

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

Targin, 10 mg + 5 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Targin, 20 mg + 10 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Targin, 40 mg + 20 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Jedna tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 5 mg oksykodonu chlorowodorku (*Oxycodoni hydrochloridum*), co odpowiada 4,5 mg oksykodonu i 2,5 mg naloksonu chlorowodorku jako 2,73 mg naloksonu chlorowodorku dwuwodnego, co odpowiada 2,25 mg naloksonu.

Targin, 10 mg + 5 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Jedna tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 10 mg oksykodonu chlorowodorku, co odpowiada 9 mg oksykodonu i 5 mg naloksonu chlorowodorku jako 5,45 mg naloksonu chlorowodorku dwuwodnego, co odpowiada 4,5 mg naloksonu.

Targin, 20 mg + 10 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Jedna tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 20 mg oksykodonu chlorowodorku, co odpowiada 18 mg oksykodonu i 10 mg naloksonu chlorowodorku jako 10,9 mg naloksonu chlorowodorku dwuwodnego, co odpowiada 9 mg naloksonu.

Targin, 40 mg + 20 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Jedna tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 40 mg oksykodonu chlorowodorku, co odpowiada 36 mg oksykodonu i 20 mg naloksonu chlorowodorku jako 21,8 mg naloksonu chlorowodorku dwuwodnego, co odpowiada 18 mg naloksonu.

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: Jedna tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 68,2 mg laktozy bezwodnej.

Targin, 10 mg + 5 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: Jedna tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 61,0 mg laktozy bezwodnej.

Targin, 20 mg + 10 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: Jedna tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 51,8 mg laktozy bezwodnej.

Targin, 40 mg + 20 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: Jedna tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 103,6mg laktozy bezwodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Targin, 5 mg + 2,5 mg

Niebieskie podłużne tabletki powlekane o nominalnej długości 9,5 mm oznaczone "OXN" po jednej stronie i "5" po drugiej stronie.

Targin, 10 mg + 5 mg

Białe podłużne tabletki powlekane o nominalnej długości 9,5 mm oznaczone "OXN" po jednej stronie i "10" po drugiej stronie.

Targin, 20 mg + 10 mg

Różowe podłużne tabletki powlekane o nominalnej długości 9,5 mm oznaczone "OXN" po jednej stronie i "20" po drugiej stronie.

Targin, 40 mg + 20 mg

Żółte podłużne tabletki powlekane o nominalnej długości 14mm oznaczone "OXN" po jednej stronie i "40" po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

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

Leczenie objawowe drugiego rzutu pacjentów z idiopatycznym zespołem niespokojnych nóg o nasileniu od ciężkiego do bardzo ciężkiego po wykazaniu nieskuteczności leczenia dopaminergicznego.

Obecność antagonisty receptora opioidowego - naloksonu - przeciwdziała występowaniu zapań wywołanych przez opioidy poprzez hamowanie oddziaływania oksykodonu na receptory opioidowe zlokalizowane w ścianie jelita.

Targin jest wskazany do stosowania u dorosłych.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Leczenie przeciwbólowe

Skuteczność działania przeciwbólowego produktu Targin jest równoważna działaniu produktów leczniczych 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 tabletek:

Dorośli

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

Dostępne są małe dawki 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, w zależności od ich wcześniejszych doświadczeń w stosowaniu leków opioidowych.

Maksymalna dawka dobową leku (przyjmowana w tabletkach) to 160 mg oksykodonu chlorowodorku + 80 mg naloksonu chlorowodorku. Maksymalna dawka dobową jest przeznaczona dla pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali ustaloną dawkę dobową 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 należy rozważyć jednoczesne, dodatkowe podanie oksykodonu chlorowodoru w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu w takich samych odstępach pomiędzy dawkami, przy czym należy pamiętać, że maksymalna dawka dobową oksykodonu chlorowodoru podawanego w postaci tabletek 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 uwalnianiu regularnie według schematu dawkowania może zająć konieczność zastosowania leku przeciwbólowego o natychmiastowym uwalnianiu, jako leku pomocniczego w przypadku bólu przebijającego. Targin to produkt 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 chlorowodoru. Konieczność zastosowania ponad dwóch dawek leku pomocniczego na dobę zwykle wskazuje na potrzebę dobrania większej dawki. Zwiększania dawki należy dokonywać co 1-2 dni, stopniowo o dawkę 5 mg oksykodonu chlorowodoru + 2,5 mg naloksonu chlorowodoru dwa razy na dobę lub, jeśli to konieczne, o dawkę 10 mg oksykodonu chlorowodoru + 5 mg naloksonu chlorowodoru dwa razy na dobę aż do osiągnięcia stabilnej dawki. Ma to na celu ustalenie indywidualnej dla danego pacjenta dawki podawanej dwa razy na dobę, która zapewni odpowiednie działanie przeciwbólowe i stosowanie możliwie najmniejszej dawki leku pomocniczego przez cały okres, w którym konieczne jest leczenie bólu. Nieco podwyższone (skorelowane z dawką) maksymalne stężenie w osoczu należy wziąć pod uwagę, gdy stosuje się tabletki 2,5 mg/1,25 mg.

Produkt Targin jest przyjmowany w określonej dawce dwa razy na dobę, zgodnie z ustalonym harmonogramem czasowym. U 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 ich wzoru bólu. Na ogół należy wybierać najniższą skuteczną dawkę leku przeciwbólowego.

W leczeniu bólu nienowotworowego wystarczająca jest zwykle dawka dobową 40 mg oksykodonu chlorowodoru + 20 mg naloksonu chlorowodoru, 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.

Leczenie w zespole niespokojnych nóg

Produkt Targin jest wskazany do stosowania u pacjentów z zespołem niespokojnych nóg (ang. *Restless legs syndrome*, RLS), u których objawy RLS, występujące codziennie i obecne w ciągu dnia (≥ 4 dni w tygodniu), utrzymują się od co najmniej 6 miesięcy. Produkt Targin należy stosować po uprzednim niepowodzeniu terapii dopaminergicznej. Niepowodzenie terapii dopaminergicznej definiowane jest jako niewystarczająca początkowa odpowiedź, odpowiedź, która stała się niewystarczająca wraz z upływem czasu, wystąpienie nasilenia choroby lub niemożliwa do zaakceptowania tolerancja pomimo podawania odpowiednich dawek. Uprzednie leczenie powinno obejmować terapię przynajmniej jednym lekiem dopaminergicznym przez ogółem 4 tygodnie; krótszy okres leczenia może być dopuszczalny w przypadku niemożliwej do zaakceptowania tolerancji terapii dopaminergicznej.

Dawkowanie należy dostosować do nasilenia bólu oraz indywidualnej wrażliwości pacjenta.

Leczenie pacjentów z zespołem niespokojnych nóg (RLS) ze zastosowaniem produktu Targin powinno odbywać się pod nadzorem lekarza doświadczonego w stosowaniu terapii RLS.

Jeśli nie zalecono inaczej, produkt Targin powinien być podawany w następujący sposób:

Dorośli

Zazwyczaj stosowana dawka początkowa wynosi 5 mg oksykodonu chlorowodoru +2,5 mg naloksonu chlorowodoru co 12 godzin.

Jeżeli wymagane jest zastosowanie większych dawek, zaleca się stopniowe dostosowanie dawki poprzez zwiększanie jej co tydzień. Średnia dawka dobową w kluczowym badaniu klinicznym wynosiła 20 mg oksykodonu chlorowodoru +10 mg naloksonu chlorowodoru. Niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyść ze stosowania większych dawek dobowych do 60 mg oksykodonu chlorowodoru +30 mg naloksonu chlorowodoru.

Produkt Targin jest przyjmowany w określonej dawce dwa razy na dobę zgodnie z ustalonym harmonogramem czasowym.

U 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 sytuacji poszczególnych pacjentów, korzystne może być dawkowanie asymetryczne, dostosowane do poszczególnych pacjentów. Zawsze należy wybierać najniższą skuteczną dawkę leku przeciwbólowego.

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

Działanie przeciwbólowe i (lub) zespół niespokojnych nóg

Pacjenci w podeszłym wieku

Podobnie jak u młodszych dorosłych, dawka powinna być dostosowana do natężenia bólu lub nasilenia objawów RLS oraz do 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 tabletki pacjentom z łagodną niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.4). Produkt Targin jest przeciwwskazany u pacjentów z niewydolnością wątroby o nasileniu umiarkowanym i ciężkim (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). Znaczenie 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 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 pokarmu. Popijać dużą ilością płynu. Tabletki te należy połykać w całości, nie dzielić, nie żuć ani nie kruszyć (patrz punkt 4.4).

Cele leczenia i jego zakończenie (leczenie przeciwbólowe)

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Targin należy uzgodnić razem z pacjentem strategię leczenia, obejmującą czas trwania i cele leczenia, oraz plan jego zakończenia, zgodnie z wytycznymi leczenia bólu. Podczas leczenia lekarz powinien mieć częsty kontakt z pacjentem w celu oceny konieczności dalszego leczenia, rozważenia zakończenia leczenia i modyfikacji dawkowania w razie konieczności. Gdy pacjent nie potrzebuje już leczenia oksykodonem, zalecane może być stopniowe zmniejszanie dawki, aby zapobiec wystąpieniu objawów odstawienia. W razie braku odpowiedniej kontroli bólu należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia hiperalgezji, tolerancji i progresji choroby zasadniczej (patrz punkt 4.4).

Czas trwania leczenia

Nie należy stosować produktu leczniczego dłużej niż to bezwzględnie konieczne

Zespół niespokojnych nóg

Co najmniej raz na trzy miesiące w czasie trwania terapii lekiem Targin pacjenci powinni być poddawani ocenie klinicznej. Leczenie należy kontynuować tylko wówczas, jeżeli produkt Targin jest skuteczny, a korzyść przeważa występowanie działań niepożądanych i potencjalnych szkód u poszczególnych pacjentów. Po trwającej 1 rok terapii należy rozważyć stopniową redukcję dawki produktu Targin przez okres około 1 tygodnia w celu ustalenia, czy wskazana jest kontynuacja stosowania produktu Targin. W przypadku, gdy leczenie opioidem nie jest dłużej konieczne, zaleca się stopniową redukcję dawki przez okres około 1 tygodnia w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia objawów odstawiennych (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.

Dodatkowo w zespole niespokojnych nóg:

- nadużywanie leków opioidowych w wywiadzie.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować ostrożność podczas podawania tych tabletek u pacjentów:

- z poważnie upośledzoną funkcją oddechową,
- z bezdechem sennym,
- jednocześnie przyjmujących leki hamujące ośrodkowy układ nerwowy (patrz poniżej i punkt 4.5),
- stosujących inhibitory monoaminooksydazy (IMAO, patrz poniżej i punkt 4.5),
- w przypadku tolerancji, uzależnienia fizycznego i wycofania (patrz poniżej),
- w przypadku uzależnienia psychicznego [uzależnienie], nadużywania i nadużywania substancji i/lub alkoholu w wywiadzie (patrz poniżej),
- będących osobami w podeszłym wieku lub niedołącznych,
- z urazem głowy, zmianami wewnątrzczaszkowymi lub zwiększonym ciśnieniem śródczaszkowym,
- obniżonym poziomem świadomości o niewiadomym pochodzeniu,
- z padaczką lub skłonnością do drgawek,
- z niedociśnieniem,
- z nadciśnieniem,
- z zapaleniem trzustki,

- z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby,
- z zaburzeniem czynności nerek,
- z porażenną niedrożnością jelit wywołaną opioidami,
- z obrzękiem śluzowatym,
- z niedoczynnością tarczycy,
- z chorobą Addisona (niewydolność kory nadnerczy),
- z przerostem prostaty,
- z psychozą organiczną,
- z alkoholizmem,
- z majaczeniem alkoholowym,
- z kamicą żółciową,
- z wcześniej istniejącymi chorobami układu krążenia.

Niewydolność oddechowa

Głównym zagrożeniem związanym ze stosowaniem opioidów w nadmiarze jest depresja oddechowa.

Zaburzenia w czasie snu

Opioidy mogą powodować zaburzenia oddychania w czasie snu, w tym centralny bezdech senny (CBS, ang. central sleep apnoea) oraz niedotlenienie podczas snu. Stosowanie opioidów zwiększa ryzyko wystąpienia CBS w stopniu zależnym od dawki. U pacjentów cierpiących na CBS należy rozważyć zmniejszenie całkowitej dawki opioidów.

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

Jednoczesne stosowanie opioidów (w tym oksykodonu chlorowodoru) oraz leków uspokajających, takich jak benzodiazepiny lub leków pochodnych, 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 oksykodonu chlorowodoru jednocześnie z lekami uspokajającymi, należy zastosować najmniejszą skuteczną dawkę, a czas trwania leczenia powinien być możliwie 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).

MAOI

Produkt Targin należy stosować ostrożnie u pacjentów leczonych inhibitorami MAO lub otrzymujących inhibitory MAO w ciągu ostatnich dwóch tygodni.

W leczeniu zespołu niespokojnych nóg z zastosowaniem tych tabletek zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności u pacjentów z bezdechem sennym ze względu na zwiększenie ryzyka wystąpienia depresji oddechowej. Brak danych dotyczących takiego ryzyka z powodu wykluczenia pacjentów z bezdechem sennym z udziału w badaniach klinicznych.

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.

Zaburzenia związane ze stosowaniem opioidów (nadużywanie i uzależnienie)

Podczas wielokrotnego podawania opioidów, takich jak oksykodon, może rozwinąć się tolerancja na produkt i uzależnienie fizyczne i (lub) psychiczne. Wielokrotne stosowanie produktu Targin może prowadzić do wystąpienia zaburzenia związanego ze stosowaniem opioidów (ang. *Opioid Use Disorder*, OUD). Większa dawka i dłuższy czas trwania leczenia opioidami może zwiększać ryzyko

rozwoju OUD. Nadużywanie lub celowe niewłaściwe użycie produktu Targin może spowodować przedawkowanie i (lub) zgon. Ryzyko OUD jest zwiększone u pacjentów, u których w wywiadzie lub w rodzinie (rodzice lub rodzeństwo) stwierdzono zaburzenia związane z używaniem substancji psychoaktywnych (w tym nadużywanie alkoholu), u pacjentów aktualnie używających tytoniu lub u pacjentów z innymi zaburzeniami psychicznymi w wywiadzie (np. ciężkie zaburzenie depresyjne, zaburzenia lękowe i zaburzenia osobowości).

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Targin i podczas leczenia należy uzgodnić z pacjentem jego cele i plan jego zakończenia (patrz punkt 4.2). Ponadto przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia należy informować pacjenta na temat zagrożeń i objawów OUD. Należy zalecić pacjentowi, aby skontaktował się z lekarzem w razie wystąpienia takich objawów.

Konieczna będzie obserwacja, czy u pacjenta nie występują objawy zachowań związanych z poszukiwaniem produktu leczniczego (np. zbyt wczesne zgłaszanie się po nowy zapas leku). Obejmuje to przegląd stosowanych równocześnie opioidów i leków psychoaktywnych (takich jak pochodne benzodiazepiny). U pacjentów z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi OUD należy rozważyć konsultację ze specjalistą ds. uzależnień.

Przerwanie leczenia i zespół odstawienny

Długotrwałe stosowanie produktu Targin może doprowadzić do uzależnienia fizycznego, a po nagłym przerwaniu leczenia może wystąpić zespół odstawienny. W przypadku, gdy leczenie nie jest już konieczne, może być zalecane stopniowe zmniejszanie dawki w celu uniknięcia objawów odstawienia (patrz punkt 4.2).

Produkt Targin nie jest odpowiedni do leczenia objawów odstawienia.

Doświadczenie kliniczne ze stosowaniem produktu Targin w długotrwałym leczeniu pacjentów z zespołem niespokojnych nóg (ang. *Restless legs syndrome*, RLS) powyżej 1 roku jest ograniczone (patrz punkt 4.2).

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

Pacjentów, u których wystąpiła senność i (lub) epizod nagłego napadu snu należy poinformować o konieczności powstrzymywania się od kierowania pojazdami lub obsługi maszyn. Ponadto należy rozważyć zmniejszenie dawki produktu Targin lub zakończenie terapii. W związku z możliwym wystąpieniem efektu addytywnego należy zachować szczególną ostrożność w przypadku pacjentów przyjmujących inne środki o działaniu sedatywnym równocześnie z produktem Targin (patrz punkty 4.5 i 4.7).

Jednoczesne picie alkoholu i stosowanie produktu Targin może nasilać działania niepożądane produktu 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 anestezjologicznej, 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 owe tabletki, 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).

Tabletki zawierają 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, poważnych, potencjalnie śmiertelnych działań niepożądanych.

Pozostałość tabletki może być zauważalna w kale.

Opioidy, takie jak oksykodonu chlorowodorek, 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.

U pacjentów długotrwale stosujących opioidy zamiana na produkt Targin może początkowo wywołać objawy odstawienia lub biegunkę.

W przypadku stosowania wysokich dawek może wystąpić hiperalgezia, która nie zareaguje na dalsze zwiększanie dawki oksykodonu. Może być konieczne zmniejszenie dawki oksykodonu lub zamiana na inny opioid.

Zaburzenia dróg żółciowych

Oksykodon może powodować zwiększenie ciśnienia w drogach żółciowych i skurcz w wyniku działania na zwieracz Oddiego, dlatego należy monitorować pacjentów z chorobami dróg żółciowych pod kątem nasilenia objawów podczas podawania oksykodonu.

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, gabapentynoidy, takie jak pregabalina, leki przeciwłękowe, nasenne oraz uspokajające (w tym benzodiazepiny), leki przeciwdepresyjne, przeciwpsychotyczne, przeciwhistaminowe i przeciwwymiotne.

Produkt Targin należy stosować ostrożnie u pacjentów stosujących inhibitory MAO lub otrzymujących inhibitory MAO w ciągu ostatnich dwóch tygodni.

Jednoczesne stosowanie oksykodonu z lekami serotoninowymi, takimi jak selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. *Selective Serotonin Re-uptake Inhibitor*, *SSRI*) lub inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. *Serotonin Norepinephrine Re-uptake Inhibitor*, *SNRI*) może powodować działanie toksyczne serotoniny. Objawy działania toksycznego serotoniny mogą obejmować zmiany stanu psychicznego (np. pobudzenie, omamy, śpiączkę), brak stabilności układu autonomicznego (np. tachykardia, niestabilne ciśnienie krwi, hipertermia), zaburzenia

nerwowo-mięśniowe (np. hiperrefleksja, brak koordynacji ruchowej, sztywność) i / lub objawy żołądkowo-jelitowe (np. nudności, wymioty, biegunka). Oksykodon należy stosować ze szczególną ostrożnością. Konieczno może być zmniejszenie dawki zmniejszenie dawki oksykodonu u pacjentów stosujących te leki.

Alkohol może wzmacniać działanie farmakodynamiczne produktu 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 produktu 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 może być zmniejszenie dawki produktu leczniczego 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 odpowiedniej kontroli objawów.

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 tych tabletek 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 produktu Targin jest relatywnie niska (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 noworodka. Tabletki 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 tych tabletek. Na czas leczenia tymi tabletkami należy zaprzestać karmienia piersią.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu stosowania oksykodonu i naloksonu na płodność. Nie stwierdzono wpływu leczenia produktem Targin na krycie ani na płodność u szczurów (patrz punkt 5.3).

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Targin może w umiarkowany sposób obniżać zdolność do prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Jest to szczególnie prawdopodobne na początku leczenia, po zwiększeniu dawki lub zmianie godzin przyjmowania leku (rotacji leku) oraz gdy tabletki te 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.

Pacjenci, u których wystąpiła senność i (lub) epizod nagłego napadu snu muszą być poinformowani o konieczności powstrzymania się od kierowania pojazdami mechanicznymi lub angażowania się w działania, w których obniżony poziom koncentracji może narażać ich samych lub inne osoby na ryzyko odniesienia obrażeń lub śmierci (np. w trakcie obsługiwanie maszyn), do czasu ustąpienia objawów senności lub nawracających epizodów nagłego snu (patrz także punkty 4.4 i 4.5).

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 ($\geq 1/10\ 000$ 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.

Działania niepożądane w leczeniu bólu

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często: nadwrażliwość

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: zmniejszenie apetytu do utraty apetytu

Zaburzenia psychiczne

Często: bezsenność

Niezbyt często: nieprawidłowe myślenie, lęk, stan splątania, depresja, zmniejszenie libido, nerwowość, niepokój ruchowy
Rzadko: uzależnienie od leku (patrz punkt 4.4)
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, omdlenia, 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 naczyń

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, centralny bezdech senny (patrz punkt 4.4)

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 z zwracaniem treści żołądkowej lub gazu

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, kolka żółciowa

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: świąd, reakcje skórne, nadmierne pocenie się

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 układu rozrodczego i piersi

Nieznana: zaburzenia erekcji

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: osłabienie, zmęczenie

Niezbyt często: bóle w klatce piersiowej, dreszcze, zespół z odstawienia leku, 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
Nieznane: 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
Nieznana: dysfunkcja w obrębie zwieracza Oddiego

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

Działania niepożądane w zespole niespokojnych nóg

Poniższa lista działań niepożądanych obejmuje zdarzenia niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych produktem Targin w trakcie 12-tygodniowego, randomizowanego, kontrolowanego placebo badania klinicznego, w którym ogółem uczestniczyło 150 pacjentów przyjmujących produkt Targin (dawka dobową od 10 mg + 5 mg do 80 mg + 40 mg odpowiednio oksykodonu chlorowodoru + naloksonu chlorowodoru) oraz 154 chorych w grupie kontrolnej. Działania niepożądane związane ze stosowaniem tych tabletek zgłaszane w czasie trwania leczenia bólu i nieobserwowane w populacji z RLS zostały zakwalifikowane do grupy o nieznanym częstości.

Zaburzenia układu immunologicznego

Nieznana: nadwrażliwość

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: zmniejszenie apetytu do utraty apetytu

Zaburzenia psychiczne

Często: bezsenność, depresja

Niezbyt często: obniżenie libido, epizody nagłego napadu snu

Nieznana: nieprawidłowe myślenie, niepokój, stan splątania, nerwowość, niepokój ruchowy, stan euforii, omamy, koszmary senne, uzależnienie od leku, zachowania agresywne.

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: ból głowy, senność

Często: zawroty głowy, zaburzenia koncentracji uwagi, drżenie, parestezje

Niezbyt często: zaburzenia smaku

Nieznana: drgawki (szczególnie u osób z zaburzeniami drgawkowymi lub predyspozycjami do drgawek), uspokojenie, zaburzenia mowy, omdlenia, letarg

Zaburzenia oka

Często: osłabienie widzenia

Zaburzenia ucha i błędnika

Często: zawroty głowy pochodzenia błędnikowego

Zaburzenia serca

Nieznana: dławica piersiowa w szczególności u pacjentów z chorobą wieńcową w wywiadzie, kołatanie serca, tachykardia

Zaburzenia naczyniowe

Często: uderzenia gorąca, zmniejszenie ciśnienia krwi, zwiększenie ciśnienia krwi

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: duszność
Nieznana: kaszel, wyciek wodnisty z nosa, depresja oddechowa, ziewanie

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: zaparcia, nudności
Często: ból brzucha, suchość w jamie ustnej, wymioty
Niezbyt często: wzdęcia z oddawaniem wiatrów
Nieznana: wzdęcie brzucha, biegunka, niestrawność, odbijanie się ze zwracaniem treści żołądkowej lub gazu, zmiany w uzębieniu

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Często: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (podwyższona aktywność aminotransferazy alaninowej podwyższona aktywność gamma-glutamylotransferazy)
Nieznana: kolka żółciowa

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo często: nadmierne pocenie się
Często: świąd, reakcje skórne

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Nieznana: skurcze mięśni, drgania mięśni, bóle mięśniowe

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Nieznana: parcie na pęcherz, zatrzymanie moczu

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Niezbyt często: zaburzenia erekcji

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: zmęczenie
Często: bóle w klatce piersiowej, dreszcze, pragnienie, ból,
Niezbyt często: zespół z odstawienia leku, obrzęk obwodowy
Nieznana: złe samopoczucie, osłabienie

Badania diagnostyczne

Nieznana: zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała

Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

Niezbyt często: urazy powypadkowe

Uzależnienie od leku

Wielokrotne stosowanie produktu Targin może prowadzić do uzależnienia od leku, nawet przy stosowaniu dawek terapeutycznych. Ryzyko uzależnienia może być różne w zależności od czynników ryzyka, dawkowania i czasu trwania leczenia opioidami u danego pacjenta (patrz punkt 4.4).

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. Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.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 wywołanych przez oksykodon (agonistę receptorów opioidowych) lub nalokson (antagonistę receptorów opioidowych).

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

W związku z przedawkowaniem oksykodonu obserwowano przypadki toksycznej leukoencefalopatii.

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;
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 wiąże się z endogennymi receptorami opioidowymi w ośrodkowym układzie nerwowym. W przeciwieństwie do tego nalokson jest czystym antagonistą, oddziałującym 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 zakresie wpływu na układ hormonalny – patrz punkt 4.4.

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

Leczenie przeciwbólowe

W podwójnie zaślepionym 12-tygodniowym badaniu 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 oksykodonom (odpowiednio 31% vs. 55%, $p < 0,0001$). Podobne wyniki uzyskano w badaniu z udziałem 265 pacjentów z bólem nienowotworowym zestawiając dawkę dobową połączenia oksykodon-nalokson od 60 mg + 30 mg do 80 mg + 40 mg z takimi samymi dawkami oksykodonu chlorowodoru w monoterapii.

Leczenie w zespole niespokojnych nóg

W 12-tygodniowym podwójnie ślepych badaniu skuteczności uczestniczyło 150 pacjentów z nasilonym do bardzo nasilonego idiopatycznym zespołem niespokojnych nóg (IRLS) w momencie randomizacji, którzy otrzymywali oksykodonu chlorowodorek + naloksonu chlorowodorek. Nasilony RLS został zdefiniowany jako wyniki w skali IRLS w zakresie 21-30, a bardzo nasilony IRLS jako wynik w skali IRLS w zakresie 31-40. W porównaniu z grupą kontrolną u pacjentów przyjmujących oksykodonu chlorowodorek + naloksonu chlorowodorek obserwowano klinicznie znaczącą i statystycznie istotną poprawę średnich wartości w skali IRLS w całym okresie badawczym; w 12. tygodniu badania średnia poprawa wyników w skali IRLS o 5,9 punktu w porównaniu do placebo (przy założeniu, że skuteczność u pacjentów, którzy, reprezentując bardzo zachowawcze podejście, przedwcześnie zakończyli udział w badaniu, była zbliżona do tej odnotowanej u badanych z grupy kontrolnej, którzy je ukończyli). Terapia wykazała skuteczność już w pierwszym tygodniu leczenia. Podobne wyniki odnotowano w zakresie redukcji nasilenia objawów RLS (ocenianego w 6-punktowej skali RLS), poprawy jakości życia (ocenianej za pomocą kwestionariusza QoL-RLS), poprawy jakości snu (ocenianej w skali MOS *Sleep*) oraz odsetka pacjentów, u których stwierdzono remisję objawów ocenianych w skali IRLS. W trakcie badania nie odnotowano ani jednego potwierdzonego przypadku nasilenia choroby.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Oksykodonu chlorowodorek:

Wchłanianie

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.

Metabolizm

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 nieznaczący.

Eliminacja

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

Naloksonu chlorowodorek:

Wchłanianie

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.

Metabolizm 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.

Wszystkie dawki produktu Targin można stosować wymienne.

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 średni wzrost wynosił 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 wzrosła 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 łagodną, 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 łagodną, umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby, w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Wartość $t_{1/2Z}$ oksykodonu wzrosła 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 łagodną, umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby, w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami.

Nalokson

Wartość AUC_t naloksonu wzrosła 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 łagodną, 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 łagodną, 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_t .

Naloksonu-3-glukuronid

Wartość AUC_{INF} naloksonu-3-glukuronidu wzrosła 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 łagodną, 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 łagodną i umiarkowaną niewydolnością wątroby, natomiast u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby zaobserwowano spadek do 98% (90% C.I.: 70, 137), w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Wartość $t_{1/2Z}$ naloksonu-3-glukuronidu wzrosła średnio do 117% (90% C.I.: 72, 161), oraz spadła do 77% (90% C.I.: 32, 121) i 94% (90% C.I.: 49, 139), odpowiednio u pacjentów z łagodną, umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby, w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Oksykodon

Wartość AUC_{INF} oksykodonu wzrosła średnio do 153% (90% C.I.: 130, 182), 166% (90% C.I.: 140, 196) i 224% (90% C.I.: 190, 266), odpowiednio u pacjentów z łagodną, umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek, w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Wartość C_{max} oksykodonu wzrosła 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 łagodną, umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek, w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Dla $t_{1/2Z}$ oksykodonu wzrost wynosił średnio 149%, 123% i 142%, odpowiednio u pacjentów z łagodną, umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek, w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami.

Nalokson

Wartość AUC_t naloksonu wzrosła 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 łagodną, 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 łagodną, 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 wzrosła 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 łagodną, 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 łagodną, 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 teratogennego ani toksycznego na zarodek ani płód, nie zakłóciły również rozwoju przed- i pourodzeniowego. Nalokson w wysokich 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 przeprowadzano długoterminowych badań nad rakotwórczością połączenia oksykodonu i naloksonu. Rakotwórczość oceniano w 2-letnim badaniu przeprowadzonym na szczurach szczepu Sprague-Dawley. Oksykodon nie zwiększał częstości występowania nowotworów u samców i samic szczurów po podaniu przy pomocy sondy drogą doustną dawek do 6 mg/kg mc./dobę. Dawki były ograniczone przez związane z opioidami efekty farmakologiczne oksykodonu.

Dla naloksonu przeprowadzono, 24-miesięczne badanie rakotwórczości u szczurów po podaniu doustnym przy dawkach 100 mg/kg/dobę i 6-miesięczne badanie rakotwórczości przeprowadzone na myszach szczepu Tg-rasH2 przy dawkach 200 mg/kg/dobę. Wyniki tych dwóch badań wskazują, że w tych warunkach nalokson nie miał działania rakotwórczego.

Oksykodon i nalokson, podawane osobno, wykazują w badaniach *in vitro* potencjał klastogenny. 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 być wykluczone.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Targin, 5 mg +2,5 mg

Rdzeń tabletki:

Hydroksypropyloceluloza

Etyloceluloza

Alkohol stearylowy

Laktoza jednowodna

Talk

Magnezu stearynian

Targin, 10 mg +5 mg

Rdzeń tabletki:

Powidon K30

Etyloceluloza

Alkohol stearylowy

Laktoza jednowodna

Talk

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki Opadry II Blue 85F30569:

Alkohol poliwinylowy, częściowo zhydrolizowany

Tytanu dwutlenek (E171)

Makrogol 3350

Talk

Błękit brylantowy FCF (E133), lak

Otoczka tabletki Opadry II White 85F18422:

Alkohol poliwinylowy, częściowo zhydrolizowany

Tytanu dwutlenek (E171)

Makrogol 3350

Talk

Targin, 20 mg +10 mg

Rdzeń tabletki:

Powidon K30

Etyloceluloza

Alkohol stearylowy

Laktoza jednowodna

Talk

Magnezu stearynian

Targin, 40 mg +20 mg

Rdzeń tabletki:

Powidon K30

Etyloceluloza

Alkohol stearylowy

Laktoza jednowodna

Talk

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki Opadry II Pink 85F24151:

Alkohol poliwinylowy, częściowo zhydrolizowany

Tytanu dwutlenek (E171)

Makrogol 3350

Talk

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Otoczka tabletki Opadry II Yellow 85F32109:

Alkohol poliwinylowy, częściowo zhydrolizowany

Tytanu dwutlenek (E171)

Makrogol 3350

Talk

Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

Blister z PVC /Aluminium: 3 lata

Butelki HDPE: 2 lata, okres ważności po pierwszym otwarciu: 6 miesięcy

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Targin, 5 mg +2,5 mg

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Targin, 10 mg +5 mg

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Targin, 20 mg +10 mg

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Targin, 40 mg +20 mg

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z PVC/Aluminium w tekturowym pudełku:

5mg+2.5mg; 10mg+5mg; 20mg+10mg

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

Opakowanie szpitalne 100 (10 x 10) tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

40mg+20mg

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

Opakowania zbiorcze zawierające 100 (2 opakowania po 50) tabletek.

Opakowanie szpitalne: 100 (10 x 10) tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

Butelka z HDPE z zamknięciem z PP, zabezpieczającym przed dostępem dzieci, w tekturowym pudełku: 100 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, 5 mg + 2,5 mg: 16109

Targin, 10 mg + 5 mg: 16106

Targin, 20 mg + 10 mg: 16107

Targin, 40 mg + 20 mg: 16108

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29 października 2009 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 5 listopada 2014 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

06/2024