

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Targin 10 mg/5 mg Retardtabletten  
Targin 20 mg/10 mg Retardtabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Targin 10 mg/5 mg Retardtablette enthält 10 mg Oxycodonhydrochlorid, entsprechend 9 mg Oxycodon und 5 mg Naloxonhydrochlorid als 5,45 mg Naloxonhydrochlorid-Dihydrat, entsprechend 4,5 mg Naloxon.

Jede Targin 20 mg/10 mg Retardtablette enthält 20 mg Oxycodonhydrochlorid, entsprechend 18 mg Oxycodon und 10 mg Naloxonhydrochlorid als 10,9 mg Naloxonhydrochlorid-Dihydrat, entsprechend 9 mg Naloxon.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Targin 10 mg/5 mg Retardtablette enthält 64,3 mg Lactose-Monohydrat.

Jede Targin 20 mg/10 mg Retardtablette enthält 54,5 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

*Targin 10 mg/5 mg Retardtabletten*

Weiß, oblonge Tabletten, mit einer Länge von 9,5 mm und einem Filmüberzug, mit der Prägung "OXN" auf einer Seite und "10" auf der anderen Seite.

*Targin 20 mg/10 mg Retardtabletten*

Rosafarbene, oblonge Tabletten, mit einer Länge von 9,5 mm und einem Filmüberzug, mit der Prägung "OXN" auf einer Seite und "20" auf der anderen Seite.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Starke Schmerzen, die nur mit Opioid-Analgetika ausreichend behandelt werden können.

Second-Line-Therapie von Patienten mit schwerem bis sehr schwerem idiopathischen Restless-Legs-Syndrom nach Versagen der dopaminergen Therapie.

Der Opioidantagonist Naloxon wirkt einer opioidinduzierten Obstipation entgegen, indem er die Wirkung des Oxycodons an den Opioidrezeptoren lokal im Darm blockiert.

Targin wird angewendet bei Erwachsenen.

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

### Dosierung

#### Analgesie

Die analgetische Wirksamkeit von Targin Retardtabletten entspricht der von Oxycodonhydrochlorid in Retard-Arzneiform.

Die Dosierung soll an die Schmerzintensität und an die individuelle Empfindlichkeit des Patienten angepasst werden. Für diese Tabletten gelten folgende allgemeine Dosierungsempfehlungen:

#### **Erwachsene**

Die Anfangsdosis für nicht Opioid-gewöhnte Patienten beträgt im Allgemeinen 10 mg/5 mg Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid alle 12 Stunden.

Niedrigere Stärken sind für die Titration auf eine stabile Dosis bei Beginn der Opioidtherapie und zur individuellen Dosisanpassung verfügbar.

Patienten, die bereits Opioide erhalten haben, können unter Berücksichtigung des vorherigen Opioid-Bedarfs eine Therapie mit einer höheren Dosis beginnen.

Die Maximaldosis dieser Tabletten pro Tag beträgt 160 mg Oxycodonhydrochlorid und 80 mg Naloxonhydrochlorid. Die maximale Tagesdosis ist nur für Patienten vorgesehen, die schon zuvor auf eine stabile Dosis eingestellt waren und nun eine höhere Dosis benötigen. Besonderes Augenmerk ist auf Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion und auf Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung zu legen, wenn eine Erhöhung der Dosis angedacht ist. Bei Patienten, die eine höhere Dosierung benötigen, sollte die zur selben Zeit erfolgende zusätzliche Gabe einer geeigneten Dosis eines Oxycodonhydrochlorid-Retardpräparates in Betracht gezogen werden, wobei die Tagesmaximaldosis von 400 mg Oxycodonhydrochlorid zu berücksichtigen ist. Die günstige Wirkung von Naloxonhydrochlorid auf die Darmfunktion kann bei zusätzlicher Gabe von Oxycodonhydrochlorid beeinträchtigt werden. Nach Absetzen der Therapie mit diesen Tabletten mit anschließendem Wechsel auf ein anderes Opioid ist mit einer Verschlechterung der Darmfunktion zu rechnen.

Einige Patienten, die diese Retardtabletten nach einem festen Zeitschema erhalten, benötigen schnellfreisetzende Analgetika als Bedarfsmedikation zur Therapie von Durchbruchschmerzen. Targin Retardtabletten sind Retard-Arzneiformen und daher nicht für die Behandlung von Durchbruchschmerzen vorgesehen. Die Einzeldosis der Bedarfsmedikation soll circa 1/6 der entsprechenden Tagesdosis von Oxycodonhydrochlorid betragen. Wird eine Bedarfsmedikation häufiger als zweimal pro Tag benötigt, ist dies üblicherweise ein Anzeichen, dass eine Dosiserhöhung erforderlich ist. Diese Anpassung sollte alle 1 - 2 Tage in Dosisschritten von zweimal täglich 5 mg/2,5mg oder wenn nötig 2,5 mg/1,25 mg oder 10 mg/5 mg Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid bis zum Erreichen einer stabilen Dosis erfolgen. Das Ziel ist eine patientenspezifische Dosierung, die bei zweimal täglicher Gabe eine adäquate Analgesie mit möglichst wenig Bedarfsmedikation während der Dauer der Schmerztherapie gewährleistet. Geringfügig erhöhte (dosiskorrigierte) Maximalplasmaspiegel sollten bei Verwendung der 2,5 mg/1,25 mg – Tablette berücksichtigt werden.

Die ermittelte Dosis von Targin Retardtabletten wird zweimal täglich nach einem festen Zeitschema eingenommen. Obwohl eine symmetrische Dosierung (gleiche Dosis morgens und abends) nach einem festen Zeitschema (alle 12 Stunden) für die Mehrzahl der Patienten geeignet ist, kann eine asymmetrische Dosierung - in Abhängigkeit von der individuellen Schmerzsituation - für einige Patienten günstig sein. Im Allgemeinen sollte die kleinste analgetisch wirksame Dosis gewählt werden.

Bei der Behandlung von Nicht-Tumorschmerzen sind im Allgemeinen Tagesdosen bis 40 mg/20 mg Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid ausreichend, höhere Dosierungen können erforderlich sein.

Für Dosierungen, die mit diesen beiden Stärken (Targin 10 mg/5 mg Retardtabletten und Targin 20 mg/10 mg Retardtabletten) nicht einstellbar sind, sind weitere Stärken dieses Arzneimittels verfügbar.

### **Restless-Legs-Syndrom (RLS)**

Targin Retardtabletten sind angezeigt bei Patienten, die seit mindestens 6 Monaten unter RLS leiden. RLS-Symptome sollten täglich und tagüber ( $\geq 4$  Tage/ Woche) auftreten. Targin Retardtabletten sollten nach dem Versagen einer dopaminergen Therapie angewendet werden. Das Versagen einer dopaminergen Therapie wird definiert als unzureichende initiale Response, eine Response, die im Laufe Zeit unzureichend geworden ist, als Eintreten einer Augmentation oder unzumutbarer Unverträglichkeit trotz angemessener Dosierung. Eine Vorbehandlung mit mindestens einem dopaminergen Arzneimittel sollte über mindestens 4 Wochen erfolgt sein. Eine kürzere Behandlungsdauer kann im Falle einer unzumutbaren Unverträglichkeit der dopaminergen Behandlung vertretbar sein.

Die Dosierung ist an die Empfindlichkeit des jeweiligen Patienten individuell anzupassen.

Die Behandlung von Patienten mit Restless-Leg-Syndrom mit Targin Retardtabletten sollte von einem mit der Behandlung dieser Erkrankung vertrauten Arzt überwacht werden.

Sofern nicht anders verordnet, sollten Targin Retardtabletten wie folgt verabreicht werden:

#### **Erwachsene**

Die Anfangsdosis beträgt im Allgemeinen 5 mg/2,5 mg Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid alle 12 Stunden.

Ist eine höhere Dosis erforderlich, wird eine wöchentliche Titration empfohlen. Die mittlere Tagesdosis in der Pivotstudie betrug 20 mg/10 mg Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid. Manche Patienten profitieren von einer höheren Tagesdosis von bis zu maximal 60 mg/30 mg Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid.

Die ermittelte Dosis von Targin Retardtabletten wird zweimal täglich nach einem festen Zeitschema eingenommen. Obwohl eine symmetrische Dosierung (gleiche Dosis morgens und abends) nach einem festen Zeitschema (alle 12 Stunden) für die Mehrzahl der Patienten geeignet ist, kann eine asymmetrische Dosierung - in Abhängigkeit von der individuellen Situation - für einige Patienten günstig sein. Im Allgemeinen sollte die kleinste wirksame Dosis gewählt werden.

Für Dosierungen, die mit diesen beiden Stärken (Targin 10 mg/5 mg Retardtabletten und Targin 20 mg/10 mg Retardtabletten) nicht einstellbar sind, sind weitere Stärken dieses Arzneimittels verfügbar.

### **Analgesie/ Restless-Legs-Syndrom**

#### **Ältere Patienten**

Wie bei jüngeren Erwachsenen sollte die Dosierung an die Schmerzintensität oder die RLS-Symptome und an die individuelle Empfindlichkeit des Patienten angepasst werden.

#### **Patienten mit Leberfunktionsstörungen**

In einer klinischen Studie wurde gezeigt, dass die Plasmaspiegel von Oxycodon und Naloxon bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen erhöht waren. Die Konzentrationen von Naloxon waren dabei stärker erhöht als die von Oxycodon (siehe Abschnitt 5.2). Die klinische Relevanz des relativ erhöhten Naloxonplasmaspiegels bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist noch nicht geklärt. Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von diesen Tabletten bei Patienten mit leicht beeinträchtigter Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung sind Targin Retardtabletten kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

### **Patienten mit Nierenfunktionsstörung**

In einer klinischen Studie wurde gezeigt, dass die Plasmaspiegel von Oxycodon und Naloxon bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen erhöht waren (siehe Abschnitt 5.2). Naloxonplasmaspiegel waren dabei stärker erhöht als die von Oxycodon. Die klinische Relevanz der relativ erhöhten Naloxonplasmaspiegel bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist noch nicht geklärt. Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von diesen Tabletten bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.4).

### **Kinder und Jugendliche**

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Targin Retardtabletten bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

### **Art der Anwendung**

Zur oralen Anwendung.

Diese Retardtabletten werden in der ermittelten Dosierung zweimal täglich nach einem festen Zeitschema eingenommen.

Die Retardtabletten können entweder zu den Mahlzeiten oder davon unabhängig mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen werden. –Diese Tabletten müssen im Ganzen eingenommen und dürfen nicht gebrochen, zerkaut oder zerkleinert werden (siehe Abschnitt 4.4).

### Behandlungsziele und Beendigung der Behandlung (Analgesie)

Vor Beginn der Behandlung mit Targin Retardtabletten sollte eine Behandlungsstrategie, wie z.B. die Behandlungsdauer und die Behandlungsziele sowie ein Plan für das Behandlungsende gemeinsam mit dem Patienten und in Übereinstimmung mit den Leitlinien zum Schmerzmanagement vereinbart werden. Während der Behandlung sollte ein häufiger Kontakt zwischen Arzt und Patient stattfinden, um die Notwendigkeit einer fortgesetzten Behandlung zu beurteilen, die Beendigung der Behandlung in Erwägung zu ziehen und die Dosis bei Bedarf anzupassen. Wenn ein Patient die Behandlung mit Oxycodon nicht mehr benötigt, kann es ratsam sein, die Dosis allmählich zu reduzieren, um das Auftreten von Entzugsserscheinungen zu vermeiden. Bei fehlender adäquater Schmerzkontrolle sollte die Möglichkeit einer Hyperalgesie, einer Toleranz und einer Progression der zugrundeliegenden Erkrankung in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

### **Dauer der Anwendung**

Diese Tabletten sollen nicht länger als unbedingt notwendig verabreicht werden.

### **Restless-Legs-Syndrom**

Während der Therapie mit Targin Retardtabletten sollten die Patienten mindestens alle drei Monate klinisch untersucht werden. Die Behandlung sollte nur fortgesetzt werden, wenn Targin Retardtabletten als wirksam erachtet wird und wenn angenommen werden kann, dass der Nutzen die Nebenwirkungen und mögliche Schäden für den Patienten überwiegt. Bevor die RLS Behandlung über ein Jahr hinaus fortgesetzt wird, sollte eine Auswaschphase durch schrittweises Ausschleichen von Targin über einen Zeitraum von ungefähr einer Woche erwogen werden, um zu ermitteln, ob eine Weiterbehandlung mit Targin Retardtabletten angezeigt ist.

Falls der Patient keine Opioid-Therapie mehr benötigt, wird die Beendigung der Behandlung durch ein Ausschleichen des Arzneimittels über etwa eine Woche empfohlen, um das Risiko eines Entzugssyndroms zu verringern (siehe Abschnitt 4.4)

## **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- schwere Atemdepression mit Hypoxie und/oder Hyperkapnie
- schwere chronisch obstruktive Lungenerkrankung

- Cor pulmonale
- schweres Bronchialasthma
- nicht Opioid-bedingter paralytischer Ileus
- mittlere bis schwere Leberfunktionsstörung

Zusätzlich bei Restless-Legs-Syndrom:

- Missbrauch von Opioiden in der Anamnese

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Vorsicht ist geboten bei der Anwendung dieser Tabletten an Patienten mit:

- Stark eingeschränkter Atemfunktion
- Schlafapnoe
- gleichzeitiger Verabreichung von ZNS-Depressiva (siehe unten und Abschnitt 4.5)
- Monoaminoxidase-Hemmern (MAOIs, siehe unten und Abschnitt 4.5)
- Arzneimitteltoleranz, körperliche Abhängigkeit und Entzug (siehe unten)
- Psychische Abhängigkeit (Sucht), Missbrauchsprofil und Vorgeschichte von Substanz- und/oder Alkoholmissbrauch (siehe unten)
- Ältere oder gebrechliche Menschen
- Kopfverletzung, intrakranielle Läsionen oder erhöhter intrakranieller Druck, reduzierter Bewusstseinszustand unklarer Ursache
- Epileptische Erkrankung oder Veranlagung zu Krampfanfällen
- Hypotonie
- Hypertension
- Bauchspeicheldrüsenentzündung
- Leichte hepatische Beeinträchtigung
- Niereninsuffizienz
- Opioid-induzierter paralytischer Ileus
- Myxödem
- Hypothyreose
- Addison-Krankheit (Nebennierenrindeninsuffizienz)
- Prostata-Hypertrophie
- Toxische Psychose
- Alkoholsucht
- Delirium tremens
- Cholelithiasis
- Vorbestehende Herz-Kreislauf-Erkrankungen

#### Respiratorische Depression

Das Hauptrisiko bei Überdosierung ist die Atemdepression.

#### *Schlafbezogene Atemstörungen*

Opioide können schlafbezogene Atemstörungen, einschließlich zentraler Schlafapnoe und schlafbezogener Hypoxämie, verursachen. Die Anwendung von Opioiden geht mit einer dosisabhängigen Erhöhung des Risikos für eine zentrale Schlafapnoe einher. Bei Patienten mit zentraler Schlafapnoe sollte eine Verringerung der Opioidgesamtdosis in Betracht gezogen werden.

#### Risiko bei gleichzeitiger Anwendung von jeglichen sedierenden Arzneimitteln wie zum Beispiel Benzodiazepinen oder ähnlichen Arzneimitteln:

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden einschließlich Oxycodon mit jeglichen Arzneimitteln mit sedierenden Eigenschaften wie z.B. Benzodiazepinen oder ähnlichen Arzneimitteln kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma oder zu einem tödlichen Ausgang führen. Aufgrund dieser Risiken sollten

derartige sedierende Arzneimittel nur dann gleichzeitig verschrieben werden, wenn für den Patienten keine alternativen Behandlungsoptionen angemessen sind.

Sollte entschieden werden Targin Retardtabletten zusammen mit sedierenden Arzneimitteln zu verordnen, müssen die niedrigste wirksame Dosis und die kürzest mögliche Dauer der Behandlung gewählt werden.

Die Patienten sollen engmaschig hinsichtlich Zeichen und Symptomen von Atemdepression und Sedierung beobachtet werden. Diesbezüglich wird sehr empfohlen, bei den Patienten selbst und den diese betreuenden Personen ein Bewusstsein für derartige Symptome zu schaffen (siehe Abschnitt 4.5).

#### Monoaminoxidase-Hemmern (MAOIs)

Targin Retardtabletten müssen mit Vorsicht bei Patienten verabreicht werden, die MAOIs einnehmen oder die innerhalb der letzten zwei Wochen MAOIs erhalten haben.

Bei Patienten mit Restless-Legs-Syndrom, die zusätzlich an einem Schlafapnoesyndrom leiden, ist bei der Behandlung mit diesen Tabletten aufgrund des additiven Risikos einer Atemdepression Vorsicht geboten. Es liegen keine Daten bezüglich dieses Risikos vor, da in der klinischen Studie Patienten mit Schlafapnoesyndrom ausgeschlossen wurden.

Vorsicht ist auch geboten bei der Anwendung dieser Tabletten bei Patienten mit leichter Leber- oder Nierenfunktionsstörung. Sorgsame medizinische Überwachung ist insbesondere bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung notwendig.

Bei Auftreten von Diarrhoe sollte als Ursache die Wirkung von Naloxon in Betracht gezogen werden.

#### Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

Bei wiederholter Anwendung von Opioiden wie Oxycodon können sich eine Toleranz und/oder eine psychische Abhängigkeit entwickeln. Die wiederholte Anwendung von Targin Retardtabletten kann zu einer Opioidgebrauchsstörung führen. Eine höhere Dosis und längere Dauer der Opioidbehandlung kann das Risiko erhöhen, eine Opioidgebrauchsstörung zu entwickeln. Missbrauch oder absichtliche Falschanwendung von Targin Retardtabletten kann Überdosierung und/oder Tod zur Folge haben. Das Risiko für die Entwicklung einer Opioidgebrauchsstörung ist erhöht bei Patienten mit Substanzgebrauchsstörungen (einschließlich Alkoholgebrauchsstörung) in der persönlichen oder familiären (Eltern oder Geschwister) Vorgeschichte, bei Rauchern oder bei Patienten mit anderen psychischen Erkrankungen (z. B. Major Depression, Angststörungen und Persönlichkeitsstörungen) in der Anamnese.

Vor Beginn der Behandlung mit Targin Retardtabletten und während der Behandlung sollten die Behandlungsziele und ein Plan für die Beendigung der Behandlung mit dem Patienten vereinbart werden (siehe Abschnitt 4.2). Vor und während der Behandlung sollte der Patient auch über die Risiken und Anzeichen einer Opioidgebrauchsstörung aufgeklärt werden. Den Patienten sollte geraten werden, sich bei Auftreten dieser Anzeichen mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen.

Die Patienten müssen auf Anzeichen eines Suchtverhaltens (drug-seeking behaviour) überwacht werden (z. B. zu frühes Nachfragen nach Folgerezepten). Hierzu gehört auch die Überprüfung der gleichzeitigen Anwendung von Opioiden und psychoaktiven Arzneimitteln (wie Benzodiazepinen). Bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Opioidgebrauchsstörung sollte die Konsultation eines Suchtspezialisten in Betracht gezogen werden.

#### Therapieende und Entzugssyndrom

Längerfristige Anwendung von Targin Retardtabletten kann zu körperlicher Abhängigkeit führen und bei abruptem Absetzen kann ein Entzugssyndrom auftreten. Wenn die Therapie nicht mehr erforderlich ist, kann ein langsames Ausschleichen zur Vermeidung von Entzugssymptomen angezeigt sein (siehe Abschnitt 4.2).

Targin Retardtabletten sind zur Behandlung von Entzugerscheinungen nicht geeignet.

Es liegen nur begrenzt klinischen Erfahrungen mit Targin Retardtabletten in der Langzeit-Behandlung von RLS über ein Jahr hinausgehend vor (siehe Abschnitt 4.2).

Um den Retard-Effekt der Retardtabletten nicht zu beeinträchtigen, müssen die Retardtabletten im Ganzen eingenommen werden. Sie dürfen nicht zerbrochen, zerkaut oder zerkleinert werden, da dies zu einer schnelleren Wirkstofffreisetzung und Resorption einer möglicherweise letalen Dosis von Oxycodon führt (siehe Abschnitt 4.9).

Patienten, die an Benommenheit und/oder Episoden plötzlichen Einschlafens leiden, dürfen keine Fahrzeuge lenken oder Maschinen bedienen. Eine Dosisreduktion oder eine Beendigung der Therapie kann erwogen werden. Aufgrund möglicher additiver Wirkungen ist Vorsicht geboten, wenn Patienten andere sedierende Arzneimittel in Kombination mit Targin Retardtabletten einnehmen (siehe Abschnitte 4.5 und 4.7).

Bei gleichzeitiger Einnahme von Alkohol und Targin Retardtabletten können vermehrt Nebenwirkungen von Targin Retardtabletten auftreten; die gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden.

Bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wurden keine Studien zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Targin Retardtabletten durchgeführt. Eine Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wird daher nicht empfohlen.

Die Anwendung dieser Tabletten bei Krebspatienten mit Peritonealkarzinose oder beginnender Darmobstruktion im fortgeschrittenen Stadium von Tumorerkrankungen des Verdauungstraktes oder Beckenbereichs wird nicht empfohlen, da zu dieser Patientengruppe keine ausreichenden klinischen Erfahrungen vorliegen.

Die präoperative Verabreichung dieser Tabletten oder Verabreichung innerhalb der ersten 12 - 24 Stunden postoperativ wird nicht empfohlen. Der Zeitpunkt des postoperativen Einsatzes dieser Tabletten ist nach sorgfältiger Nutzen/Risiko-Abwägung im Einzelfall in Abhängigkeit von Art und Umfang des chirurgischen Eingriffs, dem gewählten Anästhesieverfahren, der sonstigen Begleitmedikation sowie dem individuellen Zustand des Patienten festzulegen.

Vor jedem Missbrauch dieser Tabletten durch Drogenabhängige wird dringend gewarnt.

Bei parenteralem, intranasalem oder oralem Missbrauch dieser Tabletten durch Personen, die von Opioid-Agonisten wie Heroin, Morphin oder Methadon abhängig sind, sind wegen des Opioid-Antagonisten Naloxon ausgeprägte Entzugssymptome zu erwarten bzw. können bereits bestehende Entzugssymptome verstärkt werden (siehe Abschnitt 4.9).

Diese Tabletten bestehen aus einer dualen Polymer-Matrix und sind nur für den oralen Gebrauch bestimmt. Bei Missbrauch durch parenterale Verabreichung der Tablettenbestandteile (insbesondere Talkum) können lokale Gewebenekrosen, Lungengranulome und andere ernste, möglicherweise letale Folgen auftreten.

Die leere Tablettenmatrix wird unter Umständen sichtbar mit den Faeces ausgeschieden.

Opioide, wie Oxycodonhydrochlorid, können das Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren- oder Gonaden-System beeinflussen. Sichtbare Veränderungen sind ein Anstieg des Serum-Prolaktins, eine Senkung des Plasma-Kortisols und –Testosterons. Diese Hormonveränderungen können auch klinische Symptome zur Folge haben.

Bei Patienten unter Langzeit-Opioid-Behandlung kann die Umstellung auf Targin Retardtabletten zunächst Entzugserscheinungen oder Durchfall hervorrufen.

Insbesondere bei hohen Dosen kann eine Hyperalgesie auftreten, die auf eine weitere Dosissteigerung von Oxycodon nicht anspricht. Eine Oxycodon-Dosisreduktion oder ein Wechsel des Opioids kann erforderlich sein.

#### Leber- und Gallenerkrankungen

Oxycodon kann Funktionsstörungen und Spasmen des Sphinkter Oddi verursachen, wodurch das Risiko für biliäre Störungen und Pankreatitis steigt. Daher muss Oxycodon/Naloxon bei Patienten mit Pankreatitis und Erkrankungen der Gallenwege mit Vorsicht angewendet werden.

Die Anwendung von Targin Retardtabletten kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von Targin als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

Dieses Arzneimittel enthält Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden und jeglichen sedierend wirkenden Arzneimitteln wie zum Beispiel Benzodiazepinen oder ähnlichen Arzneimitteln kann aufgrund additiver zentraldämpfender Effekte zu einem erhöhten Risiko von Sedierung, Atemdepression, Koma sowie zu einem tödlichen Ausgang führen. Bei gleichzeitiger Gabe sollten Dosis und Behandlungsdauer begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittel, die das Zentralnervensystem dämpfen sind unter anderem (aber nicht ausschließlich): andere Opiode, Gabapentinoide, wie Pregabalin, Anxiolytika, Hypnotika und Sedativa (einschließlich Benzodiazepine), Antidepressiva, Antipsychotika, Antihistaminika und Antiemetika).

Die gleichzeitige Anwendung von Oxycodon und Anticholinergika oder Medikamenten mit anticholinergischer Wirkung (z. B. trizyklische Antidepressiva, Antihistaminika, Antipsychotika, Muskelrelaxantien, Arzneimittel zur Behandlung der Parkinson-Krankheit) kann zu verstärkten anticholinergen Nebenwirkungen führen.

Targin Retardtabletten müssen mit Vorsicht bei Patienten verabreicht werden, die MAOIs einnehmen oder die innerhalb der letzten zwei Wochen MAOIs erhalten haben.

Die gleichzeitige Gabe von Oxycodon und Arzneimitteln mit serotonerger Wirkung, wie z. B. selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI), kann ein Serotonin-Syndrom verursachen.

Die Symptome eines Serotonin-Syndroms können unter anderem Veränderungen des Gemütszustands (z. B. Agitiertheit, Halluzinationen, Koma), autonome Instabilität (z. B. Tachykardie, labiler Blutdruck, Hyperthermie), neuromuskuläre Störungen (z. B. Hyperreflexie, Koordinationsmangel, Rigidität) und/oder den Gastrointestinaltrakt betreffende Symptome (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö) verursachen. Oxycodon soll bei Patienten, die diese Arzneimittel einnehmen, mit Vorsicht angewendet und die Dosierung möglicherweise reduziert werden.

Alkohol kann die pharmakodynamischen Effekte von Targin Retardtabletten verstärken. Die gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Oxycodon und Cumarin-Antikoagulantien sind klinisch relevante Veränderungen der Thromboplastinzeit (International Normalized Ratio/INR bzw. Quick-Wert) in beide Richtungen beobachtet worden.

Oxycodon wird hauptsächlich über das CYP3A4-System und teilweise auch über das CYP2D6-System metabolisiert (siehe Abschnitt 5.2). Die Aktivität dieser Stoffwechselwege kann durch verschiedene

gleichzeitig angewendete Arzneimittel oder Nahrungsbestandteile gehemmt oder induziert werden. Eine Anpassung der Dosis von Targin Retardtabletten kann notwendig sein.

CYP3A4-Hemmer wie Makrolidantibiotika (z.B. Clarithromycin, Erythromycin, Telithromycin), Azolantimykotika (z.B. Ketoconazol, Voriconazol, Itraconazol, Posaconazol), Proteasehemmer (z.B. Ritonavir, Indinavir, Nelfinavir, Saquinavir), Cimetidin und Grapefruitsaft können die Oxycodon-Clearance herabsetzen, was einen Anstieg der Konzentration von Oxycodon im Plasma zur Folge haben kann. Eine Dosisreduktion und anschließende neuerliche Titration können notwendig sein.

CYP3A4-Induktoren wie Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin und Johanniskraut können die Verstoffwechslung von Oxycodon induzieren und eine verstärkte Clearance des Arzneimittels bewirken, was die Oxycodon-Plasmaspiegel herabsetzen kann. Vorsicht ist geboten, und eine weitere Dosistitration kann für die Erreichung einer adäquaten Kontrolle der Symptome erforderlich sein.

Theoretisch können Arzneimittel wie Paroxetin, Fluoxetin und Chinidin, die die CYP2D6-Aktivität hemmen, eine verminderte Oxycodon-Clearance verursachen, was zu einem Anstieg der Oxycodon-Plasmaspiegel führen kann. Die gleichzeitige Anwendung mit CYP2D6-Hemmern hatte einen nicht-signifikanten Einfluss auf die Elimination von Oxycodon, und hatte auch keinen Einfluss auf die pharmakodynamische Wirkung von Oxycodon.

*In-vitro*-Studien zur Metabolisierung zeigten, dass keine klinisch relevanten Wechselwirkungen zwischen Oxycodon und Naloxon zu erwarten sind. Die Wahrscheinlichkeit von klinisch relevanten Wechselwirkungen zwischen Paracetamol, Acetylsalicylsäure oder Naltrexon und der Kombination von Oxycodon und Naloxon in therapeutischen Konzentrationen ist äußerst gering.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### **Schwangerschaft**

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Targin Retardtabletten in der Schwangerschaft oder während der Geburt vor. Daten über eine begrenzte Anzahl von exponierten Schwangeren mit Oxycodon deuten nicht auf ein erhöhtes Risiko von Geburtsschäden hin. Es liegen keine hinreichenden Daten über die Verwendung von Naloxon bei Schwangeren vor. Die systemische Exposition mit Naloxon ist bei Frauen nach der Einnahme dieser Tabletten jedoch relativ gering (siehe Abschnitt 5.2). Sowohl Oxycodon als auch Naloxon passieren die Placenta. Tierstudien für die Kombination von Oxycodon mit Naloxon wurden nicht durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3). Tierstudien mit Oxycodon oder Naloxon als Einzelsubstanzen haben keine teratogene oder embryotoxische Wirkung gezeigt.

Oxycodon kann bei längerfristiger Anwendung während der Schwangerschaft zu Entzugssymptomen beim Neugeborenen führen. Während der Geburt angewendet, kann Oxycodon beim Neugeborenen eine Atemdepression hervorrufen.

Diese Tabletten sollten nur während der Schwangerschaft angewendet werden, wenn der Nutzen das mögliche Risiko für den Fötus oder das Neugeborene überwiegt.

##### **Stillzeit**

Oxycodon tritt in die Muttermilch über. Es wurde ein Milch-Plasma-Konzentrationsverhältnis von 3,4:1 gemessen. Es ist daher möglich, dass beim gestillten Kind Oxycodon-Effekte auftreten. Es ist nicht bekannt, ob Naloxon in die Muttermilch übertritt. Die systemischen Naloxonplasmaspiegel sind jedoch nach Gabe dieser Tabletten sehr niedrig (siehe Abschnitt 5.2).

Ein Risiko für das gestillte Kind kann insbesondere nach wiederholter Einnahme dieser Tabletten durch die stillende Mutter nicht ausgeschlossen werden.

Während einer Behandlung mit Targin Retardtabletten sollte abgestillt werden.

## Fertilität

Es liegen keine ausreichenden Daten der Wirkung von Oxycodon und Naloxon in Bezug auf die Fertilität beim Menschen vor. In Studien an Ratten zeigten sich unter der Behandlung von Targin Retardtabletten keine Auswirkungen auf die Paarung oder Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

## 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Targin hat einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Dies ist insbesondere zu Beginn einer Therapie, nach Dosiserhöhung oder Präparatewechsel sowie beim Zusammenwirken dieser Tabletten mit anderen ZNS-dämpfenden Substanzen zu erwarten. Bei einer stabilen Therapie sind Beschränkungen nicht zwangsläufig erforderlich. Deshalb sollten Patienten mit ihrem behandelnden Arzt besprechen, ob sie Auto fahren oder Maschinen bedienen dürfen.

Patienten, die unter einer Behandlung mit Targin Retardtabletten Benommenheit entwickeln und/oder plötzlich einschlafen, müssen darüber aufgeklärt werden, dass sie kein Auto fahren oder auch keine anderen Aktivitäten (z. B. Bedienen von Maschinen) ausüben dürfen, bevor derartige Anfälle und die Benommenheit nicht abgeklungen sind (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Ansonsten besteht die Gefahr, sie sich selbst oder andere Personen aufgrund der eingeschränkten Aufmerksamkeit schwerwiegend zu verletzen oder tödlichen Risiken auszusetzen.

## 4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )

Häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )

Selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )

Sehr selten ( $< 1/10.000$ )

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

### Nebenwirkungen bei der Schmerzbehandlung

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeitsreaktionen		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Appetitabnahme bis zum Appetitverlust			
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	Denkstörung, Angst, Verwirrheitszustände, Depressionen, verminderte Libido, Nervosität, Unruhe	Arzneimittel-abhängigkeit (siehe Abschnitt 4.4)	euphorische Stimmung, Halluzinationen, Alpträume, Aggression
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel, Kopfschmerz, Somnolenz	Konvulsionen <sup>1</sup> , Aufmerksamkeitsstörungen, Dysgeusie, Sprachstörungen, Synkope, Tremor, Lethargie		Parästhesien, Sedierung
Augenerkrankungen		Sehverschlechterung		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Vertigo			

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Herzerkrankungen		Angina pectoris <sup>2</sup> , Palpitationen	Tachykardie	
Gefäßerkrankungen	Hitzewallungen	Blutdruckabfall, Blutdruckanstieg		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe, Rhinorrhoe, Husten	Gähnen	Atemdepression, Zentrales Schlafapnoe-Syndrom
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Abdominalschmerz, Obstipation, Diarrhoe, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Erbrechen, Übelkeit, Flatulenz	aufgetriebener Bauch	Zahnerkrankungen	Aufstoßen
Leber- und Gallenerkrankungen		Erhöhung leberspezifischer Enzyme, Gallenkolik		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Pruritus, Hautreaktionen, Hyperhidrosis			
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Muskelspasmen, Muskelzucken, Myalgie		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Harndrang		Harnretention
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				erektile Dysfunktion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schwäche (Asthenie), Ermüdung	Brustkorbschmerz, Schüttelfrost, Arzneimittelentzugssyndrom, Unwohlsein, Schmerzen, periphere Ödeme, Durst		
Untersuchungen		Gewichtsabnahme	Gewichtszunahme	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Verletzungen durch Unfälle		

1) Insbesondere bei Personen mit Epilepsie oder Prädisposition zu Krampfanfällen

2) Insbesondere bei Personen mit koronarer Herzerkrankung in der Anamnese

**Für den Wirkstoff Oxycodonhydrochlorid sind die folgenden zusätzlichen Nebenwirkungen bekannt:**

Auf Grund seiner pharmakologischen Eigenschaften kann Oxycodonhydrochlorid Atemdepression, Miosis, Bronchospasmus und Spasmen der glatten Muskulatur hervorrufen sowie den Hustenreflex dämpfen.

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Herpes simplex	
Erkrankungen des Immunsystems				Anaphylaktische Reaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Dehydratation	Appetitsteigerung	

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Psychiatrische Erkrankungen	Stimmungs- und Persönlichkeitsveränderungen, verminderte Aktivität, psychomotorische Hyperaktivität	Agitiertheit, Wahrnehmungsstörungen (z.B.: Derealisation)		
Erkrankungen des Nervensystems		Konzentrationsstörungen, Migräne, , erhöhter Muskeltonus, unwillkürliche Muskelkontraktionen, Hypästhesie, Koordinationsstörungen		Hyperalgesie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Hörstörungen		
Gefäßerkrankungen		Vasodilatation		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dysphonie		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Schluckauf	Dysphagie, Ileus, Mundulzerationen, Stomatitis	Melaena, Zahnfleischbluten	Zahnkaries
Leber- und Gallenerkrankungen				Cholestase, Sphinkter-Oddi-Dysfunktion
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Trockene Haut	Urtikaria	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Dysurie			
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Hypogonadismus		Amenorrhoe
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Ödeme, Arzneimitteltoleranz		Arzneimittel-entzugssyndrom bei Neugeborenen

### Nebenwirkungen bei der Behandlung des Restless-Legs-Syndroms

Der folgende Abschnitt enthält die unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die unter Targin im Rahmen einer 12-wöchigen, randomisierten, placebokontrollierten klinischen Studie mit insgesamt 150 Patienten unter Targin Retardtabletten und 154 Patienten unter Placebo mit einer täglichen Dosis zwischen 10 mg/5 mg und 80 mg/40 mg Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid beobachtet wurden. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen im Zusammenhang mit diesen Tabletten bei Schmerzen, die in der RLS-Studienpopulation nicht beobachtet wurden, erscheinen in der Häufigkeitsgruppe „Nicht bekannt“.

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems				Überempfindlichkeitsreaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Appetitabnahme bis zum Appetitverlust		

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit, Depressionen	verminderte Libido, plötzliches Einschlafen	Denkstörung, Angst, Verwirrheitszustände, Nervosität, Unruhe, euphorische Stimmung, Halluzinationen, Alpträume, Arzneimittelabhängigkeit, Aggression
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz, Somnolenz	Schwindel, Aufmerksamkeitsstörungen, Tremor, Parästhesien	Dysgeusie	Konvulsionen <sup>1</sup> , Sedierung, Sprachstörungen, Synkope, Lethargie
Augenerkrankungen		Sehverschlechterung		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Vertigo		
Herzerkrankungen				Angina pectoris <sup>2</sup> , Palpitationen, Tachykardie
Gefäßerkrankungen		Hitzewallungen, Blutdruckabfall, Blutdruckanstieg		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Dyspnoe	Husten, Rhinorrhoe, Atemdepression, Gähnen
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Obstipation, Übelkeit	Abdominalschmerz, Mundtrockenheit, Erbrechen	Flatulenz	aufgetriebener Bauch, Diarrhoe, Dyspepsie, Aufstoßen, Zahnerkrankungen
Leber- und Gallenerkrankungen		Erhöhung leberspezifischer Enzyme (ALT, Gamma-GT)		Gallenkolik
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hyperhidrosis	Pruritus, Hautreaktionen		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				Muskelspasmen, Muskelzucken, Myalgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				Harndrang, Harnretention
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			erektile Dysfunktion	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ermüdung	Brustkorbschmerz, Schüttelfrost, Durstgefühl, Schmerzen	Arzneimittelentzugssyndrom, periphere Ödeme	Unwohlsein, Schwäche (Asthenie)
Untersuchungen				Gewichtsabnahme, Gewichtszunahme
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			Verletzungen durch Unfälle	

1) Insbesondere bei Personen mit Epilepsie oder Prädisposition zu Krampfanfällen

2) Insbesondere bei Personen mit koronarer Herzerkrankung in der Anamnese

### Arzneimittelabhängigkeit

Die wiederholte Anwendung von Targin Retardtabletten kann, selbst in therapeutischen Dosen, zu einer Arzneimittelabhängigkeit führen. Das Risiko für eine Arzneimittelabhängigkeit kann je nach individuellen Risikofaktoren des Patienten, Dosierung und Dauer der Opioidbehandlung variieren (siehe Abschnitt 4.4).

### **Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
Traisengasse 5  
1200 WIEN  
ÖSTERREICH  
Fax: + 43 (0) 50 555 36207  
Website: <http://www.basg.gv.at/>

## 4.9 Überdosierung

### Symptome einer Überdosierung

Abhängig von der individuellen Anamnese kann sich eine Überdosierung von Targin Retardtabletten durch Symptome äußern, die entweder durch Oxycodon (Opioidrezeptor-Agonist) oder durch Naloxon (Opioidrezeptor-Antagonist) hervorgerufen werden.

Symptome einer Oxycodon-Überdosierung sind Miosis, Atemdepression, Somnolenz bis hin zum Stupor, verminderter Muskeltonus, Bradykardie sowie niedriger Blutdruck. In schwereren Fällen können Koma, ein nicht-kardiogenes Lungenödem und Kreislaufversagen unter Umständen mit letalem Ausgang auftreten.

Toxische Leukenzephalopathie wurde bei Überdosierung von Oxycodon beobachtet.

Symptome einer reinen Überdosierung mit Naloxon sind kaum zu erwarten.

### Therapie einer Überdosierung

Entzugssymptome aufgrund einer Naloxon-Überdosierung sollten unter enger Überwachung symptomatisch behandelt werden.

Bei klinischen Symptomen, die auf eine Oxycodon-Überdosierung hinweisen, ist gegebenenfalls die intravenöse Gabe eines Opiat-Antagonisten (z.B. 0,4 - 2 mg Naloxonhydrochlorid i.v.) angezeigt. Diese Einzeldosis muss je nach klinischem Erfordernis in zwei- bis dreiminütigen Abständen wiederholt werden. Auch die Gabe durch Infusion von 2 mg Naloxonhydrochlorid in 500 ml isotonischer 0,9-%iger Kochsalz- oder 5%-iger Dextroselösung (entsprechend 0,004 mg Naloxon/ml) ist möglich. Dabei soll die Infusionsgeschwindigkeit auf die zuvor verabreichten Bolusdosierungen und die Reaktion des Patienten abgestimmt sein.

Eine Magenspülung kann in Erwägung gezogen werden.

Unterstützende Maßnahmen (künstliche Beatmung, Sauerstoffzufuhr, Gabe von Vasopressoren und Infusionstherapie) sollten, falls erforderlich, in der Behandlung eines begleitend auftretenden Kreislaufschocks angewendet werden. Bei Herzstillstand oder Arrhythmien kann eine Herzdruckmassage oder Defibrillation angezeigt sein. Falls erforderlich, sollte eine assistierende Beatmung sowie Aufrechterhaltung des Wasser- und Elektrolythaushaltes erfolgen.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetika; Opiode; natürliche Opiumalkaloide

ATC Code: N02AA55

#### *Wirkmechanismus*

Oxycodon und Naloxon haben eine Affinität zu Kappa-, M $\mu$ - und Delta-Opioidrezeptoren in Gehirn, Rückenmark und peripheren Organen (z.B. Darm). Oxycodon wirkt an diesen Rezeptoren als Opioid-Agonist und bindet an die endogenen Opioid-Rezeptoren im ZNS. Im Gegensatz dazu ist Naloxon ein reiner Antagonist an allen Opioidrezeptortypen.

#### *Pharmakodynamische Wirkungen*

Auf Grund des ausgeprägten first-pass Metabolismus liegt die Bioverfügbarkeit von Naloxon bei oraler Gabe bei <3 %, so dass kaum eine klinisch relevante systemische Wirkung zu erwarten ist. Infolge des kompetitiven Antagonismus der Opioidrezeptor-vermittelten Wirkung von Oxycodon lokal im Darm reduziert Naloxon das Auftreten der für eine Behandlung mit Opioiden typischen Darmfunktionsstörungen.

#### *Klinische Wirksamkeit und Sicherheit*

Für Wirkungen von Opioiden auf das Hormonsystem, siehe Abschnitt 4.4.

Präklinische Studien zeigen unterschiedliche Wirkungen von natürlichen Opioiden auf das Immunsystem. Die klinische Bedeutung dieser Effekte ist nicht bekannt. Ob Oxycodon, ein halb-synthetisches Opioid, ähnliche Wirkungen auf das Immunsystem wie natürliche Opioide hat, ist unbekannt.

#### Analgesie

In einer 12-wöchigen Doppelblind-Studie mit Parallelgruppen-Design an 322 Patienten mit opioidinduzierter Obstipation hatten die mit Oxycodonhydrochlorid-Naloxonhydrochlorid behandelten Patienten im Vergleich zu denen, die nur Oxycodonhydrochlorid Retardtabletten erhielten, in der letzten Behandlungswoche im Durchschnitt einen zusätzlichen kompletten, spontanen Stuhlgang (ohne Laxantien) ( $p < 0,0001$ ). Der Gebrauch von Laxantien in den ersten 4 Wochen war signifikant niedriger in der Oxycodon-Naloxon Gruppe als in der Oxycodon-Monotherapie-Gruppe (31 % vs. 55 %,  $p < 0,0001$ ). Ähnliche Ergebnisse zeigte eine Studie mit 265 Nicht-Tumorpatienten, die mit Tagesdosierungen von Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid von 60 mg/30 mg bis 80 mg/40 mg im Vergleich zur Oxycodonhydrochlorid-Monotherapie-Gruppe im gleichen Dosisbereich behandelt wurden.

#### Restless-Legs-Syndrom

In einer 12-wöchigen doppelblinden Studie zur Wirksamkeit wurden 150 Patienten mit schwerem bis sehr schwerem idiopathischen Restless-Legs-Syndrom nach Randomisierung mit Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid behandelt. Schwere Syndrome wurden definiert als IRLS Score zwischen 21 und 30, und sehr schwere Syndrome als Score zwischen 31 und 41. Bei den Patienten zeigte sich über die gesamte Behandlungsdauer eine klinisch relevante und statistisch signifikante Verbesserung des mittleren IRLS-Wertes im Vergleich zum Placebo. Der Rückgang des mittleren IRLS-Wertes betrug in Woche 12 im Vergleich zu Placebo 5,9 Punkte (unter Annahme einer vergleichbaren Wirkung bei Patienten, die die Studie abbrachen, wie bei Patienten unter Placebo, die die Studie abschlossen, was einen sehr konservativen Ansatz darstellt). Der Wirkungseintritt erfolgte nachweislich bereits in der ersten Behandlungswoche. Vergleichbare Ergebnisse wurden für die Verbesserung der RLS-Symptomschwere (gemessen anhand der RLS-6-Skala), der Lebensqualität (ermittelt anhand eines QoL-RLS-Fragebogens), der Schlafqualität (gemessen anhand der MoS-Schlafskala) und für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des IRLS-Wertes beobachtet. Bei keinem Patienten kam es während der Studie zu einer bestätigten Augmentation.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### **Oxycodonhydrochlorid**

#### *Resorption*

Oxycodon hat nach oraler Verabreichung eine hohe absolute Bioverfügbarkeit von bis zu 87 %.

#### *Verteilung*

Nach der Aufnahme wird Oxycodon im gesamten Körper verteilt. Etwa 45% ist an Plasmaprotein gebunden. Oxycodon tritt in die Plazenta über und lässt sich in der Muttermilch nachweisen.

#### *Biotransformation*

Oxycodon wird im Darm und in der Leber zu Noroxycodon und Oxymorphon und mehreren Glucuroniden metabolisiert. Noroxycodon, Oxymorphon und Noroxymorphon werden über das Cytochrom P450 System gebildet. Chinidin reduziert die Produktion von Oxymorphon ohne die Pharmakodynamik von Oxycodon im Wesentlichen zu beeinflussen. Der Beitrag der Metaboliten an den gesamten pharmakodynamischen Effekten ist nicht signifikant.

#### *Elimination*

Oxycodon und seine Stoffwechselprodukte werden sowohl mit dem Urin als auch mit dem Stuhl ausgeschieden.

### **Naloxonhydrochlorid**

#### *Resorption*

Bei oraler Anwendung hat Naloxon eine geringe systemische Verfügbarkeit von < 3 %.

#### *Verteilung*

Naloxon tritt in die Plazenta über. Es ist nicht bekannt, ob Naloxon auch in die Muttermilch übergeht.

#### *Biotransformation und Elimination*

Bei parenteraler Gabe beträgt die Halbwertszeit im Plasma ungefähr eine Stunde. Die Dauer der Wirksamkeit ist abhängig von der Dosis und der Anwendungsart. Die intramuskuläre Injektion bewirkt einen längeren Effekt als die intravenöse Applikation. Naloxon wird in der Leber metabolisiert und über den Urin ausgeschieden. Die Hauptmetabolite sind Naloxon-3-glucuronid, 6 $\beta$ -Naloxol und seine Glukuronide.

### **Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid Kombination (Targin Retardtabletten)**

#### *Pharmakokinetische/ pharmakodynamische Zusammenhänge*

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Oxycodon in Targin Retardtabletten sind äquivalent zu Oxycodonhydrochlorid-Retardtabletten bei gleichzeitiger Verabreichung von Naloxonhydrochlorid-Retardtabletten.

Die Austauschbarkeit der Wirkstärken wurde gezeigt.

Die Plasmakonzentrationen von Naloxon sind bei oraler Gabe von Targin Retardtabletten an gesunde Probanden in maximaler Dosierung so gering, dass keine pharmakokinetische Analyse durchführbar ist. Mittels Naloxon-3-glucuronid als Surrogatparameter kann eine pharmakokinetische Analyse erfolgen, da damit messbare Plasmakonzentrationen erreicht werden.

Die maximale Plasmakonzentration ( $C_{max}$ ) und die Bioverfügbarkeit von Oxycodon war bei Einnahme von Targin Retardtabletten nach einem fettreichen Frühstück um etwa 16 - 30 % höher als in nüchternem Zustand. Dies ist nicht klinisch relevant, so dass Targin Retardtabletten entweder während einer Mahlzeit oder unabhängig davon eingenommen werden können (siehe Abschnitt 4.2).

*In-vitro*-Studien zur Metabolisierung haben gezeigt, dass das Auftreten von klinisch relevanten Wechselwirkungen von Targin Retardtabletten mit anderen Substanzen nicht zu erwarten ist.

### *Ältere Patienten*

#### *Oxycodon*

Die Oxycodon AUC $\square$  stieg bei älteren im Vergleich zu jüngeren Probanden auf durchschnittlich 118 % (90 % C.I.: 103, 135) an. Die Oxycodon C $_{\max}$  stieg auf durchschnittlich 114 % (90 % C.I.: 102, 127). Die Oxycodon C $_{\min}$  stieg auf durchschnittlich 128 % (90 % C.I.: 107, 152).

#### *Naloxon*

Die Naloxon AUC $\square$  stieg bei älteren im Vergleich zu jüngeren Probanden auf durchschnittlich 182 % (90 % C.I.: 123, 270) an. Die Naloxon C $_{\max}$  stieg auf durchschnittlich 173 % (90 % C.I.: 107, 280). Die Naloxon C $_{\min}$  stieg auf durchschnittlich 317 % (90 % C.I.: 142, 708).

#### *Naloxon-3-Glucuronid*

Die Naloxon-3-Glucuronid AUC $\square$  stieg bei älteren im Vergleich zu jüngeren Probanden auf durchschnittlich 128 % (90 % C.I.: 113, 147) an. Die Naloxon-3-glucuronid C $_{\max}$  stieg durchschnittlich auf 127 % (90 % C.I.: 112, 144). Die Naloxon-3-glucuronid C $_{\min}$  stieg durchschnittlich auf 125 % (90 % C.I.: 105, 148).

### *Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion*

#### *Oxycodon*

Die Fläche unter der Plasmakurve (AUC $_{\text{inf}}$ ) von Oxycodon nahm bei Patienten mit gering, mittelschwer und schwer eingeschränkter Leberfunktion im Vergleich zu Gesunden auf durchschnittlich 143 % (90 % C.I.: 111, 184), 319 % (90 % C.I.: 248, 411) und 310 % (90 % C.I.: 241, 398) zu. Die C $_{\max}$  von Oxycodon stieg im Vergleich zu Gesunden auf durchschnittlich 120 % (90 % C.I.: 99, 144), 201 % (90 % C.I.: 166, 242) und 191 % (90 % C.I.: 158, 231) bei gering, mittelschwer und schwer eingeschränkter Leberfunktion. Die terminale Halbwertszeit ( $t_{1/2Z}$ ) von Oxycodon nahm im Vergleich zu Gesunden auf durchschnittlich 108 % (90 % C.I.: 70, 146), 176 % (90 % C.I.: 138, 215) und 183 % (90 % C.I.: 145, 221) bei gering, mittelschwer und schwer eingeschränkter Leberfunktion zu.

#### *Naloxon*

Die Fläche unter der Plasmakurve (AUC $\tau$ ) von Naloxon nahm im Vergleich zu Gesunden auf durchschnittlich 411 % (90 % C.I.: 152, 1112), 11518 % (90 % C.I.: 4259, 31149) und 10666 % (90 % C.I.: 3944, 28847) bei gering, mittelschwer und schwer eingeschränkter Leberfunktion zu. Die maximale Konzentration (C $_{\max}$ ) von Naloxon stieg im Vergleich zu Gesunden auf durchschnittlich 193 % (90 % C.I.: 115, 324), 5292 % (90 % C.I.: 3148, 8896) und 5252 % (90 % C.I.: 3124, 8830) bei gering, mittelschwer und schwer eingeschränkter Leberfunktion. Die terminale Halbwertszeit ( $t_{1/2Z}$ ) von Naloxon und die entsprechende AUC $_{\text{inf}}$  konnte auf Grund einer ungenügenden Datenlage nicht errechnet werden. Der Vergleich der Bioverfügbarkeiten für Naloxon beruht daher auf Werten der Fläche unter der Plasmakurve (AUC $\tau$ ).

#### *Naloxon-3-Glucuronid*

Die Fläche unter der Plasmakurve (AUC $_{\text{inf}}$ ) von Naloxon-3-glucuronid nahm im Vergleich zu Gesunden auf durchschnittlich 157 % (90 % C.I.: 89, 279), 128 % (90 % C.I.: 72, 227) und 125 % (90 % C.I.: 71, 222) bei gering, mittelschwer und schwer eingeschränkter Leberfunktion zu. Die C $_{\max}$  von Naloxon-3-glucuronid stieg im Vergleich zu Gesunden durchschnittlich bei gering eingeschränkter Leberfunktion auf 141 % (90 % C.I.: 100, 197), bei mittelschwer eingeschränkter Leberfunktion auf durchschnittlich 118 % (90 % C.I.: 84, 166) und sank bei schwer eingeschränkter Leberfunktion auf durchschnittlich 98 % (90 % C.I.: 70, 137). Die terminale Halbwertszeit ( $t_{1/2Z}$ ) von Naloxon-3-glucuronid nahm im Vergleich zu Gesunden bei gering eingeschränkter Leberfunktion auf durchschnittlich 117 % (90 % C.I.: 72, 161) zu und sank auf durchschnittlich 77 % (90 % C.I.: 32, 121) und 94 % (90 % C.I.: 49, 139) bei mittelschwer und schwer eingeschränkter Leberfunktion.

### *Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion*

#### *Oxycodon*

Die Fläche unter der Plasmakurve ( $AUC_{inf}$ ) von Oxycodon nahm im Vergleich zu Gesunden auf durchschnittlich 153 % (90 % C.I.: 130, 182), 166 % (90 % C.I.: 140, 196) und 224 % (90 % C.I.: 190, 266) bei gering, mittelschwer und schwer eingeschränkter Nierenfunktion zu. Die  $C_{max}$  von Oxycodon stieg im Vergleich zu Gesunden auf durchschnittlich 110 % (90 % C.I.: 94, 129), 135 % (90 % C.I.: 115, 159) und 167 % (90 % C.I.: 142, 196) bei gering, mittelschwer und schwer eingeschränkter Nierenfunktion. Die terminale Halbwertszeit ( $t_{1/2Z}$ ) von Oxycodon nahm im Vergleich zu Gesunden auf durchschnittlich 149 %, 123 % und 142 % bei gering, mittelschwer und schwer eingeschränkter Nierenfunktion zu.

#### *Naloxon*

Die Fläche unter der Plasmakurve ( $AUC_{\tau}$ ) von Naloxon nahm im Vergleich zu Gesunden auf durchschnittlich 2850 % (90 % C.I.: 369, 22042), 3910 % (90 % C.I.: 506, 30243) und 7612 % (90 % C.I.: 984, 58871) bei gering, mittelschwer und schwer eingeschränkter Nierenfunktion zu. Die  $C_{max}$  von Naloxon stieg im Vergleich zu Gesunden auf durchschnittlich 1076 % (90 % C.I.: 154, 7502), 858 % (90 % C.I.: 123, 5981) und 1675 % (90 % C.I.: 240, 11676) bei gering, mittelschwer und schwer eingeschränkter Nierenfunktion. Die terminale Halbwertszeit ( $t_{1/2Z}$ ) von Naloxon und die entsprechende Fläche unter der Plasmakurve ( $AUC_{inf}$ ) konnte auf Grund einer ungenügenden Datenlage nicht errechnet werden. Der Vergleich der Bioverfügbarkeit für Naloxon beruht daher auf Werten der Fläche unter der Plasmakurve ( $AUC_{\tau}$ ). Die Verhältniszahlen könnten dadurch beeinflusst sein, dass die völlige Charakterisierung der Naloxon-Plasmaprofile bei Gesunden nicht möglich war.

#### *Naloxon-3-glucuronid*

Die Fläche unter der Plasmakurve ( $AUC_{inf}$ ) von Naloxon-3-glucuronid nahm im Vergleich zu Gesunden auf durchschnittlich 220 % (90 % C.I.: 148, 327), 370 % (90 % C.I.: 249, 550) und 525 % (90 % C.I.: 354, 781) bei gering, mittelschwer und schwer eingeschränkter Nierenfunktion zu. Die  $C_{max}$  von Naloxon-3-glucuronid stieg im Vergleich zu Gesunden auf durchschnittlich 148 % (90 % C.I.: 110, 197), 202 % (90 % C.I.: 151, 271) und 239 % (90 % C.I.: 179, 320) bei gering, mittelschwer und schwer eingeschränkter Nierenfunktion. Die terminale Halbwertszeit ( $t_{1/2Z}$ ) von Naloxon-3-glucuronid zeigte keine signifikante Änderung bei eingeschränkter Nierenfunktion im Vergleich zu Gesunden.

#### *Missbrauch*

Um den Retardeffekt von Targin Retardtabletten nicht zu zerstören, dürfen die Retardtabletten nicht zerteilt, zerrieben oder zerkaut werden, da dies zu einer schnelleren Wirkstofffreisetzung führt. Darüber hinaus kommt es bei intranasaler Anwendung zu einer langsameren Elimination von Naloxon. Das Zusammenwirken dieser beiden pharmakokinetischen Eigenschaften führt bei einer missbräuchlichen Anwendung von Targin Retardtabletten nicht zu den beabsichtigten missbräuchlichen Effekten. Im Tierexperiment konnte bei Ratten, die von Oxycodon abhängig waren, bei der intravenösen Anwendung von Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid im Verhältnis 2 : 1 Entzugssymptome festgestellt werden.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Es gibt keine reproduktionstoxikologischen Daten zur Kombination von Oxycodon mit Naloxon. Studien mit den Einzelsubstanzen zeigten, dass Oxycodon keine Auswirkung auf die Fertilität und die frühe embryonale Entwicklung in Dosierungen von bis zu 8 mg/kg Körpergewicht bei männlichen und weiblichen Ratten hat und keine Missbildungen in Dosierungen bis zu 8 mg/kg bei Ratten sowie in Dosierungen von bis zu 125 mg/kg Körpergewicht beim Kaninchen induziert. Bei Kaninchen-Föten konnte eine dosisabhängige Zunahme von Entwicklungsstörungen beobachtet werden (Zunahme von 27 Rumpfwirbeln oder zusätzlichen Rippenpaaren). Unter Berücksichtigung des Gesamtwurfes war nur das Auftreten von 27 Rumpfwirbeln in der 125 mg/kg Gruppe erhöht, eine für tragende Muttertiere schwer toxische Dosis. In einer Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung an Ratten war das Körpergewicht

der F1 Generation in der 6 mg/kg/Tag Gruppe niedriger als in der Kontrollgruppe, bei dieser Dosis waren Gewicht und Nahrungseinnahme der Muttertiere reduziert (NOAEL 2 mg/kg Körpergewicht). Es gab weder Wirkungen auf die physischen, reflexologischen und sensorischen Entwicklungsparameter, noch auf die Verhaltens- oder Reproduktionskennzahlen. In Standard-Studien zur Reproduktionstoxizität war Naloxon nach oraler Einnahme auch bei hohen Dosen weder teratogen noch embryo-/fetotoxisch und beeinflusste nicht die peri-/postnatale Entwicklung. Sehr hohe Naloxon-Dosen (800 mg/kg/Tag) bewirkten eine erhöhte Jungtiersterblichkeit unmittelbar nach der Geburt. Diese Dosen hatten eine signifikante Toxizität für die Muttertiere (z.B. Gewichtsverlust, Krämpfe). In überlebenden Jungtieren wurde jedoch keine Auswirkung auf Entwicklung oder Verhalten festgestellt.

Langzeitstudien zur Kanzerogenität einer Kombination von Oxycodon und Naloxon wurden nicht durchgeführt. Die Karzinogenität wurde in einer 2-jährigen Studie mit oraler Verabreichung an Sprague-Dawley-Ratten untersucht. Es wurde keine Oxycodon-erhöhte Inzidenz von Tumoren bei männlichen und weiblichen Ratten bei Dosen bis zu 6 mg/kg/Tag beobachtet. Die Dosierung wurde durch die pharmakologische Opioid-Wirkung von Oxycodon begrenzt. Eine 24-monatige Karzinogenitätsstudie in Ratten mit Naloxon-Dosen bis zu 100 mg/kg/Tag und eine 6-monatige Karzinogenitätsstudie an TgrasH2-Mäusen mit Dosen bis zu 200 mg/kg/Tag wurden durchgeführt. Die Ergebnisse von den zwei Studien zeigen, dass Naloxon unter diesen Studienbedingungen nicht karzinogen war.

Die einzelnen Wirkstoffe Oxycodon und Naloxon zeigten in *In-vitro*-Untersuchungen ein klastogenes Potenzial. Unter *In-vivo*-Bedingungen wurden jedoch entsprechende Befunde selbst bei toxischen Dosen nicht beobachtet. Aufgrund der Ergebnisse sind mutagene Wirkungen von Targin Retardtabletten beim Menschen nach therapeutischer Anwendung hinreichend sicher auszuschließen.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### **Tablettenkern:**

Ethylcellulose  
Stearylalkohol  
Lactose-Monohydrat  
Talkum  
Magnesiumstearat  
Povidon K30

#### **Tablettenüberzug:**

Poly(vinylalkohol), teilweise hydrolysiert  
Titandioxid (E171)  
Macrogol 3350  
Talkum

*Targin 20 mg/10 mg Retardtabletten (rosafarben)*  
Eisenoxid rot (E172)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Blisterpackungen: 3 Jahre

HDPE Flaschen: 2 Jahre  
Haltbarkeit nach dem ersten Öffnen der Flasche: 6 Monate

#### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25 °C lagern.

#### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Blisterpackung aus Polyvinylchlorid (PVC)/Aluminium-Folie  
Packungen zu 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98 oder 100 Tablettentabletten und Klinikpackung mit 100 (10 x 10) Tabletten.

HDPE Flaschen mit einem kindersicheren PP-Verschluss  
Packungsgröße: 100 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen und Behältnisse in den Verkehr gebracht.

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Mundipharma Gesellschaft m.b.H.  
A-1100 Wien

### **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

Targin 10 mg/5 mg Retardtabletten: 1-27955  
Targin 20 mg/10 mg Retardtabletten: 1-27956

### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung 15.01.2009  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung 23.11.2011

### **10. STAND DER INFORMATION**

August 2024

### **VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Suchtgift, Abgabe nur auf Suchtgiftrezept, apothekenpflichtig