

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Targin, 2,5 mg + 1,25 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Targin, 15 mg + 7,5 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Targin, 30 mg + 15 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Targin, 2,5 mg + 1,25 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Jedna tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 2,5 mg oksykodonu chlorowodoru, co odpowiada 2,25 mg oksykodonu

oraz 1,25 mg naloksonu chlorowodoru jako 1,37 mg naloksonu chlorowodoru dwuwodnego, co odpowiada 1,13 mg naloksonu.

Targin, 15 mg + 7,5 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Jedna tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 15 mg oksykodonu chlorowodoru, co odpowiada 13,5 mg oksykodonu

oraz 7,5 mg naloksonu chlorowodoru jako 8,24 mg naloksonu chlorowodoru dwuwodnego, co odpowiada 6,75 mg naloksonu.

Targin, 30 mg + 15 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Jedna tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 30 mg oksykodonu chlorowodoru, co odpowiada 27 mg oksykodonu

oraz 15 mg naloksonu chlorowodoru jako 16,48 mg naloksonu chlorowodoru dwuwodnego, co odpowiada 13,5 mg naloksonu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Targin, 2,5 mg + 1,25 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Jedna tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 34,1 mg laktozy bezwodnej.

Targin, 15 mg + 7,5 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Jedna tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 53,0 mg laktozy bezwodnej.

Targin, 30 mg + 15 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Jedna tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 36,5 mg laktozy bezwodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Targin, 2,5 mg + 1,25 mg

Okrągłe, żółte tabletki powlekane, o średnicy 5 mm.

Targin, 15 mg + 7,5 mg

Podłużne, szare tabletki powlekane o długości 9,5 mm oznaczone "OXN" na jednej stronie i "15" na drugiej stronie.

Targin, 30 mg + 15 mg

Podłużne, brązowe tabletki powlekane o długości 9,5 mm, oznaczone "OXN" na jednej stronie i "30" na drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Silny ból, który może być właściwie leczony jedynie przy zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych.

Obecność antagonisty receptora opioidowego - naloksonu - przeciwdziała występowaniu zapań wywołanych przez opioidy, hamując oddziaływanie oksykodonu na receptory opioidowe zlokalizowane w ścianie jelita.

Targin jest wskazany do stosowania u dorosłych.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Skuteczność działania przeciwbólowego produktu Targin jest równoważna działaniu preparatów o przedłużonym uwalnianiu zawierających oksykodonu chlorowodorek.

Dawkowanie należy dostosować do nasilenia bólu oraz indywidualnej wrażliwości pacjenta. O ile nie wskazano inaczej, zalecane są następujące dawki:

Dorośli

Zazwyczaj stosowana dawka początkowa u pacjentów, którzy nie przyjmowali wcześniej opioidów wynosi 10 mg oksykodonu chlorowodoru +5 mg naloksonu chlorowodoru co 12 godzin.

Dostępne są mniejsze moce produktu w celu ułatwienia miareczkowania dawki w początkowym okresie stosowania opioidu oraz do dostosowywania indywidualnej dawki.

U pacjentów, którzy przyjmowali wcześniej opioidy leczenie można rozpocząć od większej dawki produktu Targin, w zależności od ich wcześniejszych doświadczeń w stosowaniu leków opioidowych.

Maksymalna dawka dobową leku (przyjmowana w tabletkach) to 160 mg oksykodonu chlorowodoru + 80 mg naloksonu chlorowodoru. Maksymalna dawka dobową jest przeznaczona dla pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali ustaloną dawkę dobową Targin i u których zaistniała konieczność zwiększenia dawki. Szczególną uwagę należy zwrócić na pacjentów z zaburzeniami czynności nerek oraz na pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby, jeśli rozważane jest zwiększenie dawki. Jeśli konieczne jest zastosowanie większych dawek produktu Targin należy rozważyć jednoczesne dodatkowe podanie oksykodonu chlorowodoru w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu, w takich samych odstępach pomiędzy dawkami. Należy pamiętać, że maksymalna dawka dobową oksykodonu chlorowodoru w postaci o przedłużonym uwalnianiu to 400 mg. W przypadku zastosowania dodatkowych dawek oksykodonu chlorowodoru korzyści z wpływu naloksonu chlorowodoru na czynność jelit mogą być mniejsze.

Po zaprzestaniu terapii tym produktem leczniczym i włączeniu terapii innym opioidem można spodziewać się pogorszenia czynności jelit.

U niektórych pacjentów przyjmujących tabletki o przedłużonym działaniu produktu Targin regularnie według schematu dawkowania w przypadku bólu przebijającego może zajść konieczność zastosowania leku przeciwbólowego o natychmiastowym uwalnianiu, jako leku pomocniczego. Produkt Targin jest

postacią o przedłużonym uwalnianiu i dlatego nie jest przeznaczony do leczenia bólu przebijającego. W leczeniu bólu przebijającego pojedyncza dawka leku pomocniczego powinna wynosić jedną szóstą równoważnej dawki dobowej oksykodonu chlorowodorku. Konieczność zastosowania ponad dwóch dawek leku pomocniczego na dobę zwykle wskazuje na potrzebę dobrania większej dawki produktu Targin. Zwiększania dawki należy dokonywać co 1-2 dni, stopniowo, o dawkę 5 mg oksykodonu chlorowodorku +2,5 mg naloksonu chlorowodorku dwa razy na dobę lub jeśli to konieczne 2,5 mg oksykodonu chlorowodorku +1,25 mg naloksonu chlorowodorku lub 10 mg oksykodonu chlorowodorku +5 mg naloksonu chlorowodorku, aż do osiągnięcia stałej dawki. Ma to na celu ustalenie indywidualnej dla danego pacjenta, podawanej dwa razy na dobę dawki, która zapewni odpowiednie działanie przeciwbólowe i stosowanie możliwie najmniejszej dawki leku pomocniczego przez cały okres, w którym konieczne jest leczenie bólu. Należy wziąć pod uwagę, że podczas stosowania tabletek w dawkach 2,5 mg +1,25 mg może wystąpić nieznacznie podwyższenie (z uwzględnieniem różnic w dawkach) maksymalnego stężenia w osoczu (patrz punkt 5.2).

Produkt Targin jest przyjmowany w określonej dawce dwa razy na dobę, zgodnie z ustalonym harmonogramem czasowym. Dla większości pacjentów odpowiednie jest podawanie symetryczne (jednakowe dawki rano i wieczorem), w równych odstępach czasu (co 12 godzin), jednak u niektórych pacjentów, w zależności od ich indywidualnych uwarunkowań bólu, korzystne może być dawkowanie asymetryczne, dostosowane do modelu bólu. Na ogół należy wybierać najmniejszą skuteczną dawkę leku przeciwbólowego.

W leczeniu bólu nienowotworowego wystarczająca jest zwykle dawka dobową 40 mg oksykodonu chlorowodorku +20 mg naloksonu chlorowodorku, jednak może być konieczne zwiększenie dawki.

Jeśli do przyjęcia wymaganej dawki zastosowanie danej mocy leku jest trudne do realizacji lub niepraktyczne można podać inne moce tego samego produktu leczniczego.

Pacjenci w podeszłym wieku

Podobnie jak u młodszych dorosłych, dawka powinna być dostosowana do natężenia bólu oraz indywidualnej wrażliwości pacjenta.

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby

Badanie kliniczne wykazało, że u pacjentów z niewydolnością wątroby występuje większe stężenie oksykodonu i naloksonu w osoczu. Dotyczy to w większym stopniu stężenia naloksonu niż oksykodonu (patrz punkt 5.2). Konsekwencje kliniczne podwyższonego stężenia naloksonu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby nie są na razie znane. Należy zachować ostrożność podając produkt Targin pacjentom z lekką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.4). Te tabletki są przeciwwskazane u pacjentów z niewydolnością wątroby o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (patrz punkt 4.3).

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

Badanie kliniczne wykazało, że u pacjentów z niewydolnością nerek występuje większe stężenie oksykodonu i naloksonu w osoczu (patrz punkt 5.2). Dotyczy to w większym stopniu stężenia naloksonu niż oksykodonu (patrz punkt 5.2). Konsekwencje kliniczne podwyższonego stężenia naloksonu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie są na razie znane. Należy zachować ostrożność podając te tabletki pacjentom z niewydolnością nerek (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Targin u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Do podawania doustnego.

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu należy przyjmować w określonej dawce dwa razy na dobę, wg ustalonego harmonogramu czasowego.

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu można przyjmować z pokarmem lub bez. Tabletki należy połykać w całości, nie dzielić, nie żuć ani nie kruszyć (patrz punkt 4.4). Popijać dużą ilością płynu.

Czas trwania leczenia

Nie należy stosować tych tabletek dłużej niż to bezwzględnie konieczne. Jeśli ze względu na charakter i stopień ciężkości choroby konieczne jest długotrwałe leczenie, konieczna jest dokładna i regularna ocena czy i w jakim zakresie dalsze leczenie jest konieczne. Jeśli pacjent nie wymaga dalszego leczenia opioidami, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki (patrz punkt 4.4).

4.3. Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- ciężka depresja oddechowa z niedotlenieniem narządów i tkanek i (lub) hiperkapnia
- ciężka przewlekła obturacyjna choroba płuc
- serce płucne
- ciężka astma oskrzelowa
- niedrożność porażenna jelit niespowodowana przez opioidy
- umiarkowana do ciężkiej niewydolność wątroby

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Głównym zagrożeniem związanym ze stosowaniem opioidów w nadmiarze jest depresja oddechowa. Należy zachować ostrożność stosując te tabletki u pacjentów w podeszłym wieku lub osłabionych, z niedrożnością porażenną jelit wywołaną przez opioidy, ciężkimi zaburzeniami czynności płuc, obrzękiem śluzowatym, niedoczynnością tarczycy, chorobą Addisona (niewydolnością kory nadnerczy), psychozą organiczną po ostrym zatruciu, kamicą żółciową, rozrostem gruczołu krokowego, alkoholizmem, majaczeniem alkoholowym, zapaleniem trzustki, nadciśnieniem, obniżonym ciśnieniem, zdiagnozowanymi wcześniej chorobami sercowo-naczyniowymi, urazami głowy (ze względu na ryzyko zwiększenia ciśnienia śródczaszkowego), padaczką lub skłonnością do drgawek.

Należy zachować ostrożność u pacjentów leczonych inhibitorami MAO lub lekami działającymi hamująco na ośrodkowy układ nerwowy.

Ryzyko związane z równoczesnym stosowaniem leków uspokajających, takich jak benzodiazepiny lub podobne leki:

Jednoczesne stosowanie opioidów (w tym chlorowodoru oksykodonu) oraz leków uspokajających, takich jak benzodiazepiny lub podobne leki, może powodować sedację, depresję oddechową, śpiączkę lub śmierć. Z tego względu jednoczesne przepisywanie opioidów oraz leków uspokajających powinno być ograniczone do pacjentów, u których alternatywne opcje leczenia nie są możliwe. Jeśli zostanie podjęta decyzja o przepisaniu chlorowodoru oksykodonu jednocześnie z lekami uspokajającymi, należy zastosować najmniejszą skuteczną dawkę, a czas trwania leczenia powinien być jak najkrótszy.

Pacjentów należy ściśle obserwować w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych depresji oddechowej i sedacji. W związku z tym zdecydowanie zaleca się poinformowanie pacjentów i ich opiekunów o możliwych objawach (patrz punkt 4.5).

Należy zachować ostrożność u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby lub nerek stosujących te tabletki. Dokładnej obserwacji należy poddać szczególnie pacjentów z ciężką niewydolnością nerek.

Należy rozważyć występowanie biegunki jako możliwy skutek stosowania naloksonu.

U pacjentów długotrwale stosujących duże dawki opioidów, zamiana na produkt Targin może początkowo wywołać objawy odstawienia. W takim przypadku pacjenci mogą wymagać szczególnej uwagi.

Produkt Targin nie jest odpowiedni do leczenia objawów odstawienia.

Podczas długotrwałego stosowania u pacjenta może się rozwinąć tolerancja na lek i może być konieczne stosowanie wyższych dawek w celu utrzymania pożądanego działania przeciwbólowego. Przewlekłe podawanie tych tabletek może prowadzić do uzależnienia fizycznego. Po nagłym przerwaniu leczenia mogą wystąpić objawy odstawienia. W przypadku, gdy leczenie produktem Targin nie jest już konieczne, może być zalecane stopniowe zmniejszanie dawki w celu uniknięcia objawów odstawienia (patrz punkt 4.2).

Przeciwbólne leki opioidowe, w tym Targin, mogą powodować wystąpienie uzależnienia psychicznego. Tabletki te należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów nadużywających alkoholu lub leków w wywiadzie. Oksykodon jako indywidualny składnik posiada profil nadużywania podobny do innych silnych opioidów.

Aby nie zaburzać właściwości przedłużonego uwalniania substancji z tabletek, tabletki należy przyjmować w całości, nie należy ich łamać, żuć ani kruszyć. Łamanie, żucie lub kruszenie tabletek o przedłużonym uwalnianiu w celu połknięcia powoduje szybsze uwolnienie substancji czynnych i wchłonięcie dawki oksykodonu mogącej powodować zgon (patrz punkt 4.9).

Jednoczesne picie alkoholu i stosowanie leku Targin może nasilać działania niepożądane leku Targin; należy unikać równoczesnego przyjmowania.

Nie przeprowadzono badań dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności produktu Targin u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Z tego względu nie zaleca się jego stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Nie ma doświadczenia klinicznego z badań z udziałem pacjentów z nowotworami umiejscowionymi w otrzewnej ani pacjentami z zespołem ciasnoty wewnątrzbrzuszej w zaawansowanych stadiach nowotworów układu pokarmowego i miednicy. Z tego powodu stosowanie tych tabletek u takich pacjentów nie jest zalecane.

Tabletki te nie są zalecane do stosowania przed operacjami ani w ciągu pierwszych 12-24 godzin po operacji. Czas, w którym rozpoczyna się stosowanie tych tabletek w okresie pooperacyjnym zależy od rodzaju i zakresu operacji, procedury anestezyjologicznej, stosowania innych leków i ogólnego stanu pacjenta oraz od wnikliwej oceny współczynnika korzyści do ryzyka indywidualnie dla każdego pacjenta.

Zdecydowanie odradza się nadużywania tych tabletek przez osoby uzależnione od leków.

Przewiduje się, że produkt Targin w przypadku nadużywania drogą pozajelitową, przerosową lub doustną u osób uzależnionych od agonistów opioidów, takich jak heroina, morfina lub metadon, wywoła wyraźne objawy z odstawienia - ze względu na charakterystykę naloksonu jako antagonisty receptorów opioidowych - lub nasilenie już obecnych objawów z odstawienia (patrz punkt 4.9).

Produkt Targin zawiera podwójną matrycę polimerową, przeznaczoną wyłącznie do stosowania doustnego. Niewłaściwe użycie produktu Targin poprzez parenteralne podanie składników tabletki (zwłaszcza talku) może spowodować miejscową martwicę tkanek oraz ziarniniaki płuc lub może prowadzić do innych, ciężkich, mogących powodować zgon działań niepożądanych.

Pozostałość tabletki może być zauważona w kale.

Opioidy, takie jak chlorowodorek oksykodonu, mogą wywierać wpływ na oś podwzgórze-przysadka-nadnercza lub gonady. Do stwierdzanych zmian należą zwiększenie stężenia prolaktyny w surowicy i zmniejszenie stężenia kortyzolu i testosteronu w osoczu. Te zmiany hormonalne mogą powodować objawy kliniczne.

Stosowanie produktu Targin może wykazać pozytywny wynik w testach antydopingowych. Stosowanie produktu Targin jako środka pobudzającego zagraża życiu.

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie opioidów z lekami uspokajającymi, takimi jak benzodiazepiny lub podobne leki, zwiększa ryzyko sedacji, depresji oddechowej, śpiączki i śmierci ze względu na addytywny efekt hamujący aktywność OUN. Dawka i czas jednoczesnego stosowania powinny być ograniczone (patrz punkt 4.4). Leki wpływające hamująco na OUN obejmują, choć nie ograniczają się do, grup leków takich jak: inne opioidy, leki przeciwłękowe, nasenne oraz uspokajające (w tym benzodiazepiny), leki przeciwdepresyjne, przeciwpsychotyczne, przeciwhistaminowe i przeciwwymiotne.

Alkohol może wzmacniać działanie farmakodynamiczne leku Targin; należy unikać równoczesnego przyjmowania.

Obserwowano istotne klinicznie zmiany międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) w obu kierunkach u osób, którym równocześnie podawano oksykodon i leki przeciwzakrzepowe pochodne kumaryny.

Oksykodon jest metabolizowany głównie przy udziale izoenzymów CYP3A4 również częściowo - przez CYP2D6 (patrz punkt 5.2). Aktywność obu szlaków metabolicznych może być hamowana lub indukowana przez różne, jednocześnie podawane produkty lecznicze lub składniki diety. Konieczne może być dostosowanie dawki leku Targin.

Inhibitory CYP3A4, takie jak antybiotyki makrolidowe (np. klarytromycyna, erytromycyna, telitromycyna), azolowe leki przeciwgrzybiczne (np. ketokonazol, worykonazol, itraconazol, pozakonazol), inhibitory proteazy (np. rytonawir, indinawir, nelfinawir, sakwinawir), cymetydyna, a także sok grejfrutowy mogą powodować zmniejszenie klirensu oksykodonu, co może prowadzić do zwiększenia stężenia oksykodonu w osoczu. Konieczne mogą być zmniejszenie dawki tabletek i następnie ponowne dostosowanie dawki.

Leki pobudzające CYP3A4, takie jak ryfampicyna, karbamazepina, fenytoina i ziele dziurawca zwyczajnego, mogą indukować metabolizm oksykodonu i spowodować zwiększenie jego klirensu, co w rezultacie może doprowadzić do obniżenia stężenia oksykodonu w osoczu. Konieczne jest zachowanie szczególnej ostrożności, a następnie dostosowanie dawkowania w celu utrzymania odpowiedniego uśmierzania bólu.

Teoretycznie, leki hamujące aktywność CYP2D6, takie jak paroksetyna, fluoksetyna i chinidyna, mogą powodować zmniejszenie klirensu oksykodonu, co może prowadzić do wzrostu stężenia oksykodonu w osoczu. Jednoczesne stosowanie z inhibitorami CYP2D6 nie ma znaczącego wpływu na eliminację i farmakodynamikę oksykodonu.

Badania metabolizmu *in vitro* wskazują, że nie należy oczekiwać istotnych klinicznie interakcji między oksykodonem i naloksonem.

Prawdopodobieństwo wystąpienia klinicznie istotnych interakcji między paracetamolem, kwasem acetylosalicylowym lub naltreksonem i połączeniem oksykodonu z naloksonem w stężeniach terapeutycznych jest minimalne.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania produktu Targin u kobiet w ciąży lub podczas porodu. Ograniczone dane dotyczące stosowania oksykodonu w czasie ciąży u ludzi nie wskazują na istnienie zwiększonego ryzyka powstania wad wrodzonych. Dla naloksonu istnieją niewystarczające dane o przypadkach ekspozycji ciężarnych kobiet. Jednakże ekspozycja ogólnoustrojowa na nalokson u kobiet w ciąży po zastosowaniu tych tabletek jest relatywnie mała (patrz punkt 5.2). Zarówno oksykodon jak i nalokson przenikają przez łożysko. Nie przeprowadzono badań na zwierzętach z zastosowaniem połączenia oksykodonu i naloksonu (patrz punkt 5.3). Badania na zwierzętach z zastosowaniem oksykodonu lub naloksonu podawanych pojedynczo nie ujawniły działania toksycznego ani teratogennego na płód.

Długotrwałe stosowanie oksykodonu podczas ciąży może prowadzić do wystąpienia objawów z odstawienia u noworodka. Oksykodon podawany podczas porodu może spowodować depresję oddechową u płodu i noworodka. Tabletki te można stosować w czasie ciąży jedynie wówczas, gdy korzyści przewyższają potencjalne zagrożenie dla płodu i noworodka.

Karmienie piersią

Oksykodon przenika do mleka ludzkiego. Stosunek stężeń w mleku i osoczu wynosił 3,4:1 dlatego należy założyć możliwość oddziaływania oksykodonu u karmionego piersią niemowlęcia. Nie wiadomo, czy nalokson przenika również do mleka ludzkiego jednakże po zastosowaniu produktu Targin ogólnoustrojowe stężenie naloksonu jest bardzo małe (patrz punkt 5.2).

Nie można wykluczyć ryzyka dla karmionego piersią niemowlęcia w przypadku stosowania przez karmiącą matkę wielokrotnych dawek produktu Targin.

Na czas leczenia produktem Targin należy zaprzestać karmienia piersią.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu na płodność.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Targin ma umiarkowany wpływ na prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jest to szczególnie prawdopodobne na początku leczenia tabletkami, po zwiększeniu dawki lub zmianie godzin przyjmowania leku (rotacji leku) oraz gdy tabletki są łączone z lekami, które hamują czynność ośrodkowego układu nerwowego. U pacjentów ustabilizowanych, otrzymujących stałe dawki leku wpływ taki może nie występować. Z tego względu pacjenci powinni skonsultować z lekarzem, czy nie ma przeciwwskazań do prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8. Działania niepożądane

Ocena działań niepożądanych jest oparta na następującej skali częstości występowania:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
Rzadko ($\leq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)
Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)
Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

W każdej grupie łączącej działania niepożądane o danej częstości uszeregowano je od najcięższych do najmniej ciężkich.

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często: nadwrażliwość

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: zmniejszenie apetytu do utraty apetytu

Zaburzenia psychiczne

Często: bezsenność

Niezbyt często: niepokój ruchowy, nieprawidłowe myślenie, lęk, stan splątania, depresja, zmniejszenie libido, nerwowość

Rzadko: uzależnienie od leku

Nieznana: stan euforii, omamy, koszmary senne, zachowania agresywne

Zaburzenia układu nerwowego

Często: zawroty głowy, ból głowy, senność

Niezbyt często: drgawki (szczególnie u osób z zaburzeniami drgawkowymi lub predyspozycjami do drgawek), zaburzenia koncentracji uwagi, zaburzenia smaku, zaburzenia mowy, omdlenie, drżenie, letarg

Nieznana: parestezje, uspokojenie

Zaburzenia oka

Niezbyt często: osłabienie widzenia

Zaburzenia ucha i błędnika

Często: zawroty głowy pochodzenia błędnikowego

Zaburzenia serca

Niezbyt często: dławica piersiowa w szczególności u pacjentów z chorobą wieńcową w wywiadzie, kołatanie serca

Rzadko: tachykardia

Zaburzenia naczyniowe

Często: uderzenia gorąca

Niezbyt często: zmniejszenie ciśnienia krwi, zwiększenie ciśnienia krwi

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: duszność, wyciek wodnisty z nosa, kaszel

Rzadko: ziewanie

Nieznana: depresja oddechowa

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: ból brzucha, zaparcia, biegunka, suchość w jamie ustnej, niestrawność, wymioty, nudności, wzdęcia z oddawaniem wiatrów

Niezbyt często: wzdęcie brzucha

Rzadko: zmiany w uzębieniu

Nieznana: odbijanie się ze zwracaniem treści żołądkowej lub gazu

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, kolka żółciowa

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Nieznana: zaburzenia erekcji

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: świąd, reakcje skórne, nadmierna potliwość

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często: skurcze mięśni, drgania mięśni, bóle mięśniowe

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: parcie na pęcherz

Nieznana: zatrzymanie moczu

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: osłabienie, zmęczenie

Niezbyt często: zespół z odstawienia leku, bóle w klatce piersiowej, dreszcze, złe samopoczucie, ból, obrzęk obwodowy, pragnienie

Badania diagnostyczne:

Niezbyt często: zmniejszenie masy ciała

Rzadko: zwiększenie masy ciała

Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

Niezbyt często: urazy powypadkowe

Dla substancji czynnej oksykodonu chlorowodoru znane są dodatkowo następujące działania niepożądane:

Ze względu na swoje właściwości farmakologiczne oksykodonu chlorowodoru może powodować depresję oddechową, zwężenie źrenic, skurcz oskrzeli i skurcze mięśni gładkich, a także hamować odruch kaszlu.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Rzadko: opryszczka zwykła

Zaburzenia układu immunologicznego

Nieznana: reakcje anafilaktyczne

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często: odwodnienie

Rzadko: zwiększenie apetytu

Zaburzenia psychiczne

Często: zmiany nastroju i zmiany osobowości, obniżenie aktywności, nadmierna aktywność psychomotoryczna

Niezbyt często: pobudzenie, zaburzenia percepcji (np. derealizacja),

Zaburzenia układu nerwowego

Niezbyt często: zaburzenia koncentracji uwagi, migrena, hipertonia, mimowolne skurcze mięśni, niedoczulica, nieprawidłowa koordynacja

Nieznana: przeczulica

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często: zaburzenia słuchu

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często: rozszerzenie naczyń

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: dysfonia

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: czkawka

Niezbyt często: utrudnione połykanie, niedrożność jelita, owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej,

Rzadko: smoliste stolce, krwawienie z dziąseł

Nieznana: próchnica zębów

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Nieznana: cholestaza

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: suchość skóry

Rzadko: pokrzywka

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Często: bolesne lub utrudnione oddawanie moczu

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Niezbyt często: hipogonadyzm

Nieznana: brak miesiączki

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często: obrzęk, tolerancja na lek

Nieznana: noworodkowy zespół odstawienny

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych:

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych,

Al. Jerozolimskie 181C,

02-222 Warszawa,

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9. Przedawkowanie

Objawy przedawkowania

W zależności od wywiadu danego pacjenta, przedawkowanie produktu Targin może się ujawniać w postaci objawów wywoływanych przez oksykodon (agonistę receptorów opioidowych) lub nalokson (antagonistę receptorów opioidowych).

Objawy przedawkowania oksykodonu obejmują zwężenie źrenic, depresję oddechową, senność przechodzącą w otępienie, hipotonia, bradykardię jak również niedociśnienie. W cięższych przypadkach może wystąpić śpiączka, niekardiogeny obrzęk płuc oraz niewydolność krążenia, co może prowadzić do zgonu.

Wystąpienie objawów przedawkowania samego naloksonu jest mało prawdopodobne.

Leczenie przedawkowania

Objawy odstawienia wywołane przedawkowaniem naloksonu należy leczyć objawowo, pod ścisłą kontrolą.

Objawy kliniczne wskazujące na przedawkowanie oksykodonu można leczyć przez podawanie antagonistów opioidów (np. nalokson w dawce 0,4 – 2 mg, dożylnie). Podawanie należy powtarzać w odstępach 2-3 minutowych, w zależności od zapotrzebowania klinicznego. Można również zastosować wlew 2 mg naloksonu w 500 ml 0,9% chlorku sodu lub 5% dekstrozy (0,004 mg/ml naloksonu). Wlew należy prowadzić z szybkością dostosowaną do dawek podawanych poprzednio w bolusie i do reakcji pacjenta.

Można rozważyć wykonanie płukania żołądka.

W razie potrzeby należy zastosować środki pomocnicze (sztuczne oddychanie, tlen, wazopresory lub podanie płynów), w celu zwalczania wstrząsu krążeniowego towarzyszącego przedawkowaniu. W przypadku zatrzymania akcji serca lub arytmii może być konieczny masaż serca lub defibrylacja. W razie potrzeby należy zastosować sztuczne oddychanie. Należy podtrzymywać metabolizm płynów i elektrolitów.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbólowe; opioidy; naturalne alkaloidy opium; oksykodon w połączeniach

Kod ATC: N02AA55

Mechanizm działania

Oksykodon i nalokson wykazują powinowactwo do receptorów opioidowych kappa, mu i delta w mózgu, rdzeniu kręgowym i narządach obwodowych (np. jelitach). Oksykodon działa jak agonista receptorów opioidowych w tych receptorach i wywiera wpływ na łagodzenie bólu, wiążąc się z endogennymi receptorami opioidowymi w ośrodkowym układzie nerwowym. W przeciwieństwie do tego nalokson jest czystym antagonistą, oddziaływującym na wszystkie rodzaje receptorów opioidowych.

Działanie farmakodynamiczne

Ze względu na wyraźny metabolizm pierwszego przejścia, dostępność biologiczna naloksonu po podaniu doustnym wynosi < 3%, dlatego jest mało prawdopodobne istotne klinicznie oddziaływanie ogólnoustrojowe. Ze względu na miejscowy antagonizm konkurencyjny naloksonu w jelitach względem działania oksykodonu, w którym uczestniczą receptory opioidowe, nalokson powoduje osłabienie zaburzeń czynności jelit, które są typowe dla leczenia opioidami.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W 12 tygodniowym badaniu z podwójnie ślepą próbą z grupami równoległymi u 322 pacjentów z zaparciem wywołanym opioidami, leczonych połączeniem oksykodon-nalokson wystąpiło średnio jedno dodatkowe spontaniczne wypróżnienie (bez zastosowania leków rozwalniających) w ostatnim tygodniu badania w porównaniu do pacjentów przyjmujących podobne dawki oksykodonu w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu ($p < 0,0001$). Zużycie środków rozwalniających w pierwszych 4 tygodniach było znacząco niższe w grupie pacjentów stosujących oksykodon-nalokson w porównaniu do grupy stosującej monoterapię oksykodonem (odpowiednio 31% wobec 55% , $p < 0,0001$). Podobne wyniki uzyskano w badaniu z udziałem 265 pacjentów z bólem nienowotworowym zestawiając dawkę dobową połączenia

oksykodonu chlorowodorek-naloksonu chlorowodorek od 60 mg /30 mg do 80 mg /40 mg z takimi samymi dawkami oksykodonu chlorowodoru w monoterapii.

W zakresie wpływu na układ hormonalny – patrz punkt 4.4.

Badania przedkliniczne wykazują różne działania naturalnych opioidów na elementy układu immunologicznego. Nie jest znane znaczenie kliniczne tych odkryć. Nie wiadomo, czy oksykodon, półsyntetyczny opioid, działa podobnie do naturalnych opioidów na układ immunologiczny.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Oksykodonu chlorowodorek:

Wełnianie

Biodostępność całkowita oksykodonu po podaniu doustnym wynosi do 87%.

Dystrybucja

Po wchłonięciu oksykodon jest rozprowadzany równomiernie po całym organizmie. Około 45% wiąże się z białkami osocza.

Oksykodon przenika także przez łożysko i może być wykrywany w mleku ludzkim.

Biotransformacja

Oksykodon jest metabolizowany w jelicie i wątrobie do noroksykodonu i oksymorfonu oraz różnych koniugatów glukuronidu. Noroksykodon, oksymorfon i noroksymorfon wytwarzane są przy udziale systemu enzymów zależnych od cytochromu P450. Chinidyna zmniejsza produkcję oksymorfonu u ludzi bez istotnego wpływu na farmakodynamikę oksykodonu. Udział metabolitów w całkowitym wpływie na farmakodynamikę jest nieznaczny.

Eliminacja

Oksykodon i jego metabolity są wydalane zarówno z moczem, jak i z kałem.

Naloksonu chlorowodorek:

Wełnianie

Po podaniu doustnym nalokson ma bardzo małą dostępność ogólnoustrojową poniżej 3%.

Dystrybucja

Nalokson przenika przez łożysko. Nie wiadomo, czy nalokson przenika również do mleka ludzkiego.

Biotransformacja i eliminacja

Po podaniu pozajelitowym okres półtrwania w osoczu wynosi około jedną godzinę. Długość działania zależy od dawki i drogi podania; dawki podane domięśniowo przynoszą dłuższe działanie niż dawki podawane dożylnie. Jest metabolizowany w wątrobie i wydalany z moczem. Głównymi metabolitami są glukuronid naloksonu, 6β-naloksol oraz jego glukuronid.

Połączenie oksykodonu chlorowodoru/naloksonu chlorowodoru (Targin)

Zależności farmakokinetyczno- farmakodynamiczne

Charakterystyka farmakokinetyczna oksykodonu pochodzącego z produktu Targin jest równoważna z charakterystyką tabletek o przedłużonym uwalnianiu zawierających oksykodonu chlorowodorek podawanych łącznie z tabletkami o przedłużonym uwalnianiu zawierającymi naloksonu chlorowodorek.

Dopuszcza się łączne stosowanie różnych dawek, uwzględniając zapotrzebowanie pacjenta na leki przeciwbólowe i tolerancję pojedynczych dawek. Jeżeli dawki produktu są stosowane wymienne, należy mieć na uwadze, że dla dawki 2,5 mg+1,25 mg skorygowana wartość C_{max} jest nieco wyższa (o 27,6%) niż dla dawki 40 mg+20 mg. Skorygowana wartość C_{max} dla dawek 15 mg+ 7,5 mg i 30 mg+15 mg

wynosi odpowiednio 18,6% i 18,7% i w porównaniu do pozostałych dawek jest wyższa niż wartość referencyjna.

Po podaniu doustnym maksymalnej dawki produktu Targin osobom zdrowym stężenie naloksonu w osoczu jest tak małe, że analiza farmakokinetyczna jest niewykonalna. Można jednak przeprowadzić analizę farmakokinetyczną nalokson-3-glukuronidu jako znacznika zastępczego, ponieważ jego stężenie w osoczu jest wystarczające do wykonania pomiarów.

Ogólnie, po śniadaniu z wysoką zawartością tłuszczów, biodostępność i maksymalne stężenie oksykodonu w osoczu (C_{max}) były większe średnio o 16% i 30%, odpowiednio, w porównaniu do podania leku na czczo. Stwierdzono, że nie ma to znaczenia klinicznego, dlatego produkt Targin może być przyjmowany z pokarmem lub bez (patrz punkt 4.2).

Badania *in vitro* metabolizmu preparatu wykazały, że występowanie istotnych klinicznie interakcji produktu Targin jest mało prawdopodobne.

Pacjenci w podeszłym wieku

Oksykodon:

Wartość AUC_{τ} oksykodonu wzrosła średnio do 118% (90% C.I.: 103, 135) u osób w podeszłym wieku w porównaniu z młodymi ochotnikami. Dla C_{max} oksykodonu średnie zwiększenie wynosiło 114% (90% C.I.: 102, 127). Dla C_{min} oksykodonu średnie zwiększenie wynosiło 128% (90% C.I.: 107, 152).

Nalokson

Wartość AUC_{τ} naloksonu wzrosła średnio do 182% (90% C.I.: 123, 270) u osób w podeszłym wieku w porównaniu z młodymi ochotnikami. Dla C_{max} naloksonu średnie zwiększenie wynosiło 173% (90% C.I.: 107, 280). Dla C_{min} naloksonu średnie zwiększenie wynosiło 317% (90% C.I.: 142, 708).

Naloksonu-3-glukuronid:

Wartość AUC_{τ} naloksonu-3-glukuronidu wzrosła średnio do 128% (90% C.I.: 113, 147) u osób w podeszłym wieku w porównaniu z młodymi ochotnikami. Dla C_{max} naloksonu-3-glukuronidu średnie zwiększenie wynosiło 127% (90% C.I.: 112, 144). Dla C_{min} naloksonu-3-glukuronidu średnie zwiększenie wynosiło 125% (90% C.I.: 105, 148).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Oksykodon:

Wartość AUC_{INF} oksykodonu zwiększyła się średnio do 143% (90% C.I.: 111, 184), 319% (90% C.I.: 248, 411) i 310% (90% C.I.: 241, 398), odpowiednio u pacjentów z lekką, umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby, w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Dla C_{max} oksykodonu średnie zwiększenie wynosiło 120% (90% C.I.: 99, 144), 201% (90% C.I.: 166, 242) i 191% (90% C.I.: 158, 231), odpowiednio u pacjentów z lekką, umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby, w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Wartość $t_{1/2Z}$ oksykodonu zwiększyła się średnio do 108% (90% C.I.: 70, 146), 176% (90% C.I.: 138, 215) i 183% (90% C.I.: 145, 221) odpowiednio u pacjentów z lekką, umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby, w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami.

Nalokson:

Wartość AUC_{τ} naloksonu zwiększyła się średnio do 411% (90% C.I.: 152, 1112), 11518% (90% C.I.: 4259, 31149) i 10666% (90% C.I.: 3944, 28847), odpowiednio u pacjentów z lekką, umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby, w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Dla C_{max} naloksonu średnie zwiększenie wynosiło 193% (90% C.I.: 115, 324), 5292% (90% C.I.: 3148, 8896) i 5252% (90% C.I.: 3124, 8830), odpowiednio u pacjentów z lekką, umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby, w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Z powodu niewystarczającej ilości dostępnych danych $t_{1/2Z}$ i odpowiadający wskaźnik AUC_{INF} naloksonu nie były obliczane. Biodostępność porównawcza dla naloksonu została więc oparta na wartościach AUC_{τ} .

Naloksonu-3-glukuronid:

Wartość AUC_{INF} naloksonu-3-glukuronidu zwiększyła się średnio do 157% (90% C.I.: 89, 279), 128% (90% C.I.: 72, 227) i 125% (90% C.I.: 71, 222), odpowiednio u pacjentów z lekką, umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby, w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Dla C_{max} naloksonu-3-glukuronidu średnie zwiększenie wynosiło 141% (90% C.I.: 100, 197), 118% (90% C.I.: 84, 166) odpowiednio u pacjentów z lekką i umiarkowaną niewydolnością wątroby, natomiast u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby zaobserwowano zmniejszenie do 98% (90% C.I.: 70, 137), w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Wartość $t_{1/2Z}$ naloksonu-3-glukuronidu zwiększyła się średnio do 117% (90% C.I.: 72, 161), oraz zmniejszyła się do 77% (90% C.I.: 32, 121) i 94% (90% C.I.: 49, 139), odpowiednio u pacjentów z lekką, umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby, w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Oksykodon:

Wartość AUC_{INF} oksykodonu zwiększyła się średnio do 153% (90% C.: 130, 182), 166% (90% C.I.: 140, 196) i 224% (90% C.I.: 190, 266), odpowiednio u pacjentów z lekką, umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek, w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Wartość C_{max} oksykodonu zwiększyła się średnio do 110% (90% C.I.: 94, 129), 135% (90% C.I.: 115, 159) i 167% (90% C.I.: 142, 196), odpowiednio u pacjentów z lekką, umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek, w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Dla $t_{1/2Z}$ oksykodonu zwiększenie wynosiło średnio 149%, 123% i 142%, odpowiednio u pacjentów z lekką, umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek, w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami.

Nalokson:

Wartość AUC_t naloksonu zwiększyła się średnio do 2850% (90% C.I.: 369, 22042), 3910% (90% C.I.: 506, 30243) i 7612% (90% C.I.: 984, 58871), odpowiednio u pacjentów z lekką, umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek, w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Dla C_{max} naloksonu średnie zwiększenie wynosiło 1076% (90% C.I.: 154, 7502), 858% (90% C.I.: 123, 5981) i 1675% (90% C.I.: 240, 11676), odpowiednio u pacjentów z lekką, umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek, w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Z powodu niewystarczającej ilości dostępnych danych $t_{1/2Z}$ i odpowiadający wskaźnik AUC_{INF} naloksonu nie były obliczane. Biodostępność porównawcza dla naloksonu została więc oparta na wartościach AUC_t .

Na wskaźniki mogła wpływać niemożność pełnego scharakteryzowania profili osoczowych naloksonu u zdrowych osób.

Naloksonu-3-glukuronid:

Wartość AUC_{INF} naloksonu-3-glukuronidu zwiększyła się średnio do 220% (90% C.I.: 148, 327), 370% (90% C.I.: 249, 550) o 525% (90% C.I.: 354, 781), odpowiednio u pacjentów z lekką, umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek, w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Dla C_{max} naloksonu-3-glukuronidu średnie zwiększenie wynosiło 148% (90% C.I.: 110, 197), 202% (90% C.I.: 151, 271) i 239% (90% C.I.: 179, 320) odpowiednio u pacjentów z lekką, umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek, w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Dla $t_{1/2Z}$ naloksonu-3-glukuronidu, średnio nie było istotnej zmiany pomiędzy osobami z niewydolnością nerek a osobami zdrowymi.

Nadużywanie

Aby uniknąć zaburzenia właściwości przedłużonego uwalniania substancji czynnych, tabletek produktu Targin nie należy łamać, żuć ani kruszyć, ponieważ prowadzi to do szybkiego uwalniania substancji czynnych. Dodatkowo, nalokson wykazuje małą szybkość eliminacji po podaniu donosowym. Wymienione właściwości oznaczają, że nadużycie produktu Targin nie wywoła zamierzonych skutków. U szczurów uzależnionych od oksykodonu dożylnie podawanie oksykodonu chlorowodoru/naloksonu chlorowodoru w stosunku 2:1 spowodowało wystąpienie objawów z odstawienia.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dla połączenia oksykodonu i naloksonu brak danych z badań nad toksycznym wpływem na rozrodczość.

Badania nad oksykodonom jako indywidualnym związkiem nie wykazały, by wpływał on niekorzystnie na płodność i wczesny rozwój zarodkowy samców i samic szczurów w dawkach do 8 mg/kg masy ciała i nie indukował wad rozwojowych u szczurów w dawkach do 8 mg/kg mc. i u królików w dawkach do 125 mg/kg mc. Jednakże, kiedy dokonywano indywidualnej oceny poszczególnych płodów króliczych dla celów statystycznych zaobserwowano zależną od dawki różnicę w rozwoju (zwiększona częstość występowania 27-go kręgu podkrzyżowego, dodatkowej pary żeber). Statystyczna ocena pełnego miotu wykazała tylko większą częstość występowania 27-go kręgu podkrzyżowego i jedynie w grupie otrzymującej dawkę 125 mg/kg mc. czyli dawkę powodującą farmakologicznie wysoce toksyczny wpływ na ciężarne zwierzęta. W badaniu nad rozwojem przed- i pourodzeniowym u szczurów stwierdzono mniejszą masę ciała u pokolenia F1 przy dawce 6 mg/kg/dobę w porównaniu z grupą kontrolną, w której nastąpiło zmniejszenie masy ciała ciężarnych samic oraz ilość przyjmowanego przez nie pokarmu (NOAEL 2 mg/kg mc.). Nie odnotowano wpływu na parametry fizyczne, odruchowe i czuciowe rozwoju ani na zachowanie i wskaźniki rozrodczości. Standardowe badania nad toksycznym wpływem na funkcje rozrodcze po doustnym podaniu naloksonu w dużych dawkach nie wykazały wpływu teratogenego ani toksycznego na zarodek ani płód, nie zakłóciły również rozwoju przed- i pourodzeniowego. Nalokson w dużych dawkach (800 mg/kg/dobę) powodował zwiększoną śmiertelność noworodków szczurzych w okresie wczesno-pourodzeniowym, odnosiło się to jednak do dawek, przy których stwierdzono wysoce toksyczny wpływ na ciężarne samice (np. zmniejszenie masy ciała, drgawki). Jednakże u noworodków szczurzych, które przeżyły nie zaobserwowano nieprawidłowości w rozwoju lub zachowaniu.

Nie przeprowadzono długoterminowych badań nad rakotwórczością połączenia oksykodonu i naloksonu oraz oksykodonu jako oddzielnego związku. Dla naloksonu przeprowadzono 24-miesięczne badanie rakotwórczości u szczurów po podaniu doustnym naloksonu w dawkach 100 mg/kg/dobę. Wyniki wskazują, że w tych warunkach nalokson nie ma działania rakotwórczego.

Oksykodon i nalokson, podawane osobno, wykazują w badaniach *in vitro* potencjał klastogeny. Podobnego działania nie obserwowano jednak w warunkach *in vivo*, nawet w dawkach toksycznych. Wyniki wskazują, że ryzyko mutagenności produktu Targin u ludzi w dawkach leczniczych jest uważane za mało prawdopodobne i może nie być brane pod uwagę.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Targin, 2,5 mg + 1,25 mg

Rdzeń tabletki:

Hydroksypropyloceluloza

Etyloceluloza

Alkohol stearylowy

Laktoza jednowodna

Talk

Magnezu stearynian

Targin, 15 mg + 7,5 mg

Rdzeń tabletki:

Hydroksypropyloceluloza

Etyloceluloza

Alkohol stearylowy

Laktoza jednowodna

Talk

Magnezu stearynian

Otoczka

Opadry II Yellow 85F220026:

Alkohol poliwinylowy częściowo hydrolizowany

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 3350

Talk

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Otoczka

Opadry II Grey 85F275005:

Alkohol poliwinylowy częściowo hydrolizowany

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 3350

Talk

Żelaza tlenek czarny (E 172)

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Targin, 30 mg + 15 mg

Rdzeń tabletki:

Powidon K30

Etyloceluloza

Alkohol stearylowy

Laktoza jednowodna

Talk

Magnezu stearynian

Otoczka

Opadry II Brown 85F265010:

Alkohol poliwinylowy częściowo hydrolizowany

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 3350

Talk

Żelaza tlenek czarny (E 172)

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Żelaza tlenek żółty (E 172)

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

3 lata

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Zabezpieczony przed dziećmi blister z folii PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 10, 14, 20, 28, 30 ,50 ,56, 60, 98 oraz 100 tabletek

Opakowanie szpitalne 100 (10 x 10) tabletek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Mundipharma A/S

Frydenlundsvej 30

2950 Vedbæk

Dania

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Targin, 2,5 mg + 1,25 mg: 21681

Targin, 15 mg + 7,5 mg: 21682

Targin, 30 mg + 15 mg: 21683

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06 lutego 2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

07.06.2018