

Targin[®]
cloridrato de oxicodona + cloridrato de naloxona

Mundipharma Brasil Produtos Médicos e Farmacêuticos Ltda.

Comprimido Revestido de Liberação Prolongada
5/2,5 mg, 10/5 mg, 20/10 mg e 40/20 mg

TARGIN®

cloridrato de oxicodona e cloridrato de naloxona

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de liberação prolongada disponíveis nas seguintes concentrações:

- 5 mg/2,5 mg em embalagens com 14 e 28 comprimidos.
- 10 mg/5 mg em embalagens com 14 e 28 comprimidos.
- 20 mg/10 mg em embalagens com 28 comprimidos.
- 40 mg/20 mg em embalagens com 28 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

TARGIN® 5 mg/2,5 mg:

- Cada comprimido revestido de liberação prolongada contém:

cloridrato de oxicodona	5,0 mg
(equivalente a 4,5 mg de oxicodona)	
cloridrato de naloxona.....	2,5 mg
(equivalente a 2,25 mg de naloxona)	

Excipientes: hiprolose, etilcelulose, álcool estearílico, lactose monoidratada, talco, estearato de magnésio, álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol, corante azul de alumínio laca.

TARGIN® 10 mg/5 mg:

- Cada comprimido revestido de liberação prolongada contém:

cloridrato de oxicodona	10,0 mg
(equivalente a 9,0 mg de oxicodona)	
cloridrato de naloxona.....	5,0 mg
(equivalente a 4,5 mg de naloxona)	

Excipientes: povidona, etilcelulose, álcool estearílico, lactose monoidratada, talco, estearato de magnésio, álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol.

TARGIN® 20 mg/10 mg:

- Cada comprimido revestido de liberação prolongada contém:

cloridrato de oxicodona	20,0 mg
(equivalente a 18,0 mg de oxicodona)	
cloridrato de naloxona.....	10,0 mg
(equivalente a 9,0 mg de naloxona)	

Excipientes: povidona, etilcelulose, álcool estearílico, lactose monoidratada, talco, estearato de magnésio, álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol, corante óxido de ferro vermelho.

TARGIN® 40 mg/20 mg:

- Cada comprimido revestido de liberação prolongada contém:

cloridrato de oxicodona	40,0 mg
(equivalente a 36,0 mg de oxicodona)	

cloridrato de naloxona..... 20,0 mg
(equivalente a 18,0 mg de naloxona)

Excipientes: povidona, etilcelulose, álcool estearílico, lactose monoidratada, talco, estearato de magnésio, álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol, corante óxido de ferro amarelo.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

TARGIN® é indicado para o tratamento de dores crônicas, de moderada a intensa, quando necessário uso de um analgésico opioide.

A oxycodona é um agonista opioide, com efeito analgésico, ansiolítico e sedativo. A naloxona, um antagonista opioide, neutraliza a constipação induzida pelos opioides através do bloqueio da ação da oxycodona nos receptores localizados no intestino.

Somente é indicado para uso pós-operatório se o paciente tiver recebido a droga antes do procedimento cirúrgico, ou quando se prevê que a dor pós-operatória será moderada a intensa e perdurará por período de tempo prolongado. Não deverá ser utilizado como analgésico condicionado à dor (não se destina à administração pelo regime de “se necessário”).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A associação de oxycodona e naloxona - TARGIN® - foi desenvolvida para o tratamento de pacientes com dor crônica oncológica e não-oncológica, moderada a intensa, acompanhada de constipação intestinal.

A eficácia analgésica de TARGIN® foi comprovada em um estudo duplo-cego, randomizado em comparação com o placebo em 463 pacientes com dor não-oncológica tratados por 12 semanas [4]. Os tempos para a recorrência de eventos de dor foram significativamente mais longos com a terapia com TARGIN® em comparação com o placebo (32,2 vs. 19,3 dias; $p < 0,001$) no período de 12 semanas, com uma redução de 42% do risco de eventos de dor ($p < 0,0001$). A ocorrência de eventos de dor foi comparável entre os grupos que receberam TARGIN® e a oxycodona de liberação prolongada (LP), confirmando que a eficácia analgésica não foi afetada pela adição da naloxona (Tabela 1). A diferença no Índice de Função Intestinal (IFI) entre a oxycodona LP e TARGIN® foi -4,70 (IC 95%, -10,02, 0,62), favorável à associação.

Dois estudos randomizados, duplo-cegos, controlados compararam os efeitos de TARGIN® e da oxycodona LP sobre a função intestinal em pacientes com dor não-oncológica moderada a grave com constipação intestinal induzida por opioide [5,6]. Do total de 587 pacientes, 292 receberam TARGIN® e 295 receberam oxycodona LP por 12 semanas (20-80 mg/dia). A análise conjunta dos dois estudos mostrou que não houve diferença estatisticamente significativa na eficácia analgésica entre os dois tratamentos ($p = 0,3197$; não-inferioridade $p < 0,0001$; IC 95% -0,007, 0,23) (Tabela 1) nem diferenças significantes na frequência de uso de medicação de resgate. As melhoras nos escores de IFI foram observadas com TARGIN® já na semana 1 e a cada tempo de avaliação subsequente (-15,1; $p < 0,0001$; IC 95% -17,3, -13,0) (Tabela 2). A incidência de eventos adversos foi similar nos dois grupos. [7]

Tabela 1. Escores de “Dor Média nas 24 Horas Anteriores” (Média ± DP).

ESTUDO OXN3401 [4]			
Basal	Semana 4	Semana 8	Semana 12

TARGIN®	3,75 ± 1,20	4,10 ± 1,39	3,92 ± 1,39	3,98 ± 1,37
Oxicodona LP	3,63 ± 0,97	3,85 ± 1,28	3,80 ± 1,37	3,82 ± 1,41
Placebo	3,55 ± 0,98	4,16 ± 1,39	4,06 ± 1,46	4,08 ± 1,54
<i>Valores de P:</i> TARGIN vs. Placebo: 0,0396 TARGIN vs. Oxicodona LP: 0,5498 Oxicodona LP vs. Placebo: 0,0080				
ESTUDOS OXN3001 E OXN3006 [7]				
	Basal	Semana 1	Semana 4	Semana 12
TARGIN®	3,4 ± 1,07	3,6 ± 1,51	3,5 ± 1,51	3,6 ± 1,78*
Oxicodona LP	3,3 ± 0,97	3,5 ± 1,3	3,5 ± 1,37	3,5 ± 1,53
*Valor de P = 0,3197 Não-Inferioridade: P <0,0001; IC95% - 9,07, 0,23				

Tabela 2. “Índice de Função Intestinal” (IFI) (Média dos escores) (0 – 100 pontos).

Estudo		Basal	Semana 1	Semana 4	Semana 12
OXN3001 [5]	TARGIN®	61,8	40,1	34,9*	31,1
	Oxicodona LP	61,0	53,9	51,6	45,7
OXN3006 [6]	TARGIN®	67,40	44,16	40,94*	34,01
	Oxicodona LP	64,09	57,96	53,27	48,63
* P < 0,0001 vs. Oxicodona LP					

Estes três estudos tiveram uma fase de extensão, aberta para avaliar a eficácia analgésica e os efeitos sobre a função intestinal a longo-prazo. Após 52 semanas de tratamento com TARGIN®, a média do escore da função intestinal (IFI) reduziu de 35,6 ao final da fase duplo-cega para 20,6 aos 12 meses. A eficácia analgésica foi mantida durante todo o período de tratamento de 12 meses. A média do escore de dor para a média da dor nas últimas 24 horas permaneceu baixo e estável aos 6 (3,7) e 12 (3,8) meses. [8,9]

Em outro estudo de extensão de 6 meses com 50 pacientes com dor oncológica tratados com TARGIN®, a eficácia analgésica foi mantida durante o período de tratamento [10]. Os escores de dor ordinais decresceram de 2,5 ao final da fase duplo-cega para 1,8 ao final do período aberto.

Os dados de um estudo observacional em condições de prática clínica conduzido com 7836 pacientes com dor necessitando de terapia opioide que receberam TARGIN® confirmaram sua eficácia no tratamento da dor crônica grave de várias etiologias [11]. Após 4 semanas de tratamento, o escore de dor mais forte durante as últimas 24 horas reduziu de 6,8 na visita inicial para 3,9 ($p < 0,001$). Reduções similares foram observadas para a intensidade de dor leve, moderada e atual nas últimas 24 horas (todos $p < 0,001$ vs. basal).

Em conclusão, a combinação fixa de oxicodona e naloxona – TARGIN® – demonstrou alto benefício terapêutico, ao proporcionar eficácia analgésica adequada e ao mesmo tempo prevenir/reduzir a constipação intestinal induzida pelo uso de opioides.

A relação benefício-risco de TARGIN® nas concentrações aplicadas é positiva.

Referências bibliográficas:

1. **Mercadante S.** Prospects and challenges in opioid analgesia for pain management. *Curr Med Res Opin* 2011;27(9): 1741–3.
2. **DePriest AZ, Miller K.** Oxycodone/Naloxone: role in chronic pain management, opioid-induced constipation, and abuse deterrence. *Pain Ther* 2014;3(1):1-15.
3. **Meissner W, et al.** A randomised controlled trial with prolonged-release oral oxycodone and naloxone to prevent and reverse opioid-induced constipation. *Eur J Pain* 2009;13:56–64.

4. **Vondrackova D, et al.** Analgesic efficacy and safety of oxycodone in combination with naloxone as prolonged release tablets in patients with moderate to severe chronic pain. *J Pain* 2008;9:1144–54.
5. **Simpson K, et al.** 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* 2008;24(12):3503–12.
6. **Löwenstein O, et al.** 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* 2009;10(4):531–43.
7. **Löwenstein O, et al.** 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* 2010;10:12.
8. **Sandner-Kiesling A, et al.** Long-term efficacy and safety of combined prolonged-release oxycodone and naloxone in the management of non-cancer chronic pain. *Int J Clin Pract* 2010;64(6):763–74.
9. **Blagden M, et al.** Long-term evaluation of combined prolonged-release oxycodone and naloxone in patients with moderate-to-severe chronic pain: pooled analysis of extension phases of two Phase III trials. *Neurogastroenterol Motil* 2014;26(12):1792-801.
10. **Ahmedzai SH, et al.** Long-term safety and efficacy of oxycodone/naloxone prolonged-release tablets in patients with moderate-to-severe chronic cancer pain. *Support Care Cancer* 2015;23(3):823-30.
11. **Schutter U, et al.** 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* 2010;26(6):1377–87.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupos farmacoterapêuticos:

Oxicodona: analgésicos opioides, Código ATC: N02AA05

Naloxona: antagonistas opioides, Código ATC V03AB15

TARGIN® é uma associação de doses fixas de cloridrato de oxicodona (um agonista opioide) e cloridrato de naloxona (um antagonista opioide) em comprimidos de liberação prolongada.

Mecanismo de ação

Cloridrato de oxicodona:

A oxicodona, um análogo semissintético da morfina, é um agonista opioide puro (sem propriedades antagonistas), pleno e relativamente seletivo para o receptor- μ (μ), embora possa ligar-se a outros receptores opioides quando em doses mais elevadas. A principal ação terapêutica da oxicodona é a analgesia. Sua potência analgésica por via oral é duas vezes superior à da morfina. Como todos os agonistas opioides plenos, não há nenhum efeito teto para a analgesia da oxicodona.

Cloridrato de naloxona:

A naloxona é um antagonista opioide puro que compete pelos receptores opioides μ (μ), κ (κ) e δ (δ), tendo grande afinidade pelo receptor μ . Uma vez que apresenta antagonismo competitivo ao efeito da oxicodona principalmente nos intestinos, a naloxona reduz as alterações da função intestinal típicas do tratamento com opioides.

Farmacodinâmica

Devido ao acentuado metabolismo de primeira passagem, a biodisponibilidade da naloxona administrada por via oral é <3%, portanto é improvável a ocorrência de um efeito sistêmico clinicamente relevante. Por atuar como antagonista competitivo ao efeito da oxycodona no intestino, a naloxona reduz a constipação, um efeito comum do tratamento com opiáceos.

Efeitos sobre o Sistema Nervoso Central

A oxycodona causa depressão respiratória devido à sua ação direta sobre os centros respiratórios do tronco cerebral (redução na capacidade de resposta desses centros aos aumentos de tensão de CO₂ e à estimulação elétrica).

Efeitos sobre o Sistema Gastrointestinal

A oxycodona provoca uma redução da motilidade associada com um aumento no tônus do músculo liso no antro do estômago e no duodeno. Consequentemente, a digestão dos alimentos no intestino delgado é retardada e as contrações propulsivas são diminuídas. As ondas peristálticas propulsivas do cólon são reduzidas, enquanto o tônus pode ser aumentado até causar espasmos que resultam em constipação. Outros efeitos induzidos por opioides podem incluir redução das secreções gástrica, biliar e pancreática, espasmo do esfíncter de Oddi e elevações transitórias da amilase sérica.

Efeitos no Sistema Cardiovascular

A oxycodona pode levar à liberação de histamina com ou sem vasodilatação periférica associada. Este efeito é manifestado pela ocorrência de prurido, fogachos, olhos vermelhos, sudorese e hipotensão ortostática. A naloxona administrada oralmente pode não prevenir ou reverter os efeitos hipotensores dos opioides, uma vez que apresenta baixas concentrações plasmáticas circulantes.

Efeitos sobre o Sistema endócrino

Veja item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”.

Outros efeitos farmacológicos

Estudos *in vitro* e em animais indicaram vários efeitos dos opioides naturais, como a morfina, nos componentes do sistema imunológico; a relevância clínica desses achados é desconhecida. Não se sabe se a oxycodona, um opioide semissintético, possui efeitos imunológicos semelhantes ao da morfina.

Início da ação terapêutica

Estima-se que a analgesia ocorra dentro de 1 hora após a administração. O efeito máximo também pode ocorrer neste tempo.

Farmacocinética

As características farmacocinéticas da oxycodona dos comprimidos de TARGIN[®] são comparáveis às dos comprimidos de oxycodona de liberação prolongada. A proporcionalidade da dose (2:1) foi estabelecida para as concentrações dos comprimidos de TARGIN[®] de 5/2,5 mg, 10/5 mg, 20/10 mg e 40/20 mg tanto para as concentrações plasmáticas máximas (C_{max}) quanto para a extensão da absorção (ASC) facilitando a titulação da dose de forma segura.

Os comprimidos de TARGIN[®] liberam ambos os componentes (oxycodona e naloxona) de maneira controlada num período de 12 horas, permitindo a administração duas vezes ao dia.

- Cloridrato de oxycodona

Absorção: A oxicodona é bem absorvida pelo trato gastrointestinal após a administração oral; o pico da concentração plasmática ocorre geralmente após 3-4 horas. A meia-vida de eliminação plasmática é de aproximadamente 4,5 horas. A biodisponibilidade absoluta de oxicodona administrada pela via oral através dos comprimidos de TARGIN[®] é de aproximadamente 50%.

A ingestão de alimentos tem mínimo ou nenhum efeito na absorção da oxicodona liberada pelos comprimidos de TARGIN[®].

Distribuição e Metabolismo: Após a absorção, a oxicodona é distribuída por todo o organismo. Aproximadamente 45% são ligados a proteínas plasmáticas. A oxicodona atravessa a placenta e pode ser detectada no leite materno.

A oxicodona é metabolizada no fígado e intestino via CYP3A4 e CYP2D6 à noroxicodona, oximorfona e noroximorfona, as quais são subsequentemente glicuronizadas. A noroxicodona e noroximorfona são os principais metabólitos circulantes. A noroximorfona é um potente agonista opioide μ , no entanto, não atravessa a barreira hematoencefálica de modo significativo. A oximorfona é um potente agonista opioide μ , porém está presente em concentrações muito baixas após a administração de oxicodona. Nenhum desses metabólitos contribui significativamente para o efeito analgésico da oxicodona.

Eliminação: A oxicodona e os respectivos metabólitos são excretados na urina e nas fezes.

- Cloridrato de naloxona

Absorção: O benefício da naloxona é obtido localmente no trato gastrointestinal. A naloxona é bem absorvida pelo trato gastrointestinal após administração oral. Após a absorção, a naloxona é extensivamente metabolizada no fígado e intestino a 6-betanaloxol e os glucoronídeos de naloxona e 6-beta naloxol, os quais estão presentes no plasma em concentrações mais elevadas do que a naloxona. A biodisponibilidade absoluta da naloxona após administração oral é de aproximadamente 2%, resultando em concentrações insignificantes e sem nenhum antagonismo significativo no efeito analgésico central da oxicodona.

Distribuição e Metabolismo: A ligação da naloxona às proteínas plasmáticas em indivíduos sadios é <60%. O volume de distribuição médio após administração IV (0,035 mg/kg) foi de 378 L. A naloxona atravessa a placenta. Não se sabe se passa para o leite materno; estudos pré-clínicos mostraram que ela cruza a barreira hematoencefálica.

Eliminação: A naloxona e os respectivos metabólitos são excretados na urina

- Associação cloridrato de oxicodona/cloridrato de naloxona (TARGIN[®])

As características farmacocinéticas da oxicodona do TARGIN[®] são equivalentes às dos comprimidos de liberação prolongada de cloridrato de oxicodona administrados em conjunto com os comprimidos de liberação prolongada de cloridrato de naloxona.

As concentrações plasmáticas de oxicodona e naloxona são apenas nominalmente afetadas pela idade. Assim como para jovens adultos, a dose deve ser ajustada de acordo com a intensidade da dor e a sensibilidade de cada paciente.

- Abuso ou uso incorreto

Os comprimidos de liberação prolongada de TARGIN[®] não devem ser quebrados, esmagados ou mastigados, uma vez que isto leva a uma rápida liberação das substâncias ativas.

A administração parenteral do comprimido macerado leva à exposição sistêmica significativa de naloxona. Se administrado por via intranasal, concentrações plasmáticas de naloxona efetiva (antagonista) podem ser mantidas por diversas horas. Tal fato age como dissuasor para o abuso de comprimidos de liberação prolongada de oxicodona/naloxona e indica que o uso abusivo de TARGIN[®] não terá o efeito pretendido.

Informações de segurança pré-clínica

Não existem dados pré-clínicos sobre a genotoxicidade/carcinogenicidade/toxicidade reprodutiva da combinação de oxicodona e naloxona na proporção 2:1. Os dados apresentados a seguir foram obtidos em estudos com os compostos isolados.

- Genotoxicidade

Oxicodona e naloxona foram testadas como entidades individuais em estudos de genotoxicidade *in vitro* e *in vivo*. Os resultados de testes de clastogenicidade *in vitro* foram ambíguos, porém nem oxicodona nem naloxona foram mutagênicas no teste *in vitro* de mutagenicidade bacteriana. No entanto, quando avaliadas *in vivo*, oxicodona e naloxona não foram genotóxicas no teste do micronúcleo de medula óssea de ratos, mesmo em doses que causaram efeitos adversos significativos. As evidências indicam que a combinação de oxicodona e naloxona apresenta mínimo risco de genotoxicidade, se houver algum, para humanos, nas concentrações sistêmicas alcançadas terapêuticamente.

- Carcinogenicidade

Não foram realizados estudos de longo-prazo de carcinogenicidade com a oxicodona/naloxona em combinação ou com a oxicodona isolada.

Para a naloxona, foi realizado um estudo de carcinogenicidade por 24 meses em camundongos com doses orais de até 100 mg/kg/dia e um estudo de 6 meses em ratos TgrasH2 com doses de até 200 mg/kg/dia. Os resultados dos dois estudos indicaram que a naloxona não foi carcinogênica nessas condições.

- Toxicidade reprodutiva e no desenvolvimento

Oxicodona e naloxona não foram teratogênicas, mesmo com doses maternas tóxicas, em camundongos e coelhos. Também não se observou alteração da fertilidade, desempenho reprodutivo ou ação adversa no desenvolvimento a longo-prazo das crias (geração F1) nascidas de camundongos tratados com oxicodona durante a gravidez tardia e a lactação, com exceção da diminuição do peso corpóreo observado em doses associadas à toxicidade materna. Além disso, nem oxicodona nem naloxona causaram qualquer efeito no desenvolvimento das crias de fêmeas da geração F1.

4. CONTRAINDICAÇÕES

TARGIN® é contraindicado nas seguintes situações:

- hipersensibilidade conhecida à oxicodona, naloxona ou qualquer dos excipientes
- doença pulmonar obstrutiva crônica grave
- *cor pulmonale*
- asma brônquica grave
- depressão respiratória grave com hipóxia e/ou hipercapnia
- íleo paralítico não induzido por opioides
- insuficiência hepática moderada a grave

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Os comprimidos de liberação prolongada devem ser deglutidos inteiros, não devendo ser quebrados, mastigados ou macerados. A administração de comprimidos de liberação prolongada de oxicodona/naloxona quebrados, mastigados ou macerados leva a uma rápida liberação e absorção de uma dose de oxicodona potencialmente fatal.

TARGIN® deve ser administrado com cautela em pacientes idosos debilitados e pacientes com as seguintes condições:

- função pulmonar gravemente comprometida;

- apneia do sono;
- que estejam em tratamento com inibidores da monoaminoxidase (IMAO) ou medicamentos serotoninérgicos;
- que estejam em tratamento com medicamentos depressores do SNC
- tolerância, dependência física e abstinência
- dependência psicológica (vício), perfil de abuso e histórico de abuso de substâncias e/ou álcool
- traumatismo craniano, lesões intracranianas ou aumento da pressão intracraniana, nível reduzido de consciência de causa desconhecida;
- hipotensão;
- pancreatite;
- insuficiência hepática leve;
- insuficiência renal;
- íleo paralítico induzido por opioide;
- mixedema;
- hipotireoidismo;
- doença de Addison;
- insuficiência adrenal (suprarrenal)
- hipertrofia prostática;
- psicose tóxica;
- alcoolismo;
- *delirium tremens*;

Depressão respiratória:

O principal risco do excesso de opioide é a depressão respiratória.

Opioides podem causar distúrbios respiratórios relacionados ao sono, incluindo apneia central do sono (CSA) e hipoxemia relacionada ao sono. Opioides podem aumentar o risco de CSA de forma dose dependente em alguns pacientes. Também podem causar piora da apneia do sono pré-existente. Em pacientes com CSA, deve ser considerada a redução da dose total de opioides.

Uso concomitante com depressores do SNC

O uso concomitante de oxicodona e medicamentos sedativos, como benzodiazepínicos ou drogas relacionadas, pode resultar em sedação, depressão respiratória, coma e morte. Devido a esses riscos, a prescrição concomitante com tais sedativos deve ser restrita a pacientes para os quais um tratamento alternativo aos opioides não é possível. Caso se decida pela prescrição de oxicodona concomitantemente a medicamentos sedativos, deve-se utilizar a menor dose eficaz, e a duração do tratamento deve ser a mais curta possível.

Os pacientes devem ser acompanhados de perto para sinais e sintomas de depressão respiratória e sedação. É fortemente recomendável informar aos pacientes e seus cuidadores para estarem cientes desses sintomas (veja item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Inibidores de MAO

TARGIN® deve ser administrado com cautela em pacientes que estejam utilizando inibidores de MAO ou que tenham recebido medicamentos inibidores de MAO nas duas últimas semanas.

Tolerância, dependência física e abstinência:

Com o uso crônico, o paciente pode desenvolver tolerância ao medicamento e necessitar de doses progressivamente mais altas para manter o efeito desejado. O uso prolongado de TARGIN® pode levar à dependência física e pode ocorrer síndrome de abstinência em caso de interrupção abrupta da terapia. Quando o paciente não mais necessitar da terapia com TARGIN®, é recomendável reduzir a dose gradualmente de modo a prevenir sintomas de abstinência.

Dependência psicológica (vício), perfil de abuso e histórico de abuso de substâncias e/ou álcool

Existe potencial de desenvolvimento de dependência psicológica (vício) a opioides analgésicos, incluindo a oxicodona. A oxicodona possui perfil de abuso similar ao de outros agonistas opioides fortes. Portanto, pode ser utilizada com abuso por pessoas com distúrbios de vício/dependência latentes ou manifestados. Existe potencial para desenvolvimento de dependência psicológica (drogadição) a analgésicos opioides, incluindo oxicodona. Dessa forma, TARGIN® deve ser utilizado com cautela em pacientes com histórico de abuso de álcool e drogas.

Se utilizado com abuso por indivíduos dependentes de agonistas opioides (como heroína, morfina ou metadona), é esperado que TARGIN® produza sintomas de abstinência – devido às características antagonistas de receptor opioide da naloxona – ou intensifique os sintomas de abstinência já presentes.

O uso abusivo das formas orais através de administração parenteral pode levar a eventos adversos sérios, os quais podem ser fatais.

Os comprimidos de TARGIN® não são apropriados para o tratamento de pacientes com sintomas de abstinência.

Depressão respiratória grave, às vezes fatal, tem sido relatada com o uso de opioides de liberação modificada, mesmo com as doses recomendadas. Pode ocorrer durante o início do tratamento com TARGIN® ou após aumento de dose. Para reduzir esse risco, recomenda-se essencialmente utilizar uma dose adequada e realizar titulação posológica, principalmente quando é feita a conversão de outra terapia opioide.

Tratamento com opioide a longo prazo:

Em pacientes submetidos a tratamento com opioide a longo prazo, a mudança para TARGIN® pode inicialmente provocar sintomas de abstinência ou diarreia.

Pacientes com câncer digestivo:

Não é recomendado o uso de TARGIN® em pacientes com câncer associado com carcinomatose peritoneal ou com síndrome suboclusiva em estágios avançados de cânceres digestivos e pélvicos, devido à ausência de experiência clínica.

Uso pré e pós-operatório:

TARGIN® não é recomendado para uso pré-cirúrgico, nem nas primeiras 12 a 24 horas pós-operatórias.

Insuficiência adrenal (suprarrenal):

Os pacientes que apresentem sintomas de insuficiência adrenal (suprarrenal), tais como náuseas, vômitos, perda de apetite, fadiga, fraqueza, tonturas ou hipotensão arterial, devem procurar atendimento médico. É recomendável a realização de testes diagnósticos na suspeita de insuficiência adrenal (suprarrenal). Caso seja confirmado o diagnóstico, iniciar tratamento com corticosteroides e descontinuar o opioide gradativamente (desmame), se apropriado. Se o opioide puder ser interrompido, monitorar a função adrenal (suprarrenal) para determinar se o tratamento com corticosteroide pode ser descontinuado.

Diminuição dos níveis de hormônios sexuais:

Em pacientes em uso de opioides, principalmente em uso crônico, que apresentem sintomas de libido diminuída, impotência, disfunção erétil, amenorreia ou infertilidade deve ser realizada avaliação laboratorial dos hormônios sexuais.

Efeitos no sistema endócrino

Os opioides, assim como a oxicodona, podem influenciar os eixos hipotalâmico-pituitário-adrenal ou gonadal. Algumas alterações que podem ser observadas incluem um aumento da prolactina sérica e redução no cortisol e testosterona plasmáticos. Devido a essas alterações hormonais, sintomas clínicos podem se manifestar.

Hiperalgisia

Em altas doses, pode ocorrer hiperalgisia, sem resposta a aumento adicional na dose de oxicodona. Uma redução na dose de oxicodona ou troca do opioide pode ser necessária.

Este medicamento contém LACTOSE.

Este medicamento pode causar doping.

Uso na gravidez e lactação

Deve-se evitar ao máximo o uso de TARGIN® por pacientes grávidas ou amamentando. Não há estudos adequados e bem controlados sobre o uso de TARGIN® em mulheres grávidas e durante o parto. As crianças que nascerem de mães que receberam os opioides durante a gravidez devem ser monitoradas devido à possibilidade de depressão respiratória.

Tanto a oxicodona como a naloxona atravessam a placenta. O uso prolongado de oxicodona durante a gravidez pode resultar em síndrome de abstinência neonatal.

Os estudos em animais realizados com oxicodona ou naloxona administradas isoladamente não revelaram quaisquer efeitos teratogênicos ou embriotóxicos. Uma vez que estudos de reprodução animal nem sempre podem ser extrapolados para a reprodução humana, esse medicamento não deve ser usado durante a gravidez.

A oxicodona passa para o leite materno. Além disso, estudos pré-clínicos mostraram que ela cruza a barreira hematoencefálica. Não foi estabelecido se a naloxona também passa para o leite materno.

Fertilidade

Não há dados em humanos disponíveis a respeito do efeito da oxicodona/naloxona sobre a fertilidade. Em ratos, não houve efeito sobre acasalamento ou fertilidade com tratamento com oxicodona (veja a seção “Dados de Segurança Pré-clínicos”).

Categoria de risco na gravidez: C

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Uso pediátrico

Ainda não há estudos que demonstrem a segurança e eficácia da administração de TARGIN® a crianças e adolescentes. Portanto, seu uso não é recomendado em pacientes com menos de 18 anos de idade.

Uso em insuficiência hepática leve

Um estudo clínico revelou aumento das concentrações plasmáticas, tanto da oxicodona como da naloxona, em pacientes com insuficiência hepática. As concentrações de naloxona foram mais afetadas do que as da oxicodona. Não se conhece a relevância clínica de uma exposição relativamente elevada à naloxona em pacientes com insuficiência hepática. Dessa forma, TARGIN[®] deve ser usado com cautela em pacientes com insuficiência hepática leve, reduzindo a dose para 1/3 a 1/2 da dose inicial habitual seguida por uma titulação posológica cuidadosa.

Uso em insuficiência renal

Um estudo clínico revelou aumento das concentrações plasmáticas, tanto da oxicodona como da naloxona, em pacientes com insuficiência renal. As concentrações de naloxona foram mais afetadas do que as da oxicodona. Não se conhece a relevância clínica de uma exposição relativamente elevada à naloxona em pacientes com insuficiência renal. Dessa forma, devem ser tomadas precauções quando se administra TARGIN[®] a pacientes com insuficiência renal.

Uso em idosos

As concentrações plasmáticas da oxicodona isolada são nominalmente afetadas pela idade, sendo aproximadamente 18% maiores nos indivíduos idosos em comparação com os jovens. Não houve diferenças na incidência de eventos adversos entre indivíduos idosos e jovens. A posologia deve ser ajustada à intensidade da dor e à sensibilidade individual do paciente. Em geral, não há necessidade de ajuste de dose em pacientes idosos que apresentem funções renais e hepáticas normais.

Porém, deve-se ter cautela ao administrar TARGIN[®] a idosos debilitados.

Efeito sobre a capacidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas

A oxicodona pode comprometer a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Fármacos que afetam o SNC

A administração de oxicodona com outros medicamentos que apresentem efeito depressor no SNC pode levar a um aumento do risco de depressão respiratória, sedação profunda, coma e morte. Medicamentos com efeito depressor no SNC incluem, mas não se limitam a: outros opioides, ansiolíticos, hipnóticos e sedativos (incluindo benzodiazepínicos), antipsicóticos, antidepressivos, fenotiazinas e álcool.

Inibidores de MAO

A administração concomitante com inibidores da monoaminoxidase ou nas duas semanas seguintes à descontinuação do uso é inadequada.

Interações medicamentosas com agentes anticolinérgicos

A administração concomitante com agentes anticolinérgicos ou medicamentos de ação anticolinérgica (como antidepressivos tricíclicos, anti-histamínicos, antipsicóticos, relaxantes musculares, antiparkinsonianos) pode resultar em aumento dos eventos adversos anticolinérgicos.

Síndrome serotoninérgica

Pacientes que utilizem um opioide associado com um medicamento serotoninérgico (fluoxetina, paroxetina, fluvoxamina, sertralina, citalopram, escitalopram, venlafaxina, duloxetina, amitriptilina, clormipramina, imipramina, nortriptilina, doxepina, amoxapina, maprotilina, bupiriona, lítio, inibidores da monoaminoxidase) podem desencadear sintomas como agitação, alucinação, taquicardia, febre, sudorese excessiva, tremores, espasmos ou rigidez musculares, problemas de coordenação e/ou náuseas, vômitos ou diarreia. Caso ocorram estes sintomas, o paciente deve procurar atendimento médico imediatamente.

Os sintomas começam geralmente dentro de várias horas a alguns dias após o uso de um opioide junto com um medicamento que aumenta os efeitos da serotonina no cérebro, mas podem ocorrer mais tarde, em particular após um aumento da dose. O tratamento com opioide e/ou uso de outros medicamentos devem ser descontinuados se houver suspeita de síndrome de serotonina.

Interações que afetam o metabolismo do medicamento

A oxicodeona é metabolizada primariamente através do CYP3A4 e em parte pelo CYP2D6. As atividades dessas vias metabólicas podem ser inibidas ou induzidas por vários fármacos ou elementos da dieta. Pode ser necessário ajustar as doses de TARGIN®.

Inibidores da CYP3A4:

Os inibidores da CYP3A4, como por exemplo os antibióticos macrolídeos (p. ex., claritromicina), antifúngicos azólicos (p. ex., cetoconazol), inibidores de protease (p. ex., ritonavir) e suco de toranja (*grapefruit*) podem causar redução na depuração da oxicodeona e levar a um aumento das concentrações plasmáticas de oxicodeona. Caso seja necessária a administração com TARGIN® concomitantemente a estes medicamentos, é recomendável monitoração frequente dos pacientes para verificar se há depressão respiratória e sedação. Deve-se considerar um ajuste das doses de TARGIN®.

Indutores da CYP3A4:

Os indutores da CYP3A4 (como rifampicina, carbamazepina, fenitoína e erva de São João) podem induzir o metabolismo da oxicodeona e causar aumento da sua depuração, resultando em redução das concentrações plasmáticas de oxicodeona com consequente perda de eficácia ou, possivelmente, desenvolvimento de síndrome de abstinência. Nos casos de administração concomitante com esta classe de medicamentos, deve-se considerar um ajuste das doses de TARGIN®.

Inibidores da CYP2D6:

Fármacos que inibem a atividade da CYP2D6 (como paroxetina e quinidina) podem causar redução da depuração da oxicodeona, o que poderia levar a um aumento das suas concentrações plasmáticas. Nos casos de administração concomitante com esta classe de medicamentos, deve-se considerar um ajuste da dose de TARGIN®.

Álcool

O álcool pode interagir com a oxicodeona produzindo efeitos aditivos como maior depressão do sistema nervoso central e transtornos de discernimento, de pensamento e de habilidades psicomotoras. Pode afetar a capacidade de operar máquinas com segurança, dirigir ou realizar outras tarefas para as quais é necessário estar alerta. Há também o risco de efeitos colaterais mais graves como depressão respiratória, hipotensão, sedação profunda e coma. Existem relatos de morte após consumo excessivo de álcool e oxicodeona.

Do ponto de vista farmacodinâmico, o álcool induz a liberação de opioides endógenos (endorfinas, encefalinas) provocando um efeito depressor aditivo no sistema nervoso central quando administrado com opioides exógenos.

Caso o paciente apresente queixas de visão turva, sonolência, sensação de peso nos braços e pernas, incapacidade de concentração, incapacidade de falar ou sintomas de hipotensão, desmaios ou incapacidade de andar em linha reta devido a tonturas, devem ser providenciados cuidados médicos intensivos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

TARGIN[®] deve ser armazenado em temperatura ambiente (15- 30 °C), protegido da luz. Quando mantido nessas condições, possui prazo de validade de 36 meses a partir de sua data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use este medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Os comprimidos de TARGIN[®] 5 mg/2,5 mg são ovais, revestidos, azuis, gravados com “OXN” de um lado e “5” no outro lado.

Os comprimidos de TARGIN[®] 10 mg/5 mg são ovais, revestidos, brancos, gravados com “OXN” de um lado e “10” no outro lado.

Os comprimidos de TARGIN[®] 20 mg/10 mg são ovais, revestidos, rosas, gravados com “OXN” de um lado e “20” no outro lado.

Os comprimidos de TARGIN[®] 40 mg/20 mg são ovais, revestidos, amarelos, gravados com “OXN” de um lado e “40” no outro lado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

A eficácia analgésica dos comprimidos de TARGIN[®] é equivalente à das formulações de cloridrato de oxicodona de liberação prolongada.

A dose necessária deve ser ingerida com líquido suficiente, com ou sem alimento, em intervalos cada 12 horas (p. ex., às 8 h e 20 h).

A individualização da dose por paciente depende da intensidade da dor, da situação funcional, da sensibilidade (efeitos colaterais) e do histórico de cada paciente quanto ao uso de analgésicos, incluindo analgésicos opioides.

Adultos

A dose inicial usual para pacientes não tratados recentemente com opioides é de 1 (um) comprimido de TARGIN[®] de 10/5 mg a cada 12 horas.

Doses menores estão disponíveis para facilitar a titulação de dose no início da terapia ou para o ajuste individual de dose.

Pacientes que já estão sendo tratados com opioides podem iniciar com doses maiores de TARGIN[®], dependendo de sua exposição anterior a opioides.

Alguns pacientes em tratamento com TARGIN[®] de acordo com um programa regular definido requerem o uso de analgésicos de liberação imediata como medicação “resgate” para dor incidental. TARGIN[®] possui formulação de liberação prolongada e, portanto, não deve ser utilizado para tratamento de dor incidental. Para o tratamento de dor incidental, uma dose única de “medicação resgate” deve ser aproximadamente 1/6 da dose diária equivalente de cloridrato de oxicodona. A necessidade de mais de dois “resgates” por dia é usualmente um indicativo de que a dose de TARGIN[®] requer um ajuste para maior. O ajuste deve ser feito a cada 1-2 dias até que seja alcançada uma dose estável. O objetivo é alcançar uma dose administrada duas vezes ao dia, específica para o paciente, que deverá manter analgesia adequada e tornar o menor possível o uso de medicamentos de resgate durante o tempo necessário para o tratamento da dor.

TARGIN[®] deve ser utilizado nas doses determinadas duas vezes ao dia, de acordo com um programa fixo definido. Embora a administração simétrica (mesma dose no período da manhã e no período da tarde) em um programa fixo definido (a cada 12 horas) seja apropriado para a maioria dos pacientes, alguns pacientes,

dependendo de sua necessidade individual, podem ser beneficiados com o programa de dose assimétrica (dose maior de manhã ou à noite) adaptada às suas necessidades analgésicas.

No geral, a menor dose analgésica efetiva deve ser selecionada.

Se houver necessidade de tratamento a longo-prazo, é necessário um acompanhamento rigoroso para avaliar regularmente a necessidade clínica do tratamento contínuo.

Quando o tratamento não for mais necessário, a dose deve ser gradualmente reduzida para minimizar os sintomas de abstinência.

A dose total diária de TARGIN[®] não deve ser maior do que 80 mg/40 mg (40 mg/20 mg a cada 12 horas)

A segurança e a eficácia da administração mais frequente do que a cada 12 horas não é recomendada por não existirem estudos clínicos bem controlados que a comprove.

Restos de comprimidos de formulações de liberação prolongada podem ser observados nas fezes do paciente, no entanto tal achado não possui relevância clínica.

Ajuste de dose

Alguns medicamentos podem levar a um aumento ou redução da ação de TARGIN[®], conforme mencionado no item “6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”.

Um possível ajuste da dose de TARGIN[®] pode ser necessário dependendo da resposta analgésica do paciente ao tratamento, assim como da ocorrência de eventos adversos. Quaisquer ajustes necessários devem ser avaliados, caso a caso, pelo médico.

Pacientes com insuficiência renal ou hepática:

Deve-se ter especial cautela com pacientes com comprometimento da função renal e pacientes com insuficiência hepática leve caso seja necessário o aumento da dose.

Pacientes idosos

Em geral, não há necessidade de ajuste posológico em pacientes idosos que apresentem funções renais e hepáticas normais.

Crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade

Não foi estabelecida a segurança e eficácia de TARGIN[®] em crianças e adolescentes abaixo de 18 anos. Não há dados disponíveis.

Duração do tratamento

TARGIN[®] não deve ser administrado durante mais tempo do que o absolutamente necessário. Quando necessário um tratamento prolongado da dor, devido à natureza e à gravidade da doença, deve ser feito monitoramento cuidadoso e regular para estabelecer se e em que medida é necessário continuar o tratamento.

Quando o paciente já não necessitar da terapia com TARGIN[®], é aconselhável reduzir gradualmente a dose para prevenir os sintomas de abstinência.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas ao medicamento são comuns a todos os agonistas opioides e tendem a reduzir com o tempo. A naloxona reduz os distúrbios da função intestinal, como a constipação, que comumente aumenta durante o tratamento do analgésico oxicodona.

As reações adversas atribuíveis ao uso de TARGIN[®] estão relacionadas considerando as seguintes frequências:

Muito comum: $\geq 10\%$;

Comum: $\geq 1\%$ e $< 10\%$;

Incomum: $\geq 0,1\%$ e $< 1\%$;

Raro: $\geq 0,01\%$ e $< 0,1\%$;

Muito raro: $< 0,01\%$;

Não conhecido: a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis.

Distúrbios do sistema imunológico

Incomum: hipersensibilidade

Distúrbios metabólicos e nutricionais

Comum: diminuição do apetite

Distúrbios psiquiátricos

Comum: insônia

Incomum: pensamento anormal, ansiedade, estado confuso, depressão, diminuição da libido, nervosismo, inquietação

Raro: dependência

Não conhecido: humor eufórico, alucinações, pesadelos, agressão, síndrome da serotonina

Distúrbios do sistema nervoso

Comum: tontura, cefaleia, sonolência

Incomum: convulsões (particularmente em pessoas com distúrbio epilético ou predisposição a convulsões), distúrbio de atenção, disgeusia, distúrbio da fala, síncope, tremor, letargia

Não conhecido: parestesia, sedação, síndrome de apneia do sono

Distúrbios oculares

Incomum: comprometimento visual

Distúrbios de ouvido ou do labirinto

Comum: vertigem

Distúrbios cardíacos

Incomum: palpitações (no contexto da síndrome de abstinência)

Distúrbios vasculares

Comum: fogachos

Incomum: diminuição da pressão arterial, aumento da pressão arterial

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino

Incomum: dispneia

Não conhecido: depressão respiratória

Distúrbios gastrintestinais

Comum: dor abdominal, constipação, diarreia, boca seca, dispepsia, náusea, vômito

Incomum: flatulência

Não conhecido: eructação

Distúrbios hepatobiliares

Incomum: aumento das enzimas hepáticas

Distúrbios de pele e do tecido subcutâneo

Comum: hiperidrose, prurido, erupção cutânea (*rash*)

Distúrbios Musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo

Incomum: espasmos musculares

Distúrbios renais e urinários

Incomum: urgência miccional

Não conhecido: retenção urinária

Distúrbios do sistema reprodutor e das mamas

Não conhecido: disfunção erétil; diminuição dos níveis de hormônios sexuais

Distúrbios gerais e condições dos locais de aplicação

Comum: astenia, fadiga

Incomum: dor no peito, calafrios, síndrome de abstinência, edema periférico, mal-estar, sede

Eventos adversos adicionais, atribuídos à oxicodeona:**Distúrbios do sistema imunológico**

Não conhecido: respostas anafilactoides

Distúrbios metabólicos e nutricionais

Incomum: desidratação

Distúrbios psiquiátricos

Incomum: agitação

Não conhecido: síndrome da serotonina

Distúrbios do sistema nervoso

Incomum: hipertonia, contrações musculares involuntárias, hipoestesia

Não conhecido: hiperalgesia

Distúrbios oculares

Incomum: miose

Distúrbios vasculares

Incomum: vasodilatação

Distúrbios gastrintestinais

Incomum: disfagia, íleo paralítico

Não conhecido: cáries dentárias

Distúrbios hepatobiliares

Não conhecido: colestase

Distúrbios de pele e do tecido subcutâneo

Incomum: pele ressecada

Raro: urticária

Distúrbios do sistema reprodutor e das mamas

Incomum: hipogonadismo

Não conhecido: amenorreia; diminuição dos níveis de hormônios sexuais

Distúrbios gerais e condições dos locais de aplicação

Incomum: edema, tolerância ao medicamento

Não conhecido: síndrome de abstinência neonatal; insuficiência adrenal (suprarrenal)

Atenção: este produto é uma nova associação no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Dependendo do histórico do paciente, uma superdose de TARGIN[®] pode ser manifestada pelos sintomas que também são desencadeados pela superdose de oxicodona (agonista de receptor opioide) ou pela superdose de naloxona (antagonista de receptor opioide).

Sintomas de superdose da oxicodona:

Depressão respiratória, sonolência progredindo para estupor ou coma, hipotonia, miose, bradicardia, hipotensão, e morte.

Sintomas de superdose da naloxona:

É improvável que ocorram sintomas de superdose de naloxona isoladamente. A síndrome de abstinência devido a uma superdose de naloxona deve ser tratada sintomaticamente em ambiente monitorado.

Tratamento da intoxicação:

Deve ser mantida uma via aérea patente. Antagonistas opioides puros, como a naloxona, são antídotos específicos contra os sintomas de superdose de opioides. Outras medidas de suporte devem ser empregadas, se necessárias.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA – SÓ PODE SER VENDIDO COM A RETENÇÃO DA RECEITA.

MS – 1.9198.0009

Farm. resp.: Juliana Prado

CRF/SP nº 31.206

Fabricado por: BARD PHARMACEUTICALS LIMITED

Cambridge - Reino Unido

Embalado por: ANDERSON BRECON (UK) LTD
Hay-On-Wye - Hereford - Reino Unido

Importado por:
MUNDIPHARMA BRASIL PROD. MÉDICOS E FARMACÊUTICOS LTDA.
Avenida Guido Caloi, 1935, Bloco B, Parte A
Jardim São Luís
São Paulo - SP
CNPJ: 15.127.898/0001-30

SAC: 0800 038 6040
sac@mundipharma.com.br

VE0221-CCDS12
Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 25/08/2021.

