Anexo I

Lista das denominações, forma(s) farmacêutica(s), dosagem(ns), via(s) de administração do(s) medicamento(s), titular(es) da(s) autorização(ões) de introdução no mercado nos Estados-Membros

Estado-Membro (no EEE)	**Titular da Autorização de Introdução no Mercado**	**DCI**	**Nome do medicamento**	**Dosagem**	**Forma farmacêutica**	**Via de administração**
Áustria	Mundipharma Gesellschaft m.b.H Apollogasse 16-18, Wien 1070 Austria	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado	Targin	10 mg/5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Áustria	Mundipharma Gesellschaft m.b.H Apollogasse 16-18, Wien 1070 Austria	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado	Targin	20 mg/10 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Áustria	Mundipharma Gesellschaft m.b.H Apollogasse 16-18, Wien 1070 Austria	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado	Targin	5 mg/2,5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Áustria	Mundipharma Gesellschaft m.b.H Apollogasse 16-18, Wien 1070 Austria	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado	Targin	40 mg/20 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Bélgica	Mundipharma Comm. VA Blarenberglaan 3C, Mechelen 2800 Belgium	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado	Targinact	10 mg/5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral

Estado-Membro (no EEE)	**Titular da Autorização de Introdução no Mercado**	**DCI**	**Nome do medicamento**	**Dosagem**	**Forma farmacêutica**	**Via de administração**
Bélgica	Mundipharma Comm. VA Blarenberglaan 3C, Mechelen 2800 Belgium	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado	Targinact	20 mg/10 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Bélgica	Mundipharma Comm. VA Blarenberglaan 3C, Mechelen 2800 Belgium	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado	Targinact	5 mg/2,5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Bélgica	Mundipharma Comm. VA Blarenberglaan 3C, Mechelen 2800 Belgium	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado	Targinact	40 mg/20 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Bulgária	Mundipharma Gesellschaft m.b.H Apollogasse 16-18, Wien 1070 Austria	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado	Targin	5 mg/2,5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Bulgária	Mundipharma Gesellschaft m.b.H Apollogasse 16-18, Wien 1070 Austria	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado	Targin	10 mg/5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Bulgária	Mundipharma Gesellschaft m.b.H Apollogasse 16-18, Wien 1070 Austria	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado	Targin	20 mg/10 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral

Estado-Membro (no EEE)	**Titular da Autorização de Introdução no Mercado**	**DCI**	**Nome do medicamento**	**Dosagem**	**Forma farmacêutica**	**Via de administração**
Bulgária	Mundipharma Gesellschaft m.b.H Apollogasse 16-18, Wien 1070 Austria	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado	Targin	40 mg/20 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Chipre	Mundipharma Pharmaceuticals Ltd. 13, Othellos Street, Dhali Industrial Zone, Nicosia Cyprus	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado	Targinact	5 mg/2,5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Chipre	Mundipharma Pharmaceuticals Ltd. 13, Othellos Street, Dhali Industrial Zone, Nicosia Cyprus	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado	Targinact	10 mg/5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Chipre	Mundipharma Pharmaceuticals Ltd. 13, Othellos Street, Dhali Industrial Zone, Nicosia Cyprus	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado	Targinact	20 mg/10 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Chipre	Mundipharma Pharmaceuticals Ltd. 13, Othellos Street, Dhali Industrial Zone, Nicosia Cyprus	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado	Targinact	40 mg/20 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral

Estado-Membro (no EEE)	**Titular da Autorização de Introdução no Mercado**	**DCI**	**Nome do medicamento**	**Dosagem**	**Forma farmacêutica**	**Via de administração**
República Checa	Mundipharma Gesellschaft m.b.H Apollogasse 16-18, Wien 1070 Austria	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado (cloridrato de naloxona)	Targin 5 mg/2,5 mg tablety s prodlouženým uvolňováním	5 mg/2,5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
República Checa	Mundipharma Gesellschaft m.b.H Apollogasse 16-18, Wien 1070 Austria	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado (cloridrato de naloxona)	Targin 10 mg/5 mg tablety s prodlouženým uvolňováním	10 mg/5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
República Checa	Mundipharma Gesellschaft m.b.H Apollogasse 16-18, Wien 1070 Austria	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado (cloridrato de naloxona)	Targin 20 mg/10 mg tablety s prodlouženým uvolňováním	20 mg/10 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
República Checa	Mundipharma Gesellschaft m.b.H Apollogasse 16-18, Wien 1070 Austria	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado (cloridrato de naloxona)	Targin 40 mg/20 mg tablety s prodlouženým uvolňováním	40 mg/20 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral

Estado-Membro (no EEE)	**Titular da Autorização de Introdução no Mercado**	**DCI**	**Nome do medicamento**	**Dosagem**	**Forma farmacêutica**	**Via de administração**
Dinamarca	Norpharma A/S Slotsmarken 15, Horsholm 2970 Denmark	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado	Targin	10 mg/5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Dinamarca	Norpharma A/S Slotsmarken 15, Horsholm 2970 Denmark	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado	Targin	20 mg/10 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Dinamarca	Norpharma A/S Slotsmarken 15, Horsholm 2970 Denmark	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado	Targin	5 mg/2,5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Dinamarca	Norpharma A/S Slotsmarken 15, Horsholm 2970 Denmark	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado	Targin	40 mg/20 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Estónia	Mundipharma Gesellschaft m.b.H Apollogasse 16-18, Wien 1070 Austria	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado	Targinact	5 mg/2,5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Estónia	Mundipharma Gesellschaft m.b.H Apollogasse 16-18, Wien 1070 Austria	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado	Targinact	10 mg/5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral

Estado-Membro (no EEE)	**Titular da Autorização de Introdução no Mercado**	**DCI**	**Nome do medicamento**	**Dosagem**	**Forma farmacêutica**	**Via de administração**
Estónia	Mundipharma Gesellschaft m.b.H Apollogasse 16-18, Wien 1070 Austria	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado	Targinact	20 mg/10 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Estónia	Mundipharma Gesellschaft m.b.H Apollogasse 16-18, Wien 1070 Austria	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado	Targinact	40 mg/20 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Finlândia	Mundipharma Oy Rajatorpantie 41 B 01640 Vantaa Finland	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado	Targiniq	10 mg/5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Finlândia	Mundipharma Oy Rajatorpantie 41 B 01640 Vantaa Finland	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado	Targiniq	20 mg/10 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Finlândia	Mundipharma Oy Rajatorpantie 41 B 01640 Vantaa Finland	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado	Targiniq	5 mg/2,5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Finlândia	Mundipharma Oy Rajatorpantie 41 B 01640 Vantaa Finland	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado	Targiniq	40 mg/20 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral

Estado-Membro (no EEE)	**Titular da Autorização de Introdução no Mercado**	**DCI**	**Nome do medicamento**	**Dosagem**	**Forma farmacêutica**	**Via de administração**
França	Mundipharma SAS 100, avenue de Suffren, Paris 75015 France	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado	Targinact	5 mg/2,5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
França	Mundipharma SAS 100, avenue de Suffren Paris 75015 France	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado	Targinact	10 mg/5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
França	Mundipharma SAS 100, avenue de Suffren Paris 75015 France	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado	Targinact	20 mg/10 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
França	Mundipharma SAS 100, avenue de Suffren Paris 75015 France	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado	Targinact	40 mg/20 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Alemanha	Mundipharma GmbH Mundipharma Str. 2 Limburg 65549 Germany	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado	Oxynal	10 mg/5 mg	Comprimidos de libertação prolongada	Via oral
Alemanha	Mundipharma GmbH Mundipharma Str. 2, Limburg 65549 Germany	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado	Oxynal	20 mg/10 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral

Estado-Membro (no EEE)	**Titular da Autorização de Introdução no Mercado**	**DCI**	**Nome do medicamento**	**Dosagem**	**Forma farmacêutica**	**Via de administração**
Alemanha	Mundipharma GmbH Mundipharma Str. 2, Limburg 65549 Germany	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado	Targin	5 mg/2,5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Alemanha	Mundipharma GmbH Mundipharma Str. 2 Limburg 65549 Germany	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado	Targin	10 mg/5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Alemanha	Mundipharma GmbH Mundipharma Str. 2 Limburg 65549 Germany	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado	Targin	20 mg/10 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Alemanha	Mundipharma GmbH Mundipharma Str. 2 Limburg 65549 Germany	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado	Targin	40 mg/20 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Hungria	Mundipharma Gesellschaft m.b.H Apollogasse 16-18, Wien 1070 Austria	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado	Targinact	5 mg/2,5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Hungria	Mundipharma Gesellschaft m.b.H Apollogasse 16-18, Wien 1070 Austria	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado	Targinact	10 mg/5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral

Estado-Membro (no EEE)	**Titular da Autorização de Introdução no Mercado**	**DCI**	**Nome do medicamento**	**Dosagem**	**Forma farmacêutica**	**Via de administração**
Hungria	Mundipharma Gesellschaft m.b.H Apollogasse 16-18, Wien 1070 Austria	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado	Targinact	20 mg/10 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Hungria	Mundipharma Gesellschaft m.b.H Apollogasse 16-18, Wien 1070 Austria	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado	Targinact	40 mg/20 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Islândia	Norpharma A/S Slotsmarken 15, Horsholm 2970 Denmark	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado	Targin	10 mg/5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Islândia	Norpharma A/S Slotsmarken 15, Horsholm 2970 Denmark	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado	Targin	20 mg/10 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Islândia	Norpharma A/S Slotsmarken 15, Horsholm 2970 Denmark	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado	Targin	5 mg/2,5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Islândia	Norpharma A/S Slotsmarken 15, Horsholm 2970 Denmark	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado	Targin	40 mg/20 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral

Estado-Membro (no EEE)	**Titular da Autorização de Introdução no Mercado**	**DCI**	**Nome do medicamento**	**Dosagem**	**Forma farmacêutica**	**Via de administração**
Irlanda	Mundipharma Pharmaceuticals Ltd. Millbank House, Arkle Road Sandyford, Dublin 18 Ireland	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado	Targin	10 mg/5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Irlanda	Mundipharma Pharmaceuticals Ltd. Millbank House, Arkle Road Sandyford, Dublin 18 Ireland	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado	Targin	20 mg/10 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Irlanda	Mundipharma Pharmaceuticals Ltd. Millbank House, Arkle Road Sandyford, Dublin 18 Ireland	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado	Targin	5 mg/2,5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Irlanda	Mundipharma Pharmaceuticals Ltd. Millbank House, Arkle Road Sandyford, Dublin 18 Ireland	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado	Targin	40 mg/20 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Itália	Mundipharma Pharmaceuticals Srl Via G. Serbelloni 4, Milano 20122 Italy	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado	Targin	5 mg/2,5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Itália	Mundipharma Pharmaceuticals Srl Via G. Serbelloni 4, Milano 20122 Italy	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado	Targin	10 mg/5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral

Estado-Membro (no EEE)	**Titular da Autorização de Introdução no Mercado**	**DCI**	**Nome do medicamento**	**Dosagem**	**Forma farmacêutica**	**Via de administração**
Itália	Mundipharma Pharmaceuticals Srl Via G. Serbelloni 4, Milano 20122 Italy	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado	Targin	20 mg/10 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Itália	Mundipharma Pharmaceuticals Srl Via G. Serbelloni 4, Milano 20122 Italy	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado	Targin	40 mg/20 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Letónia	Mundipharma Gesellschaft m.b.H Apollogasse 16-18, Wien 1070 Austria	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona	Targin	5 mg/2,5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Letónia	Mundipharma Gesellschaft m.b.H Apollogasse 16-18, Wien 1070 Austria	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona	Targin	10 mg/5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Letónia	Mundipharma Gesellschaft m.b.H Apollogasse 16-18, Wien 1070 Austria	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona	Targin	20 mg/10 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Letónia	Mundipharma Gesellschaft m.b.H Apollogasse 16-18, Wien 1070 Austria	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona	Targin	40 mg/20 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral

Estado-Membro (no EEE)	**Titular da Autorização de Introdução no Mercado**	**DCI**	**Nome do medicamento**	**Dosagem**	**Forma farmacêutica**	**Via de administração**
Luxemburgo	Mundipharma Comm. VA Blarenberglaan 3C, Mechelen 2800 Belgium	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado	Targinact	10 mg/5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Luxemburgo	Mundipharma Comm. VA Blarenberglaan 3C Mechelen 2800 Belgium	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado	Targinact	20 mg/10 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Luxemburgo	Mundipharma Comm. VA Blarenberglaan 3C Mechelen 2800 Belgium	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado	Targinact	5 mg/2,5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Luxemburgo	Mundipharma Comm. VA Blarenberglaan 3C Mechelen 2800 Belgium	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado	Targinact	40 mg/20 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Noruega	Mundipharma AS Dicks vei 10B, 1366 Lysaker Norway	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado	Targiniq	10 mg/5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Noruega	Mundipharma AS Dicks vei 10B, 1366 Lysaker Norway	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado	Targiniq	20 mg/10 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral

Estado-Membro (no EEE)	**Titular da Autorização de Introdução no Mercado**	**DCI**	**Nome do medicamento**	**Dosagem**	**Forma farmacêutica**	**Via de administração**
Noruega	Mundipharma AS Dicks vei 10B, 1366 Lysaker Norway	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado	Targiniq	5 mg/2,5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Noruega	Mundipharma AS Dicks vei 10B, 1366 Lysaker Norway	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado	Targiniq	40 mg/20 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Polónia	Norpharma A/S Slotsmarken 15, Horsholm 2970 Denmark	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado	Targin	5 mg/2,5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Polónia	Norpharma A/S Slotsmarken 15, Horsholm 2970 Denmark	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado	Targin	10 mg/5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Polónia	Norpharma A/S Slotsmarken 15, Horsholm 2970 Denmark	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado	Targin	20 mg/10 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Polónia	Norpharma A/S Slotsmarken 15, Horsholm 2970 Denmark	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado	Targin	40 mg/20 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral

Estado-Membro (no EEE)	**Titular da Autorização de Introdução no Mercado**	**DCI**	**Nome do medicamento**	**Dosagem**	**Forma farmacêutica**	**Via de administração**
Portugal	Mundipharma Farmaceutica Lda Rua Duque de Palmela, no 23, Lisboa 1250-097 Portugal	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado	Targin	5 mg/2,5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Portugal	Mundipharma Farmaceutica Lda Rua Duque de Palmela, no 23, Lisboa 1250-097 Portugal	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado	Targin	10 mg/5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Portugal	Mundipharma Farmaceutica Lda Rua Duque de Palmela, no 23, Lisboa 1250-097 Portugal	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado	Targin	20 mg/10 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Portugal	Mundipharma Farmaceutica Lda Rua Duque de Palmela, no 23, Lisboa 1250-097 Portugal	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado	Targin	40 mg/20 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Roménia	Mundipharma Gesellschaft m.b.H Apollogasse 16-18, Wien 1070 Austria	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado	Targin	5 mg/2,5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Roménia	Mundipharma Gesellschaft m.b.H Apollogasse 16-18, Wien 1070 Austria	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado	Targin	10 mg/5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral

Estado-Membro (no EEE)	**Titular da Autorização de Introdução no Mercado**	**DCI**	**Nome do medicamento**	**Dosagem**	**Forma farmacêutica**	**Via de administração**
Roménia	Mundipharma Gesellschaft m.b.H Apollogasse 16-18, Wien 1070 Austria	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado	Targin	20 mg/10 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Roménia	Mundipharma Gesellschaft m.b.H Apollogasse 16-18, Wien 1070 Austria	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado	Targin	40 mg/20 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
República Eslovaca	Mundipharma Gesellschaft m.b.H Apollogasse 16-18, Wien 1070 Austria	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado	Targin	5 mg/2,5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
República Eslovaca	Mundipharma Gesellschaft m.b.H Apollogasse 16-18, Wien 1070 Austria	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado	Targin	10 mg/5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
República Eslovaca	Mundipharma Gesellschaft m.b.H Apollogasse 16-18, Wien 1070 Austria	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado	Targin	20 mg/10 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
República Eslovaca	Mundipharma Gesellschaft m.b.H Apollogasse 16-18, Wien 1070 Austria	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado	Targin	40 mg/20 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral

Estado-Membro (no EEE)	**Titular da Autorização de Introdução no Mercado**	**DCI**	**Nome do medicamento**	**Dosagem**	**Forma farmacêutica**	**Via de administração**
Eslovénia	Mundipharma Gesellschaft m.b.H Apollogasse 16-18, Wien 1070 Austria	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado	Targinact	5 mg/2,5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Eslovénia	Mundipharma Gesellschaft m.b.H Apollogasse 16-18, Wien 1070 Austria	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado	Targinact	10 mg/5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Eslovénia	Mundipharma Gesellschaft m.b.H Apollogasse 16-18, Wien 1070 Austria	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado	Targinact	20 mg/10 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Eslovénia	Mundipharma Gesellschaft m.b.H Apollogasse 16-18, Wien 1070 Austria	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado	Targinact	40 mg/20 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Espanha	Mundipharma Pharmaceuticals, S.L. C/ Bahía de Pollensa,11 Madrid 28042 Spain	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado	Targin	5 mg/2,5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral

Estado-Membro (no EEE)	**Titular da Autorização de Introdução no Mercado**	**DCI**	**Nome do medicamento**	**Dosagem**	**Forma farmacêutica**	**Via de administração**
Espanha	Mundipharma Pharmaceuticals, S.L. C/ Bahía de Pollensa,11 Madrid 28042 Spain	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado	Targin	10 mg/5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Espanha	Mundipharma Pharmaceuticals, S.L. C/ Bahía de Pollensa,11, Madrid 28042 Spain	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado	Targin	20 mg/10 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Espanha	Mundipharma Pharmaceuticals, S.L. C/ Bahía de Pollensa,11 Madrid 28042 Spain	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado	Targin	40 mg/20 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Suécia	Mundipharma AB Mölndalsvägen 30B Göteborg 412 63 Sweden	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado	Targiniq	10 mg/5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Suécia	Mundipharma AB Mölndalsvägen 30B Göteborg 412 63 Sweden	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado	Targiniq	20 mg/10 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral

Estado-Membro (no EEE)	**Titular da Autorização de Introdução no Mercado**	**DCI**	**Nome do medicamento**	**Dosagem**	**Forma farmacêutica**	**Via de administração**
Suécia	Mundipharma AB Mölndalsvägen 30B Göteborg 412 63 Sweden	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado	Targiniq	5 mg/2,5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Suécia	Mundipharma AB Mölndalsvägen 30B Göteborg 412 63 Sweden	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado	Targiniq	40 mg/20 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Países Baixos	Mundipharma Pharmaceuticals B.V. De Wel 20, MV Hoevelaken 3871 The Netherlands	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado	Targinact	10 mg/5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Países Baixos	Mundipharma Pharmaceuticals B.V. De Wel 20, MV Hoevelaken 3871 The Netherlands	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado	Targinact	20 mg/10 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Países Baixos	Mundipharma Pharmaceuticals B.V. De Wel 20, MV Hoevelaken 3871 The Netherlands	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado	Targinact	5 mg/2,5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral

Estado-Membro (no EEE)	**Titular da Autorização de Introdução no Mercado**	**DCI**	**Nome do medicamento**	**Dosagem**	**Forma farmacêutica**	**Via de administração**
Países Baixos	Mundipharma Pharmaceuticals B.V. De Wel 20, MV Hoevelaken 3871 The Netherlands	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado	Targinact	40 mg/20 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Reino Unido	Napp Pharmaceuticals Ltd. Cambridge Science Park Milton Road CB4 0GW United Kingdom	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado	Targinact	10 mg/5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Reino Unido	Napp Pharmaceuticals Ltd. Cambridge Science Park Milton Road CB4 0GW United Kingdom	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado	Targinact	20 mg/10 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Reino Unido	Napp Pharmaceuticals Ltd. Cambridge Science Park Milton Road CB4 0GW United Kingdom	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado	Targinact	5 mg/2,5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Reino Unido	Napp Pharmaceuticals Ltd. Cambridge Science Park Milton Road CB4 0GW United Kingdom	Cloridrato de oxicodona/ cloridrato de naloxona di-hidratado	Targinact	40 mg/20 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos da Autorização de Introdução no Mercado

Conclusões científicas

Resumo da avaliação científica do Oxynal e Targin e nomes associados (ver Anexo I)

Antecedentes
Oxynal 10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg comprimidos de libertação prolongada e Targin 5 mg/2,5 mg, 10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg, 40 mg/20 mg comprimidos de libertação prolongada e nomes associados (OXN LP) são medicamentos de associação fixa de cloridrato de oxicodona e cloridrato de naloxona. O OXN LP está atualmente indicado na «dor grave, que pode ser adequadamente controlada apenas com analgésicos opioides».

Em 31 de agosto de 2012, o titular da AIM submeteu uma alteração de tipo II através de um procedimento de reconhecimento mútuo (PRM) para Oxynal e Targin e nomes associados, para solicitar a inclusão do «tratamento sintomático de doentes com síndrome das pernas inquietas idiopática moderada a grave tratados de forma insuficiente com terapêutica dopaminérgica». Durante o procedimento de consulta do CMD(h), a indicação proposta de síndrome das pernas inquietas foi restringida a «tratamento sintomático de segunda linha de doentes com síndrome das pernas inquietas idiopática grave a muito grave após falha de terapêutica dopaminérgica».

Na medida em que os Estados-Membros de Referência e Envolvidos não conseguiram chegar a acordo quanto à alteração, em 2 de maio de 2014, a Alemanha desencadeou o procedimento de consulta previsto no n.º 2 do artigo 13.º do Regulamento CE n.º 1234/2008.

Com base nas questões levantadas pelos Países Baixos, os pontos a serem tidos em conta pelo CHMP foram:

1. Faltam evidências confirmatórias relativamente à manutenção da eficácia e segurança a longo prazo, as quais não foram fornecidas pela fase do estudo de extensão sem ocultação, devido às limitações metodológicas.

Não foram fornecidas evidências científicas convincentes do ponto de vista da saúde pública de que o benefício da associação de dose fixa de oxicodona/naloxona no tratamento de síndrome das pernas inquietas idiopática (SPII) é superior aos efeitos adversos previstos, associados ao uso de opioides fortes em doses equipotentes a doses até 90 mg de morfina oral: dependência, abstinência, aumento, uso incorreto e abuso.

2. Considerando os riscos, os dados clínicos disponíveis obtidos num único ensaio fundamental de curta duração são considerados insuficientes. Por conseguinte, o requerente deve fornecer justificativa adicional dos diferentes critérios de aprovação com base num único ensaio fundamental.

Discussão científica

<u>Eficácia</u>

Para demonstrar a eficácia e segurança do OXN LP no tratamento sintomático de doentes com síndrome das pernas inquietas idiopática moderada a grave tratados de forma insuficiente com terapêutica dopaminérgica, o dossiê do pedido baseou-se num estudo clínico fundamental de fase III (N.º OXN 3502) e numa fase do estudo de extensão sem ocultação (N.º OXN 3502S).

Os resultados do estudo clínico fundamental de fase III são considerados sólidos e consistentes relativamente aos parâmetros de eficácia primários e secundários (que abordam a gravidade e o impacto da doença e qualidade de vida), bem como relativamente às taxas de respondedores e diversas análises de subgrupos.

Mesmo utilizando uma abordagem estatística extremamente conservadora, a amplitude do efeito (diminuição da SPII média de 5,9 pontos, em comparação com o placebo) esteve em consonância ou foi até ligeiramente melhor do que os resultados obtidos nos estudos controlados por placebo com agonistas da dopamina aprovados como tratamento de primeira linha.

Por conseguinte, a eficácia de curta duração do OXN LP enquanto tratamento de segunda linha da SPI grave a muito grave após a falha do tratamento dopaminérgico foi demonstrada de forma convincente no estudo fundamental OXN3502.

A manutenção do efeito do tratamento foi investigada na fase de extensão sem ocultação do estudo fundamental. 97 % dos doentes que concluíram o estudo controlado em dupla ocultação entraram na fase de extensão. Os resultados no final da fase de extensão na semana 52 apresentaram uma ligeira melhoria adicional da soma da pontuação da SPII, em comparação com os resultados perto do final da fase em dupla ocultação de 12 semanas. A pontuação média da SPII no final do estudo de extensão aberto foi de 9,72 e corresponde a uma gravidade ligeira dos sintomas. O efeito do tratamento durante a fase de extensão foi independente do tratamento durante o estudo fundamental.

Além disso, observaram-se melhorias adicionais da patologia do doente no final da fase de extensão, em comparação com o final da fase em dupla ocultação, a nível dos parâmetros de eficácia secundários, incluindo redução da gravidade da doença, melhorias no sono, dor relacionada com a SPI e qualidade de vida, respetivamente.

O CHMP constatou que a dose diária média do OXN LP utilizada na fase de extensão foi praticamente idêntica (e até ligeiramente inferior) em relação à dose diária média utilizada na fase em dupla ocultação (18,12 mg *versus* 22,62 mg), sem quaisquer diferenças a nível das doses médias na fase de extensão entre os subgrupos anteriormente tratados com OXN LP ou placebo.

O CHMP reconheceu as limitações metodológicas do estudo sem ocultação. Contudo, o CHMP considerou que o titular da AIM forneceu justificações razoáveis para a manutenção do efeito até 52 semanas de tratamento.

O CHMP constatou que existem evidências na literatura de que o sistema opioide endógeno está envolvido na patogénese da SPI a nível espinal e supraespinal e, por conseguinte, existe uma fundamentação plausível para justificar o uso de opioides no tratamento da SPI [1,2]. Além disso, o CHMP destacou a necessidade médica não satisfeita no tratamento da SPI grave a muito grave.

<u>Segurança</u>

Foi realizada uma revisão detalhada dos dados de segurança a partir tanto da fase em dupla ocultação como da fase de extensão (OXN3502/S).

A frequência dos acontecimentos adversos e dos acontecimentos adversos relacionados foi essencialmente comparável no caso de ambas as fases do estudo (OXN3502/S) e aponta para uma melhor tolerabilidade do OXN LP na fase de extensão. O perfil de segurança foi igualmente considerado como estando em consonância com a experiência do OXN LP utilizado para o tratamento da dor, com os acontecimentos adversos também notificados com mais frequência no início da terapêutica. Não se registaram diferenças marcadas a nível da frequência dos acontecimentos adversos, acontecimentos adversos severos e acontecimentos adversos graves (gerais e relacionados com o tratamento) no caso dos participantes jovens *versus* participantes idosos, bem como no caso de mulheres *versus* homens.

[1] Walters AS et al. Successful treatment of the idiopathic restless legs syndrome in a randomized double-blind trial of oxycodone versus placebo. Sleep 1993; 16: 327-332.
[2] Walters AS et al. The MU Opiate Receptor Knock-out Mouse Shows Increased Sensitivity to Pain, Increased Motor Activity During the Sleep Period and Decreased Serum Iron Parallel to Human Restless Legs Syndrome. Sleep 2011; 34: A199.

Não foi notificado qualquer caso de aumento, tolerância, dependência psicológica (adição), abuso ou uso incorreto nos estudos OXN3502/S.

A revisão da «dependência de opioides» revelou que, durante a fase de extensão, foram obtidas duas notificações de sintomas de abstinência, enquanto parte dos procedimentos padrão de notificação de acontecimentos adversos. Outros 10 doentes de um total de 176 notificaram sinais de dependência física em resultado de uma consulta específica de acompanhamento quatro semanas após o final da fase de extensão. Contudo, o protocolo não estipulou o desmame da dose e, na maioria destes participantes, não se efetuou qualquer desmame.

Estes achados estão em consonância com os resultados da vigilância pós-comercialização no mercado com o OXN LP no tratamento de dor, quando a adição e o abuso relacionado são cuidadosamente monitorizados.

O CHMP concordou que o risco de dependência física e reação de abstinência associada pode ser mitigado e adequadamente controlado pelo aconselhamento reforçado de desmame proposto.

Com base na experiência clínica e nas orientações clínicas, o potencial abuso e uso incorreto de analgésicos opioides na terapêutica da dor controlada é considerado baixo. Em comparação com outros opioides, é adicionalmente previsto um potencial mais baixo de dependência psicológica e abuso com o OXN LP, dado que se trata de uma formulação de libertação prolongada, sendo um facto atualmente aceite que o risco de dependência psicológica aumenta com uma libertação mais rápida do medicamento. Adicionalmente, prevê-se que seja baixo o risco de uso incorreto parentérico ou intranasal do OXN LP por indivíduos dependentes de agonistas opioides, porque são esperados sintomas marcados de abstinência devido às características de antagonista do recetor de opioides da naloxona.

Por conseguinte, o CHMP aprovou que o uso do OXN LP como uma formulação de libertação prolongada de oxicodona e naloxona reduz o risco de abuso ou uso incorreto.

Além disso, para aumentar adicionalmente a segurança e o uso adequado do OXN LP na indicação da SPII, a dose diária máxima foi limitada a 60 mg/dia. O CHMP considera que a dose diária média de 20 mg/10 mg de cloridrato de oxicodona/naloxona utilizada no ensaio fundamental, e sendo consideravelmente mais baixa do que as doses necessárias na indicação da dor, deve ser mencionada no RCM para guiar a dosagem. O tratamento da SPI com o OXN LP deve ser supervisionado por um médico com experiência no tratamento da SPII.

O tratamento com o OXN LP na SPI tem sido contraindicado em doentes com antecedentes de abuso de opioides. Foram adicionadas à informação do medicamento advertências relacionadas com sonolência/ataques de sono e capacidade para conduzir/utilizar máquinas, de acordo com os dados fornecidos na respetiva informação do medicamento das substâncias dopaminérgicas aprovadas na indicação da SPI.

Além disso, foram propostas instruções claras para a secção 4.2 do RCM para reavaliação regular a cada três meses dos benefícios e riscos em doentes individuais com SPI e para consideração de um regime de alta por desmame gradual, antes de o tratamento ser continuado por um período superior a um ano.

Foram incluídas advertências adicionais na secção 4.4 do RCM quando o OXN LP é administrado a idosos, independentemente da indicação.

Conforme solicitado durante o procedimento do CMD(h), o requerente comprometeu-se adicionalmente a realizar um estudo de utilização do medicamento (EUM) e a atualizar o plano de gestão dos riscos (PGR) na sequência da aprovação do EUM com o intuito de abordar preocupações com base em receios de que os dados do estudo clínico, incluindo a extensão de longa duração, poderão não caracterizar na

íntegra um possível risco de tolerância, dependência e abuso de medicamentos no uso de longa duração na SPII.

Conclusão

O CHMP considerou que os dados fornecidos pelo titular da AIM são suficientes para apoiar o uso do Oxynal e Targin e nomes associados no tratamento sintomático de segunda linha de doentes com síndrome das pernas inquietas idiopática grave a muito grave após falha de terapêutica dopaminérgica. O CHMP teve também em conta os riscos da dependência iatrogénica de medicamentos, abuso ou uso incorreto de medicamentos, aumento, tolerância e dependência psicológica associados ao Oxynal e Targin e nomes associados. Globalmente, o CHMP considerou que os benefícios de Oxynal e Targin e nomes associados na indicação pretendida são superiores aos riscos, tendo em linha de conta as medidas adicionais de minimização dos riscos já acordadas no CMD(h) e as alterações recomendadas na informação do medicamento.

Fundamentos para a alteração dos termos da Autorização de Introdução no Mercado com alterações nas secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento

Considerando que

- o Comité teve em conta o procedimento de consulta nos termos do n.º 2 do artigo 13.º do Regulamento n.º 1234/2008,
- o Comité reviu todos os dados disponíveis que suportam a segurança e eficácia de Oxynal e Targin e nomes associados no «tratamento sintomático de segunda linha de doentes com síndrome das pernas inquietas idiopática grave a muito grave após falha de terapêutica dopaminérgica»,
- o Comité considerou que os dados do estudo fundamental de fase III e da parte da fase de extensão suportam a eficácia de curta duração e de longa duração de Oxynal e Targin e nomes associados no tratamento sintomático de segunda linha de doentes com síndrome das pernas inquietas idiopática grave a muito grave após falha de terapêutica dopaminérgica,
- o Comité considerou que as alterações dos termos da informação do medicamento são adequadas para mitigar os riscos de dependência iatrogénica de medicamentos, abuso ou uso incorreto de medicamentos, aumento, tolerância e dependência psicológica. Será igualmente realizado um estudo de utilização do medicamento para caracterizar adicionalmente um possível risco de tolerância, dependência e abuso de medicamentos no uso de longa duração na síndrome das pernas inquietas idiopática,
- o Comité concluiu, com base nos dados disponíveis, que a relação risco-benefício de Oxynal e Targin e nomes associados para o «tratamento sintomático de segunda linha de doentes com síndrome das pernas inquietas idiopática grave a muito grave após falha de terapêutica dopaminérgica» é positiva.

Por conseguinte, o Comité recomendou a concessão da alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado para os medicamentos referidos no Anexo I para os quais o Resumo das Características do Medicamento, a Rotulagem e os Folhetos Informativos válidos se mantêm de acordo com as versões finais obtidas durante o procedimento do Grupo de Coordenação com alterações, conforme mencionado no Anexo III.

Anexo III

Alterações ao Resumo das Características do Medicamento

Nota:

Nota: Estas alterações serão incorporadas no Resumo das Características do Medicamento, Rotulagem e Folheto Informativo válidos que constituem as versões finais obtidas durante o procedimento do grupo de Coordenação.

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

[…]

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

[…]

4.2 Posologia e modo de administração

[…]

Adultos

[…]

[A redação abaixo deve substituir a redação anterior]

Recomenda-se a titulação numa base semanal caso sejam necessárias doses mais elevadas. A dose diária média no estudo principal foi de 20 mg/10 mg de cloridrato de oxicodona/cloridrato de naloxona. Alguns doentes podem beneficiar de doses diárias mais elevadas até um máximo de 60 mg/30 mg de oxicodona.

[…]