pharmacology*, v. 83, no. 1, p. 10-17.
- Rentz, A. M., R. Yu, S. Muller-Lissner, and P. Leyendecker, 2009, Validation of the Bowel Function Index to detect clinically meaningful changes in opioid-induced constipation: *J.Med.Econ.*, v. 12, no. 4, p. 371-383.
- Riley, J. L., III, and B. A. Hastie, 2008, Individual differences in opioid efficacy for chronic noncancer pain: *Clin.J.Pain*, v. 24, no. 6, p. 509-520.
- Sandner-Kiesling, A. et al., 2010, Long-term efficacy and safety of combined prolonged-release oxycodone and naloxone in the management of non-cancer chronic pain: *Int.J.Clin.Pract.*, v. 64, no. 6, p. 763-774.
- Schutter, U., S. Grunert, C. Meyer, T. Schmidt, and T. Nolte, 2010, Innovative pain therapy with a fixed combination of prolonged-release oxycodone/naloxone: a large observational study under conditions of daily practice.: *Curr.Med.Res.Opin.*, v. 26, no. 6, p. 1377-1387.
- Simpson, K. et al., 2008a, Fixed-ratio combination oxycodone/naloxone compared with oxycodone alone for the relief of opioid-induced constipation in moderate-to-severe noncancer pain: *Curr.Med. Res.Opin.*, v. 24, no. 12, p. 3503-3512.
- Simpson, K. H., W. Meissner, M. Hopp, B. Bosse, T. Nichols, and K. Reimer, 2008b, Analgesic efficacy of oxycodone in combination with naloxone as prolonged release (PR) tablets in patients with moderate to severe chronic pain: *IASP Congress on Pain*, v. Poster PT 226.
- Smith, K., M. Hopp, G. Mundin, P. Leyendecker, P. Bailey, B. Grothe, R. Uhl, and K. Reimer, 2008, Single- and multiple-dose pharmacokinetic evaluation of oxycodone and naloxone in an opioid agonist/antagonist prolonged-release combination in healthy adult volunteers: *Clin.Ther.*, v. 30, no. 11, p. 2051-2068.
- Vondrackova, D. et al., 2008, Analgesic Efficacy and Safety of Oxycodone in Combination With Naloxone as Prolonged Release Tablets in Patients With Moderate to Severe Chronic Pain: *J.Pain*.
- Wirz, S., and E. Klaschik, 2005, Management of constipation in palliative care patients undergoing opioid therapy: is polyethylene glycol an option?: *Am.J.Hosp.Palliat.Care*, v. 22, no. 5, p. 375-381.
- World Health Organization, 1996, *World Health Organization Cancer pain relief with a guide to opioid availability*.