

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Targin 60 mg/30 mg Retardtabletten

Targin 80 mg/40 mg Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Targin 60 mg/30 mg

Jede Retardtablette enthält 60 mg Oxycodonhydrochlorid, entsprechend 54 mg Oxycodon und 30 mg Naloxonhydrochlorid als 32,7 mg Naloxonhydrochlorid-Dihydrat, entsprechend 27 mg Naloxon

Targin 80 mg/40 mg

Jede Retardtablette enthält 80 mg Oxycodonhydrochlorid, entsprechend 72 mg Oxycodon und 40 mg Naloxonhydrochlorid als 43,6 mg Naloxonhydrochlorid-Dihydrat, entsprechend 36 mg Naloxon

Targin 60 mg/30 mg

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Retardtablette enthält 77,1 mg Lactose-Monohydrat.

Targin 80 mg/40 mg

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Retardtablette enthält 45,2 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

Targin 60 mg/30 mg

Rote, oblonge Retardtabletten mit einer Länge von 14 mm und einem Filmüberzug, mit der Prägung "OXN" auf einer Seite und "60" auf der anderen Seite.

Targin 80 mg/40 mg

Braune, oblonge Retardtabletten mit einer Länge von 14 mm und einem Filmüberzug, mit der Prägung "OXN" auf einer Seite und "80" auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

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

Targin ist zur Anwendung bei Erwachsenen indiziert.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die analgetische Wirksamkeit von Targin entspricht jener von Oxycodonhydrochlorid in Retard-Arzneiformen.

Die Dosierung ist an die Schmerzintensität und an die individuelle Empfindlichkeit des einzelnen Patienten anzupassen. Sofern nicht anders verschrieben, ist Targin wie folgt anzuwenden:

Erwachsene

Die übliche Anfangsdosis für einen Patienten ohne Vorbehandlung mit Opioiden beträgt 10 mg/5 mg Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid alle 12 Stunden.

Es stehen niedrigere Dosisstärken zur Verfügung, um die Dosistitration am Beginn der Opioidtherapie zu erleichtern und auch zur individuellen Dosisanpassung.

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

Die Maximaldosis pro Tag beträgt 160 mg Oxycodonhydrochlorid und 80 mg Naloxonhydrochlorid. Die maximale Tagesdosis ist für Patienten vorgesehen, die zuvor auf eine stabile tägliche Dosis eingestellt waren und sodann eine höhere Dosis benötigten. Bei Erwägung einer Erhöhung der Dosis ist vor allem bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion und Patienten mit leichter Leberfunktionsbeeinträchtigung Vorsicht geboten. Bei Patienten, die höhere Dosierungen benötigen, ist die in den gleichen Zeitintervallen erfolgende zusätzliche Gabe einer geeigneten Dosis eines Oxycodonhydrochlorid-Retardpräparates in Betracht zu ziehen, 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 sein.

Nach gänzlichem Absetzen der Therapie mit Targin mit anschließendem Wechsel auf ein anderes Opioid ist mit einer Verschlechterung der Darmfunktion zu rechnen.

Einige Patienten, die Targin nach einem regelmäßigen Zeitplan erhalten, benötigen schnellfreisetzende Analgetika als Bedarfsmedikation zur Therapie von Durchbruchschmerzen. Targin ist eine Retard- Arzneiform und daher nicht für die Behandlung von Durchbruchschmerzen vorgesehen. Die Einzeldosis der Bedarfsmedikation zur Behandlung von Durchbruchsschmerzen soll etwa 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 hat alle 1 - 2 Tage in Dosisschritten von 5 mg/2,5 mg zweimal täglich oder, wenn nötig, 2,5 mg/1,25 mg oder 10 mg/5 mg Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid bis zum Erreichen einer stabilen Dosis zu erfolgen. Das Ziel ist eine patientenspezifische Dosierung, die bei 2 x täglicher Gabe eine adäquate Analgesie mit möglichst wenig Bedarfsmedikation während der Dauer der Schmerztherapie gewährleistet. Geringfügig erhöhte (dosiskorrigierte) Maximalplasmaspiegel sind bei Verwendung der 2,5 mg/1,25 mg – Retardtablette zu berücksichtigen.

Die ermittelte Dosis von Targin 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 üblicherweise Tagesdosen bis 40 mg/20 mg Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid ausreichend, höhere Dosierungen können allerdings erforderlich sein.

Für Dosierungen, die mit dieser Dosisstärke nicht praktikabel/einstellbar sind, sind andere Dosisstärken dieses Arzneimittels erhältlich.

Dauer der Anwendung

Targin darf nicht länger als unbedingt notwendig verabreicht werden.

Spezielle Patientenpopulationen

Ältere Patienten

Wie bei jüngeren Erwachsenen ist die Dosierung an die Schmerzintensität und an die individuelle Empfindlichkeit des einzelnen Patienten anzupassen.

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 betroffen als jene von Oxycodon (siehe Abschnitt 5.2). Die klinische Relevanz des relativ erhöhten Naloxonplasmaspiegels bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist bisher noch nicht geklärt. Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Targin bei Patienten mit leicht beeinträchtigter Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung ist Targin 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). Die Konzentrationen von Naloxon waren dabei stärker betroffen als jene von Oxycodon. Die klinische Relevanz der relativ erhöhten Naloxonplasmaspiegel bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist bisher noch nicht geklärt. Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Targin bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Targin wird in der ermittelten Dosierung zweimal täglich nach einem festen Zeitschema eingenommen.

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

Behandlungsziele und Beendigung der Behandlung (Analgésie)

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 Entzugserscheinungen 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).

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
- mittelschwere bis schwere Leberfunktionsstörung

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vorsicht ist geboten bei der Anwendung dieser Tabletten bei 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.

Vorsicht ist auch geboten bei der Anwendung von Targin bei Patienten mit leichter Leber- oder Nierenfunktionsstörung. Eine 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.

Targin ist zur Behandlung von Entzugserscheinungen nicht geeignet.

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

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

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

Es liegen keine klinischen Erfahrungen zur Anwendung bei Krebspatienten in Verbindung mit Peritonealkarzinose oder mit beginnender Darmobstruktion im fortgeschrittenen Stadium von Tumorerkrankungen des Verdauungstraktes oder des Beckenbereichs vor. Eine Anwendung von Targin bei dieser Patientenpopulation wird daher nicht empfohlen.

Eine präoperative Verabreichung von Targin oder eine Verabreichung innerhalb der ersten 12 - 24 Stunden postoperativ wird nicht empfohlen. Der Zeitpunkt des postoperativen Einsatzes von Targin 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 von Targin durch Drogenabhängige wird dringend gewarnt.

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

Targin besteht aus einer dualen Polymer-Matrix und ist nur für den oralen Gebrauch bestimmt. Bei Missbrauch durch parenterale Verabreichung der Retardtablettenbestandteile (insbesondere Talkum) können lokale Gewebenekrosen und Lungengranulome und andere schwerwiegende, möglicherweise letale Nebenwirkungen auftreten.

Die leere Retardtablettenmatrix wird unter Umständen sichtbar im Stuhl 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 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 Opioide, 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 verstärken; eine gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden.

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

Oxycodon wird hauptsächlich über CYP3A4 und teilweise auch über CYP2D6 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 könnte notwendig sein.

CYP3A4-Inhibitoren 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 vermindern, was einen Anstieg der Plasmaspiegel von Oxycodon zur Folge haben kann. Eine Dosisreduktion von Targin und eine 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 zur Erreichung einer adäquaten Schmerzkontrolle 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-Inhibitoren 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 in der Schwangerschaft oder während der Geburt vor. Beschränkte Daten zur Anwendung von Oxycodon während der Schwangerschaft beim Menschen lassen kein erhöhtes Risiko von Geburtsschäden erkennen. Es liegen keine ausreichenden Daten zur Verwendung von Naloxon bei Schwangeren vor. Die systemische Exposition mit Naloxon ist bei Frauen nach der Einnahme von Targin jedoch relativ gering (siehe Abschnitt 5.2). Sowohl Oxycodon als auch Naloxon passieren die Plazenta. Tierstudien für die Kombination von Oxycodon mit Naloxon wurden nicht durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3). Tierstudien mit Oxycodon oder Naloxon als Einzelsubstanzen zeigten keine teratogenen oder embryotoxischen Wirkungen.

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

Targin darf nur dann 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 und Oxycodon-Effekte beim gestillten Kind sind daher vorstellbar. Es ist nicht bekannt, ob Naloxon in die Muttermilch übertritt. Die systemischen Naloxonspiegel sind jedoch nach Gabe von Targin sehr niedrig (siehe Abschnitt 5.2).

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

Während einer Behandlung mit Targin wird empfohlen abzustillen.

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 einer Dosiserhöhung oder bei Präparatewechsel sowie bei gemeinsamer Anwendung von Targin mit anderen ZNS-dämpfenden Substanzen zu erwarten. Bei einer stabilen Therapie sind Einschränkungen nicht zwangsläufig erforderlich. Deshalb müssen Patienten mit ihrem behandelnden Arzt besprechen, ob sie Auto fahren oder Maschinen bedienen dürfen.

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.

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, Ruhelosigkeit	Arzneimittelabhängigkeit (siehe Abschnitt 4.4)	euphorische Stimmung, Halluzinationen, Albträume, Aggression
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel, Kopfschmerz, Somnolenz	Konvulsionen (insbesondere bei Personen mit Epilepsie oder Prädisposition für Krampfanfälle), Aufmerksamkeitsstörungen, Dysgeusie, Sprechstörungen, Synkope, Tremor, Lethargie		Parästhesien, Sedierung,
Augenerkrankungen		Sehbeeinträchtigung		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Vertigo			
Herzerkrankungen		Angina pectoris (insbesondere bei Personen mit koronarer Herzkrankung in der Anamnese), Palpitationen	Tachykardie	
Gefäßerkrankungen	Hitzewallungen	Blutdruckabfall, Blutdruckanstieg		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe, Rhinorrhoe, Husten	Gähnen	Atemdepressionen, 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		

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
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				erektiler Dysfunktion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie, Ermüdung	Brustschmerz, Schüttelfrost, Arzneimittelentzugssyndrom, Unwohlsein, Schmerzen, periphere Ödeme, Durst		
Untersuchungen		Gewichtsabnahme	Gewichtszunahme	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Verletzungen durch Unfälle		

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	
Psychiatrische Erkrankungen	Stimmungs- und Persönlichkeitsveränderungen, verminderte Aktivität, psychomotorische Hyperaktivität	Agitiertheit, Wahrnehmungsstörungen (z.B.: Derealisation)		
Erkrankungen des Nervensystems		Konzentrationsstörungen, Migräne, erhöhter Muskeltonus, unwillkürliche Muskelkontraktionen,		Hyperalgesie

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
		Hypästhesie, Koordinationsstörungen		
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 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		Arzneimittelentzugssy beim Neugeborenen

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 jeweiligen Anamnese eines Patienten kann sich eine Überdosierung von Targin durch Symptome äußern, die entweder durch Oxycodon (Opioidrezeptoragonist) oder durch Naloxon (Opioidrezeptorantagonist) 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 engmaschiger Überwachung symptomatisch behandelt werden.

Bei klinischen Symptomen, die auf eine Oxycodon-Überdosierung hinweisen, ist gegebenenfalls die intravenöse Gabe eines Opioidantagonisten (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 einer Infusion von 2 mg Naloxonhydrochlorid in 500 ml 0,9 % Kochsalz- oder 5 % Dextroselösung (entsprechend 0,004 mg/ml Naloxon) 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 unterstützende Beatmung sowie Aufrechterhaltung des Wasser- und Elektrolythaushaltes erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetika, Opioide, Natürliche Opiumalkaloide

ATC Code: N02AA55

Wirkmechanismus

Oxycodon und Naloxon haben eine Affinität zu Kappa-, M μ - 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

Aufgrund 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

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 vollständigen spontanen Stuhlgang (ohne Laxantien) ($p < 0,0001$). Der Gebrauch von Laxantien in den ersten 4 Wochen war in der Oxycodon-Naloxon-Gruppe signifikant geringer als in der Oxycodon-Monotherapie-Gruppe (31 % vs. 55 %, $p < 0,0001$). Ähnliche Ergebnisse zeigte eine Studie bei 265 Nicht-Tumorpatienten, bei der Tagesdosen von Oxycodonhydrochlorid-Naloxonhydrochlorid von 60 mg/30 mg bis 80 mg/40 mg mit einer Monotherapie mit Oxycodonhydrochlorid im gleichen Dosisbereich verglichen wurden.

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

Präklinische Studien zeigen unterschiedliche Wirkungen von natürlichen Opioiden auf Komponenten des Immunsystems. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist nicht bekannt. Es ist nicht bekannt, ob Oxycodon, ein halb-synthetisches Opioid, ähnliche Wirkungen auf das Immunsystem hat wie natürliche Opioide.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Oxycodonhydrochlorid

Resorption

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

Verteilung

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

Biotransformation

Oxycodon wird im Darm und in der Leber zu Noroxycodon und Oxymorphon und verschiedenen Glucuronidkonjugaten metabolisiert. Noroxycodon, Oxymorphon und Noroxymorphon werden über das Cytochrom P450 System gebildet. Chinidin reduziert die Produktion von Oxymorphon beim Menschen, ohne die Pharmakodynamik von Oxycodon wesentlich zu beeinflussen. Der Beitrag der Metaboliten zur gesamten pharmakodynamischen Wirkung 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 Verabreichungsrouten, wobei eine intramuskuläre Injektion eine längere Wirkung zeigt als die intravenöse Verabreichung. Naloxon wird in der Leber

metabolisiert und über den Urin ausgeschieden. Die Hauptmetabolite sind Naloxonglucuronid, 6 β -Naloxol und seine Glukuronide.

Kombination Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid (Targin)

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

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

Die Austauschbarkeit aller Dosisstärken von Targin konnte gezeigt werden.

Die Plasmakonzentrationen von Naloxon sind bei oraler Gabe von Targin an gesunde Probanden in maximaler Dosierung so gering, dass keine pharmakokinetische Analyse durchführbar ist. Zur Durchführung einer pharmakokinetischen Analyse wird Naloxon-3-Glucuronid als Surrogatmarker eingesetzt, da damit messbare Plasmakonzentrationen erreicht werden.

Die Bioverfügbarkeit und die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) von Oxycodon waren bei Einnahme nach einem fettreichen Frühstück um durchschnittlich 16 % bzw. 30 % höher als bei Einnahme im nüchternen Zustand. Dies wurde als nicht klinisch relevant bewertet, so dass Targin Retardtabletten entweder mit 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 mit Targin unwahrscheinlich ist.

Ältere Patienten

Oxycodon

Die AUC_{τ} von Oxycodon stieg bei älteren im Vergleich zu jüngeren Probanden auf durchschnittlich 118 % (90 % CI: 103, 135) an. Die C_{max} von Oxycodon stieg auf durchschnittlich 114 % (90 % CI: 102, 127). Die C_{min} von Oxycodon stieg auf durchschnittlich 128 % (90 % CI: 107, 152).

Naloxon:

Die AUC_{τ} von Naloxon stieg bei älteren im Vergleich zu jüngeren Probanden auf durchschnittlich 182 % (90 % CI: 123, 270) an. Die C_{max} von Naloxon stieg auf durchschnittlich 173 % (90 % CI: 107, 280). Die C_{min} von Naloxon stieg auf durchschnittlich 317 % (90 % CI: 142, 708).

Naloxon-3-Glucuronid

Die AUC_{τ} von Naloxon-3-Glucuronid stieg bei älteren im Vergleich zu jüngeren Probanden auf durchschnittlich 128 % (90 % CI: 113, 147) an. Die C_{max} von Naloxon-3-Glucuronid stieg durchschnittlich auf 127 % (90 % CI: 112, 144). Die C_{min} von Naloxon-3-Glucuronid stieg durchschnittlich auf 125 % (90 % CI: 105, 148).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Oxycodon

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

Naloxon

Die Fläche unter der Plasmakurve (AUC_t) von Naloxon stieg im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 411 % (90 % CI: 152, 1112), 11518 % (90 % CI: 4259, 31149) und 10666 % (90 % CI: 3944, 28847) bei gering, mittelschwer bzw. schwer eingeschränkter Leberfunktion. Die C_{max} von Naloxon stieg im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 193 % (90 % CI: 115, 324), 5292 % (90 % CI: 3148, 8896) und 5252 % (90 % CI: 3124, 8830) bei gering, mittelschwer bzw. schwer eingeschränkter Leberfunktion. Die terminale Halbwertszeit ($t_{1/2Z}$) von Naloxon und die entsprechende 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_t).

Naloxon-3-Glucuronid

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

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Oxycodon

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

Naloxon

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

Naloxon-3-Glucuronid

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

Missbrauch

Um den Retardeffekt der Retardtabletten nicht zu beeinträchtigen, darf Targin nicht geteilt, gebrochen, 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 nicht zu den beabsichtigten Effekten. In Tierversuchen konnten bei Ratten, die von Oxycodon abhängig waren, bei einer intravenösen Anwendung von Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid im Verhältnis 2:1 Entzugssymptome festgestellt werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es gibt keine Daten aus Studien zur Reproduktionstoxizität für die Kombination von Oxycodon und Naloxon. Studien mit den Einzelsubstanzen zeigten, dass Oxycodon in Dosierungen von bis zu 8 mg/kg Körpergewicht keine Auswirkung auf die Fertilität und die frühe embryonale Entwicklung 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 allerdings bei statistischer Auswertung der einzelnen Föten eine dosisabhängige Zunahme von Entwicklungsstörungen beobachtet werden (erhöhte Inzidenz von 27 Rumpfwirbeln oder zusätzlichen Rippenpaaren). Bei statistischer Auswertung dieser Parameter unter Berücksichtigung des Gesamtwurfes war nur das Auftreten von 27 Rumpfwirbeln in der Gruppe mit 125 mg/kg Gruppe erhöht, einer für tragende Muttertiere stark pharmakotoxische Dosis. In einer Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung an Ratten war das Körpergewicht der F1 Generation bei der Gruppe mit 6 mg/kg/Tag niedriger als in der Kontrollgruppe, bei dieser Dosis waren Gewicht und Nahrungsaufnahme der Muttertiere reduziert (NOAEL 2 mg/kg Körpergewicht). Es gab weder Wirkungen auf die physischen, reflexologischen und sensorischen Entwicklungsparameter noch auf die Verhaltens- oder Reproduktionsindizes. In Standard-Studien zur oralen Reproduktionstoxizität war Naloxon nach oraler Einnahme auch bei hohen Dosen weder teratogen noch embryo-/fetotoxisch und beeinflusste die peri-/postnatale Entwicklung nicht. Sehr hohe Naloxon-Dosen (800 mg/kg/Tag) bewirkten eine erhöhte Sterblichkeit der Jungtiere unmittelbar nach der Geburt, und zwar bei Dosen, die eine signifikante Toxizität für die Muttertiere zeigten (z.B. Gewichtsverlust, Krämpfe). In überlebenden Jungtieren wurde jedoch keine Auswirkung auf Entwicklung oder Verhalten festgestellt.

Langzeitstudien zur Kanzerogenität mit 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 orale 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.

Oxycodon und Naloxon als einzelne Wirkstoffe zeigten in *In-vitro*-Untersuchungen ein klastogenes Potenzial. Unter *In-vivo*-Bedingungen wurden jedoch selbst bei toxischen Dosen keine ähnlichen Wirkungen beobachtet. Aufgrund der Ergebnisse sind mutagene Wirkungen von Targin beim Menschen nach therapeutischer Anwendung mit hinreichender Sicherheit auszuschließen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Ethylcellulose

Stearylalkohol
Lactose-Monohydrat
Talkum
Magnesiumstearat
Povidon K30

Targin 60 mg/30 mg:

Tablettenüberzug:

Polyvinylalkohol, teilweise hydrolysiert
Titandioxid (E171)
Macrogol 3350
Talkum
Eisenoxid rot (E172)
Eisenoxid schwarz (E172)

Targin 80 mg/40 mg:

Tablettenüberzug:

Polyvinylalkohol, teilweise hydrolysiert
Titandioxid (E171)
Macrogol 3350
Talkum
Eisenoxid gelb (E172)
Eisenoxid schwarz (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Blisterpackungen: 3 Jahre

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Kindersichere Blister aus Polyvinylchlorid (PVC)/Aluminium-Folie

Packungen zu 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98 oder 100 Retardtabletten

Bündelpackung mit 100 (2 x 50) Retardtabletten.

Klinikpackung mit 100 (10 x 10) Retardtabletten.

HDPE-Flaschen mit kindersicherem PP-Verschluss

Packungsgröße: 100 Retardtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Z.Nr. - Targin 60 mg/30 mg Retardtabletten: 137663
Z.Nr. - Targin 80 mg/40 mg Retardtabletten: 137664

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
Targin 60 mg/30 mg Retardtabletten: 30.05.2017
Targin 80 mg/40 mg Retardtabletten: 09.06.2017

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 08.11.2018

10. STAND DER INFORMATION

August 2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Suchtgift, Abgabe nur auf Suchtgiftrezept, apothekenpflichtig.