

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Targinact 5 mg/2,5 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
Targinact 10 mg/5 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
Targinact 20 mg/10 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
Targinact 40 mg/20 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Targinact 5 mg/2,5 mg

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 5 mg oksikodonijevega klorida, kar ustreza 4,5 mg oksikodona in 2,5 mg naloksonijevega klorida kot 2,73 mg naloksonijevega klorida dihidrata, kar ustreza 2,25 mg naloksona.

Targinact 10 mg/5 mg

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 10 mg oksikodonijevega klorida, kar ustreza 9 mg oksikodona in 5 mg naloksonijevega klorida kot 5,45 mg naloksonijevega klorida dihidrata, kar ustreza 4,5 mg naloksona.

Targinact 20 mg/10 mg

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 20 mg oksikodonijevega klorida, kar ustreza 18 mg oksikodona in 10 mg naloksonijevega klorida kot 10,9 mg naloksonijevega klorida dihidrata, kar ustreza 9 mg naloksona.

Targinact 40 mg/20 mg

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 40 mg oksikodonijevega klorida, kar ustreza 36 mg oksikodona in 20 mg naloksonijevega klorida kot 21,8 mg naloksonijevega klorida dihidrata, kar ustreza 18 mg naloksona.

Targinact 5 mg/2,5 mg

Pomožna snov z znanim učinkom: Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 68,2 mg brezvodne laktoze.

Targinact 10 mg/5 mg

Pomožna snov z znanim učinkom: Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 61,0 mg brezvodne laktoze.

Targinact 20 mg/10 mg

Pomožna snov z znanim učinkom: Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 51,8 mg brezvodne laktoze.

Targinact 40 mg/20 mg

Pomožna snov z znanim učinkom: Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 103,6 mg brezvodne laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta s podaljšanim sproščanjem

Targinact 5 mg/2,5 mg

Modre, podolgovate, filmsko obložene tablete, z deklarirano dolžino 9,5 mm, z vtisnjeno oznako OXN na eni strani in 5 na drugi strani.

Targinact 10 mg/5 mg

Bele, podolgovate, filmsko obložene tablete, z deklarirano dolžino 9,5 mm, z vtisnjeno oznako OXN na eni strani in 10 na drugi strani.

Targinact 20 mg/10 mg

Rožnate, podolgovate, filmsko obložene tablete, z deklarirano dolžino 9,5 mm, z vtisnjeno oznako OXN na eni strani in 20 na drugi strani.

Targinact 40 mg/20 mg

Rumene, podolgovate, filmsko obložene tablete, z deklarirano dolžino 14 mm, z vtisnjeno oznako OXN na eni strani in 40 na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Huda bolečina, ki jo je mogoče nadzorovati samo z opioidnimi analgetiki.

Simptomatsko zdravljenje druge izbire bolnikov s hudim do zelo hudim idiopatskim sindromom nemirnih nog po neuspešnem dopaminergičnem zdravljenju.

Dodan opioidni antagonist nalokson preprečuje z opioidi povzročeno zaprtje, tako da blokira vezavo oksikodona na lokalne opioidne receptorje v črevesju.

Zdravilo Targinact je indicirano pri odraslih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Analgezija

Analgetični učinek zdravila Targinact ustreza učinku farmacevtskih oblik s podaljšanim sproščanjem, ki vsebujejo oksikodonijev klorid.

Odmerjanje moramo prilagoditi glede na intenzivnost bolečine in občutljivost posameznega bolnika. Če ni predpisano drugače, je odmerjanje tega zdravila naslednje:

Odrasli

Običajni začetni odmerek za bolnike, ki opioidov še niso prejeli, je 10 mg/5 mg oksikodonijevega klorida/naloksonijevega klorida vsakih 12 ur.

Nižje jakosti so namenjene lažjemu titranju odmerka, ko uvajamo zdravljenje z opioidi in za prilagoditev odmerka posameznemu bolniku.

Bolniki, ki opioide že jemljejo, lahko zdravljenje, glede na predhodne izkušnje z opioidi, začnejo z večjimi odmerki.

Največji dnevni odmerek tega zdravila je 160 mg oksikodonijevega klorida in 80 mg naloksonijevega klorida. Največji dnevni odmerek je namenjen bolnikom, ki so prej vzdrževali stabilen dnevni

odmerek tega zdravila in ki potrebujejo povečan odmerek. Če odmerek povečamo je treba posebno pozornost nameniti bolnikom z zmanjšanim delovanjem ledvic in bolnikom z blago okvaro jeter. Bolnikom, ki potrebujejo večje odmerke, lahko sočasno dodamo dodatni odmerek oksikodonijevega klorida s podaljšanim sproščanjem. Pri tem moramo upoštevati največji dnevni odmerek 400 mg oksikodonijevega klorida s podaljšanim sproščanjem. Pri dodatnem odmerjanju oksikodonijevega klorida se lahko zmanjša ugoden vpliv naloksonijevega klorida na delovanje črevesja.

Po ukinitvi zdravljenja s tem zdravilom, ki ji sledi prehod na drug opioid, lahko pričakujemo poslabšanje delovanja črevesja.

Nekateri bolniki, ki to zdravilo jemljejo v skladu z običajnim režimom zdravljenja, potrebujejo za zdravljenje prebijajoče bolečine "rešilne" odmerke analgetikov s takojšnjim sproščanjem. Zdravilo Targinact je formulacija s podaljšanim sproščanjem in zato ni namenjeno zdravljenju prebijajoče bolečine. Za zdravljenje prebijajoče bolečine mora enkratni "rešilni" odmerek ustrezati približno eni šestini dnevnega odmerka oksikodonijevega klorida. Če bolnik potrebuje več kot dva "rešilna" odmerka na dan, običajno pomeni, da je treba odmerek povečati. Prilagoditev odmerka moramo izvajati postopoma, na 1–2 dni po 5 mg/2,5 mg dvakrat na dan ali, kjer je potrebno, 2,5 mg/1,25 mg ali 10 mg/5 mg oksikodonijevega klorida/naloksonijevega klorida, dokler ne dosežemo stabilnega odmerka. Cilj prilagoditve je doseči bolniku ustrezno odmerjanje dvakrat na dan, ki bo vzdrževalo primeren protibolečinski učinek, ter v obdobju, ko bolnik potrebuje protibolečinsko zdravljenje, omogočilo čim manjšo uporabo "rešilnih" odmerkov. Kadar uporabimo 2,5 mg/1,25 mg tablete moramo upoštevati nekoliko povečano (popraviti odmerek) največjo koncentracijo v plazmi.

Zdravilo Targinact bolnik jemlje po določenem režimu odmerjanja dvakrat na dan v skladu z vnaprej določenim urnikom. Čeprav je simetrično odmerjanje (enak odmerek zjutraj in zvečer) po vnaprej določenem urniku (na 12 ur) primerno za večino bolnikov, pa je včasih glede na individualno bolečinsko stanje pri nekaterih bolnikih koristno, da se zdravilo odmeri asimetrično v skladu z bolnikovim vzorcem bolečine. Na splošno velja, da moramo izbrati najmanjši odmerek, ki je še učinkovit.

Pri zdravljenju bolečine, ki ni posledica maligne bolezni, običajno zadostujejo dnevni odmerki do 40 mg/20 mg oksikodonijevega klorida/naloksonijevega klorida, včasih pa so potrebni večji odmerki.

Za odmerke, ki jih s to jakostjo ni mogoče doseči, so na voljo druge jakosti tega zdravila.

Sindrom nemirnih nog (RLS - *Restless legs syndrome*)

Zdravilo Targinact je indicirano za bolnike, ki imajo RLS že najmanj 6 mesecev. Simptomi RLS morajo biti prisotni dnevno in čez dan (≥ 4 dni/teden). Zdravilo Targinact se mora uporabiti po predhodnem neuspešnem dopaminergičnem zdravljenju. Neuspešno dopaminergično zdravljenje je definirano kot neustrezen začetni odziv, odziv, ki sčasoma postane neustrezen, pojav avgmentacije ali nesprejemljiva toleranca kljub ustreznim odmerkom. Predhodno zdravljenje z najmanj enim dopaminergičnim zdravilom mora trajati na splošno najmanj 4 tedne. Krajše obdobje je primerno pri nesprejemljivi toleranci z dopaminergičnim zdravljenjem.

Odmerjanje je treba prilagoditi individualno glede na občutljivost bolnika.

Zdravljenje bolnikov s sindromom nemirnih nog z zdravilom Targinact mora biti pod nadzorom zdravnika z izkušnjami pri zdravljenju sindroma nemirnih nog.

Če ni drugače predpisano, se zdravilo Targinact uporablja:

Odrasli

Običajen začetni odmerek je 5 mg/2,5 mg oksikodonijevega klorida/naloksonijevega klorida v 12-urnih intervalih.

Če je potreben večji odmerek, se priporoča titracija enkrat na teden. Povprečen dnevni odmerek v osrednji študiji je bil 20 mg/10 mg oksikodonijevega klorida/naloksonijevega klorida. Nekateri bolniki imajo lahko korist od večjih dnevnih odmerkov do največ 60 mg/30 mg oksikodonijevega klorida/naloksonijevega klorida.

Zdravilo Targinact bolnik jemlje po določenem režimu odmerjanja, dvakrat na dan, v skladu z vnaprej določenim urnikom. Čeprav simetrično odmerjanje (enak odmerek zjutraj in zvečer) po vnaprej določenem urniku (na 12 ur) ustreza večini bolnikov, pa nekaterim bolnikom, odvisno od njihovega individualnega stanja, koristi asimetrično odmerjanje, prilagojeno posameznemu bolniku. Na splošno se mora izbrati najmanjši učinkovit odmerek.

Za odmerke, ki jih s to jakostjo ni mogoče doseči, so na voljo druge jakosti tega zdravila.

Analgezija/Sindrom nemirnih nog

Starejši

Kot pri mlajših odraslih je tudi pri tej skupini bolnikov odmerek treba prilagoditi glede na intenzivnost bolečine ali simptome RLS in občutljivost posameznega bolnika.

Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter

Klinično preskušanje je pokazalo, da se pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter povečata koncentraciji oksikodona in naloksona v plazmi. Povečanje je bilo večje pri naloksonu, kot pri oksikodonu (glejte poglavje 5.2). Klinična pomembnost razmeroma velike izpostavljenosti naloksonu pri bolnikih z okvaro jeter še ni znana. Pri dajanju tega zdravila bolnikom z blago okvaro jeter moramo biti previdni (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter je uporaba zdravila Targinact kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic

Klinično preskušanje je pokazalo, da se pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic koncentraciji oksikodona in naloksona v plazmi povečata (glejte poglavje 5.2). Povečanje je bilo večje pri naloksonu, kot pri oksikodonu. Klinična pomembnost razmeroma velike izpostavljenosti naloksonu pri bolnikih z okvaro ledvic še ni znana. Pri dajanju tega zdravila bolnikom z okvaro ledvic moramo biti previdni (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Varnosti in učinkovitosti zdravila Targinact pri otrocih, mlajših od 18 let, še niso dokazali. Na voljo ni nobenih podatkov.

Način uporabe

peroralna uporaba

Določen odmerek tega zdravila bolnik jemlje dvakrat na dan v skladu z vnaprej določenim urnikom.

Tablete s podaljšanim sproščanjem je treba jemati z zadostno količino tekočine, s hrano ali brez nje. Te tablete mora bolnik pogoltniti cele in jih ne sme prelomiti, žvečiti ali zdrobiti (glejte poglavje 4.4).

Cilji in prenehanje zdravljenja (Analgezija)

Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Targinact se je treba skupaj z bolnikom dogovoriti o strategiji zdravljenja, vključno s trajanjem zdravljenja in cilji zdravljenja ter načrtom za zaključek zdravljenja, v skladu s smernicami za zdravljenje bolečine. Med zdravljenjem morata biti zdravnik in bolnik pogosto v stiku, da ocenita potrebo po nadaljevanju zdravljenja, razmislita o prekinitvi zdravljenja in po potrebi prilagodita odmerke. Ko bolnik ne potrebuje več zdravljenja z oksikodonom, je priporočljivo postopoma zmanjšati odmerek, da se preprečijo odtegnitveni simptomi. V odsotnosti ustreznega

nadzora bolečine je treba razmisliti o možnosti hiperalgezije, tolerance in napredovanja osnovne bolezni (glejte poglavje 4.4).

Trajanje jemanja

Tega zdravila se ne sme jemati dlje, kot je nujno potrebno.

Sindrom nemirnih nog

Med zdravljenjem z zdravilom Targinact je treba bolnike klinično ovrednotiti najmanj vsake tri mesece.

Z zdravljenjem se lahko nadaljuje, če se smatra, da je zdravilo Targinact učinkovito in da korist odtehta neželene učinke in morebitne poškodbe pri posameznih bolnikih. Pred nadaljevanjem zdravljenja RLS po enem letu je treba razmisliti o opustitvi režima odmerjanja s postopnim, približno enotedenskim zmanjševanjem odmerjanja zdravila Targinact, da ugotovimo, če je nadaljevanje zdravljenja z zdravilom Targinact še vedno indicirano.

Ko bolnik terapije z opiodi ne potrebuje več, zdravljenje prekinemo s postopnim, približno enotedenskim zmanjševanjem odmerjanja. Na ta način zmanjšamo tveganje za pojav odtegnitvenih reakcij (glejte poglavje 4.4).

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na zdravilni učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- huda depresija dihanja s hipoksijo in/ali hiperkapnijo
- huda kronična obstruktivna pljučna bolezen
- pljučno srce ("cor pulmonale")
- huda bronhialna astma
- paralitični ileus, ki ni posledica zdravljenja z opiodi
- zmerna do huda okvara jeter

Dodatno za sindrom nemirnih nog

- anamneza zlorabe opiodov

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Posebno previdni moramo biti pri dajanju tega zdravila bolnikom:

- z močno oslABLJENO dihalno funkcijo,
- z apnejo med spanjem,
- ki sočasno jemljejo zaviralce centralnega živčnega sistema (glejte to poglavje spodaj in poglavje 4.5),
- ki sočasno jemljejo zaviralce monoaminoksidaze (MAO) (glejte to poglavje spodaj in poglavje 4.5),
- s toleranco, fizično odvisnostjo ali ob odtegnitvi zdravila (glejte to poglavje spodaj),
- s psihično odvisnostjo (zasvojenostjo), z nagnjenostjo k zlorabi ali z anamnezo zlorabe drog in/ali alkohola (glejte to poglavje spodaj),
- ki so starejši ali slabotni,
- s poškodbo glave, z intrakranialnimi lezijami ali povišanim intrakranialnim pritiskom, z zmanjšano ravniyo zavesti neznanega izvora,
- z epileptično motnjo ali z nagnjenjem h konvulzijam
- s hipotenzijo,
- s hipertenzijo
- s pankreatitisom,
- z blago okvarjeno jetrno funkcijo,
- z okvarjeno ledvično funkcijo,

- s paraličnim ileusom, ki ga povzročijo opiodi
- z miksedemom,
- s hipotiroidizmom,
- z Addisonovo boleznijo (adrenokortikalna insuficienca),
- s hipertrofijo prostate,
- s toksično psihozo,
- z alkoholizmom,
- z alkoholnim delirijem,
- s holelitiazom,
- z obstoječo boleznijo srca in ožilja

Depresija dihanja

Primarno tveganje pri prekomernem odmerjanju opiodov je depresija dihanja.

S spanjem povezane motnje dihanja

Opiodi lahko povzročijo s spanjem povezane motnje dihanja, vključno s centralno spalno apnejo (CSA – central sleep apnoea) in s spanjem povezano hipoksemijo. Uporaba opiodov poveča tveganje za CSA v odvisnosti od odmerka. Pri bolnikih pri katerih se pojavi CSA, je treba razmisliti o zmanjšanju celokupnega odmerka opiodov.

Tveganje zaradi sočasne uporabe pomirjeval kot so benzodiazepini ali sorodna zdravila:

Sočasna uporaba opiodov, vključno z oksikodonijevim kloridom in pomirjevali kot so benzodiazepini ali sorodna zdravila, lahko povzroči sedacijo, respiratorno depresijo, komo ali smrt. Zaradi teh tveganj naj bo sočasno predpisovanje pomirjeval rezervirano za bolnike, pri katerih alternativne možnosti zdravljenja niso mogoče. Če se sprejme odločitev, da se predpiše zdravilo Targinact sočasno s pomirjevali, je treba uporabiti najnižji učinkovit odmerek in najkrajši čas zdravljenja.

Pri bolnikih je treba pozorno spremljati znake in simptome depresije dihanja in sedacije. Zaradi tega je zelo priporočljivo, da se bolnike in njihove skrbnike opozori na te simptome (glejte poglavje 4.5).

Zaviralci MAO

Zdravilo Targinact je treba dajati previdno bolnikom, ki jemljejo zaviralce MAO ali so jih prejeli v zadnjih dveh tednih.

Pri zdravljenju s tem zdravilom se pri bolnikih, ki imajo poleg sindroma nemirnih nog še sindrom apneje v spanju, priporoča previdnost zaradi dodatnega tveganja za depresijo dihanja. Podatki o tveganju ne obstajajo, ker bolniki s sindromom apneje v spanju niso bili vključeni v klinična preskušanja.

Pri dajanju tega zdravila bolnikom z blago okvaro jeter ali ledvic moramo biti previdni. Skrbno zdravniško spremljanje je potrebno zlasti pri bolnikih s hudo okvaro ledvic.

Driska je lahko ena od možnih posledic zdravljenja z naloksonom.

Motnja uporabe opiodov (zloraba in odvisnost)

Pri ponavljajoči se uporabi opiodov, kot je oksikodon, se lahko razvijeta toleranca ter fizična in/ali psihična odvisnost. Ponavljajoča uporaba zdravila Targinact lahko privede do motnje uporabe opiodov (OUD – Opioid Use Disorder). Večji odmerek in dlje časa trajajoče zdravljenje lahko povečata tveganje za razvoj OUD. Zloraba ali namerna nepravilna uporaba zdravila Targinact lahko povzroči preveliko odmerjanje in/ali smrt. Tveganje za pojav OUD je večje pri bolnikih z motnjami zaradi uporabe psihotropnih snovi (vključno z motnjo zaradi uživanja alkohola) v osebni ali družinski

anamnezi (starši ali sorojenci), pri trenutnih uporabnikih tobaka in pri bolnikih z drugimi duševnimi motnjami (npr. velika depresija, anksioznost in osebnostne motnje) v osebni anamnezi.

Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Targinact in med zdravljenjem se je treba z bolnikom dogovoriti o ciljnih zdravljenja in načrtu prekinitve zdravljenja (glejte poglavje 4.2). Pred zdravljenjem in med njim je treba bolnika seznaniti tudi s tveganji in znaki OUD. Če se ti znaki pojavijo, je treba bolnikom svetovati, naj se obrnejo na svojega zdravnika.

Bolnike bo treba spremljati glede znakov vedenja, ki kažejo na zlorabo zdravila (npr. prezgodnje zahteve za ponovno izdajo zdravila). To vključuje pregled sočasno uporabljenih opioidov in psihotropnih zdravil (kot so benzodiazepini). Pri bolnikih z znaki in simptomi OUD je treba razmisliti o posvetovanju s specialistom za zasvojenost.

Prekinitiv zdravljenja in odtegnitveni sindrom

Dolgotrajna uporaba zdravila Targinact lahko povzroči fizično odvisnost in lahko se pojavi odtegnitveni sindrom ob nenadni prekinitvi terapije.

Če zdravljenje s tem zdravilom ni več potrebno, je priporočljivo dnevni odmerek zmanjševati postopno; na ta način preprečimo pojav odtegnitvenega sindroma (glejte poglavje 4.2).

Zdravilo Targinact ni primerno za zdravljenje odtegnitvenih simptomov.

Z zdravilom Targinact pri dolgotrajnem, več kot enoletnem zdravljenju RLS so omejene klinične izkušnje (glejte poglavje 4.2).

Da tabletam ohranimo lastnost podaljšanega sproščanja, jih je treba jemati cele in se jih ne sme prelomiti, žvečiti ali zdrobiti. Lomljenje, žvečenje ali drobljenje tablet s podaljšanim sproščanjem pred zaužitjem povzroči hitrejše sproščanje zdravilnih učinkovin in absorpcijo potencialno smrtnega odmerka oksikodona (glejte poglavje 4.9).

Bolniki, pri katerih se je že pojavila somnolenca in/ali epizoda nenadnega spanca, ne smejo voziti ali upravljati s stroji. Poleg tega je treba pri njih razmisliti o zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja. Zaradi možnosti aditivnih učinkov je potrebna previdnost, kadar bolniki jemljejo druga sedativna zdravila v kombinaciji z zdravilom Targinact (glejte poglavji 4.5 in 4.7).

Sočasna uporaba alkohola in zdravila Targinact lahko okrepi neželene učinke zdravila Targinact; sočasni uporabi se je treba izogibati.

Študije o varnosti in učinkovitosti zdravila Targinact pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, niso bile izvedene. Zato njegova uporaba pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ni priporočljiva.

Pri bolnikih z rakavim obolenjem, povezanim s karcinomo peritoneja, ali pri bolnikih s subokluzivnim sindromom v napredovalih stadijih raka prebavil in medenice še ni kliničnih izkušenj. Zato uporaba tega zdravila pri tej skupini bolnikov ni priporočljiva.

Tega zdravila se ne priporoča za predoperativno uporabo ali v prvih 12–24 urah po operativnem posegu. Glede na vrsto in obseg operativnega posega, izbrani postopek anestezije, drugo sočasno zdravljenje in telesno kondicijo posameznega bolnika se čas za začetek po-operacijskega zdravljenja s tem zdravilom za vsakega bolnika posebej določi na osnovi natančne ocene razmerja med tveganjem in koristjo zdravljenja.

Osebam, zasvojenim z mamili, zlorabo tega zdravila odločno odsvetujemo.

Če to zdravilo po parenteralni, intranazalni ali peroralni poti zlorabljuje osebe, odvisne od agonistov opioidov, npr. heroina, morfina ali metadona, le-to predvidoma povzroči močno izražene odtegnitvene simptome – zaradi značilnega antagonističnega delovanja naloksona na opioidne receptorje – ali okrepi že obstoječe (glejte poglavje 4.9).

To zdravilo vsebuje dvojni polimerni matriks, namenjen izključno peroralni uporabi. Zloraba sestavin tablet s podaljšanim sproščanjem (zlasti smukca) za parenteralno injiciranje lahko povzroči lokalno nekrozo tkiva in pljučni granulom ali pa druge resne in potencialno smrtno nevarne neželene učinke.

Prazen matriks tablete s podaljšanim sproščanjem lahko opazimo v blatu.

Opioidi, kot je oksikodon, lahko vplivajo na os hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza oziroma na os spolnih žlez. Med spremembami, ki so jih opazili, so povečana raven prolaktina v serumu ter zmanjšana raven kortizola in testosterona v plazmi. Zaradi teh hormonskih sprememb se lahko pojavijo klinični simptomi.

Pri bolnikih z dolgotrajnim zdravljenjem z opioidi lahko prehod na zdravilo Targinact na začetku povzroči odtegnitvene simptome ali drisko.

Hiperalgizija, ki se ne odziva na nadaljnje povečevanje odmerka oksikodona, se lahko pojavi predvsem pri velikih odmerkih. Potrebno bo lahko zmanjšanje odmerka oksikodona ali zamenjava opioida.

Bolezni žolčnega trakta

Oksikodon lahko povzroči zvišanje intrabiliarnega tlaka in spazem zaradi delovanja na Odijev sfinkter; zato je treba bolnike z boleznimi žolčnega trakta spremljati glede poslabšanja simptomov med uporabo oksikodona.

Uporaba zdravila Targinact lahko povzroči pozitiven rezultat dopińskih testov. Uporaba zdravila Targinact za izboljšanje psihofizičnih zmogljivosti (doping) je lahko nevarna za zdravje.

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zaradi povečanega zaviralnega učinka na centralni živčni sistem sočasna uporaba opioidov in pomirjeval kot so benzodiazepini ali sorodna zdravila poveča tveganje za sedacijo, respiratorno depresijo, komo in smrt. Odmerek in trajanje sočasnega zdravljenja mora biti omejeno (glejte poglavje 4.4).

Zdravila, ki delujejo zaviralno na centralni živčni sistem, in niso omejena samo na naslednje, so: drugi opioidi, gabapentinoidi, kot je pregabalin, anksiolitiki, hipnotiki in pomirjevala (vključno z benzodiazepini), antidepresivi, antipsihotiki, antihistaminiki in antiemetiki.

Zdravilo Targinact je treba dajati previdno bolnikom, ki jemljejo zaviralce MAO ali so jih prejeli v zadnjih dveh tednih.

Sočasna uporaba oksikodona z zdravili, ki vplivajo na serotoninški sistem, kot sta selektivni zaviralec privzema serotonina (SSRI) ali zaviralec privzema serotonina in noradrenalina (SNRI), lahko povzroči serotoninško toksičnost. Simptomi serotoninške toksičnosti lahko vključujejo spremembe duševnega stanja (npr. agitiranost, halucinacije, koma), avtonomno nestabilnost (npr. tahikardija, nestabilen krvni tlak, hipertermija), živčno-mišične nepravilnosti (npr. hiperrefleksija, nekoordiniranost, rigidnost)

in/ali prebavne simptome (npr. navzea, bruhanje, driska). Pri bolnikih, ki uporabljajo ta zdravila, je oksikodon treba uporabljati previdno in morda zmanjšati njegov odmerek.

Alkohol lahko poveča farmakodinamične učinke zdravila Targinact; sočasni uporabi se je treba izogibati.

Ko so se sočasno uporabljali oksikodon in kumarinski antikoagulant, so pri posameznikih opažali klinično pomembne spremembe vrednosti INR (INR – "International Normalized Ratio" mednarodno umerjeno razmerje) (INR ali Quickova vrednost) v obeh smereh.

Oksikodon se primarno presnavlja preko CYP3A4 in delno preko CYP2D6 (Glejte poglavje 5.2). Aktivnost teh presnovnih poti je lahko zavirana ali sprožena z različnimi sočasno uporabljenimi zdravili ali prehranskimi snovmi. Odmerke zdravila Targinact bo morda potrebno prilagoditi.

Inhibitorji CYP3A4, kot so makrolidni antibiotiki (npr. klaritromicin, eritromicin, telitromicin), azolni antimikotiki (npr. ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol), inhibitorji proteaz (npr. ritonavir, indinavir, nelfinavir, sakinavir), cimetidin in grenivkin sok, lahko povzročijo znižanje očistka oksikodona, kar lahko povzroči povečanje koncentracije oksikodona v plazmi. Morda bo potrebno zmanjšanje odmerka tega zdravila in poznejša retitracija.

Induktorji CYP3A4, kot so rifampicin, karbamazepin, fenitoin in šentjanževka, lahko sprožijo presnovo oksikodona in povzročijo povečanje očistka zdravila, kar se kaže v zmanjšanju koncentracije oksikodona v plazmi. Potrebna je previdnost in morda nadaljna titracija za doseg zadostne stopnje kontrole nad simptomom.

Teoretično lahko zdravila, ki zavirajo aktivnost CYP2D6, kot so paroksetin, fluoksetin in kinidin, povzročijo znižanje očistka oksikodona, kar lahko vodi v povečanje koncentracije oksikodona v plazmi. Sočasna uporaba z inhibitorji CYP2D6 ima zanemarljiv vpliv na izločanje oksikodona in prav tako nima vpliva na farmakodinamične učinke oksikodona.

In vitro študije presnove kažejo, da med oksikodonom in naloksonom ni pričakovati nobenih klinično pomembnih medsebojnih delovanj. Verjetnost pojava klinično pomembnih medsebojnih delovanj med paracetamolom, acetilsalicilno kislino ali naltreksonom ter kombinacijo oksikodona in naloksone v terapevtskih koncentracijah je minimalna.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi zdravila Targinact pri nosečnicah in med porodom ni podatkov. Omejeni podatki o uporabi oksikodona med nosečnostjo pri človeku ne kažejo na povečano tveganje za nastanek prirojenih okvar. O uporabi naloksone pri nosečnicah ni dovolj podatkov, vendar pa je sistemska izpostavljenost nosečnic naloksonu po uporabi tega zdravila razmeroma nizka (glejte poglavje 5.2). Tako oksikodon kot nalokson prehajata skozi placento. Kombinacije oksikodona in naloksone v študijah na živalih niso uporabili (glejte poglavje 5.3). Študije na živalih, v katerih so oksikodon ali nalokson uporabljali posamezno, niso pokazale teratogenih ali embriotoksičnih učinkov.

Dolgotrajna uporaba oksikodona med nosečnostjo lahko pri novorojenčku povzroči odtegnitvene simptome. Pri uporabi med porodom lahko oksikodon pri novorojenčku povzroči depresijo dihanja.

To zdravilo lahko med nosečnostjo uporabimo le, če so koristi zdravljenja večje od možnega tveganja za nerojenega otroka ali novorojenčka.

Dojenje

Oksikodon prehaja v materino mleko. Meritve so pokazale, da je razmerje med koncentracijo v mleku in plazmi 3,4 : 1, zato obstaja možnost vpliva oksikodona na dojenčka. Ni znano, ali nalokson tudi

prehaja v materino mleko. Vendar pa so po jemanju tega zdravila sistemske vrednosti naloksona zelo majhne (glejte poglavje 5.2). Zlasti v primeru, ko doječa mati zaužije večkratne odmerke tega zdravila, tveganja za dojenčka ni mogoče izključiti. Med zdravljenjem z zdravilom Targinact je treba z dojenjem prenehati.

Plodnost

Podatkov o vplivu oksikodona in naloksona na plodnost pri ljudeh ni na voljo. Pri podganah zdravljenje z zdravilom Targinact ni vplivalo na parjenje ali plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Targinact ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Vpliv je možen zlasti na začetku zdravljenja, po zvečanju odmerka ali zamenjavi zdravila ter pri sočasni uporabi tega zdravila z drugimi učinkovinami, ki zavirajo centralni živčni sistem. Pri stabilnih bolnikih, ki prejemajo ustaljeni odmerek, prepoved ni nujna. Zato se morajo bolniki posvetovati z zdravnikom, ki bo določil, če smejo voziti ali upravljati s stroji.

Bolnike, ki se zdravijo z zdravilom Targinact in pri katerih se je že pojavila somnolenca in/ali epizode nenadnega spanca, je treba obvestiti, da ne smejo voziti ali se ukvarjati z dejavnostmi, kjer bi zmanjšana budnost lahko povzročila resne poškodbe ali smrt bolnika ali drugih (na primer pri upravljanju strojev), dokler tovrstne ponavljajoče epizode in somnolenca ne izginejo (glejte tudi poglavji 4.4 in 4.5).

4.8 Neželeni učinki

Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena takole:

zelo pogosti ($\geq 1/10$)
pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)
redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)
zelo redki ($< 1/10.000$)
neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Neželeni učinki pri zdravljenju bolečine

Bolezni imunskega sistema

Občasni: preobčutljivost

Presnovne in prehranske motnje

Pogosti: zmanjšanje ali izguba apetita

Psihiatrične motnje

Pogosti: nespečnost

Občasni: nenormalno razmišljanje, anksioznost, zmedenost, depresija, zmanjšan libido, živčnost, nemirnost

Redki: odvisnost od zdravila (glejte poglavje 4.4)

Neznana: evforično razpoloženje, halucinacije, nočne more, agresija

Bolezni živčevja

Pogosti: omotičnost, glavobol, somnolenca

Občasni: konvulzije (zlasti pri osebah z epileptičnimi motnjami ali nagnjenostjo h konvulzijam), motnje pozornosti, disgevizija, motnje govora, sinkopa, tremor, letargija

Neznana: parestezija, sedacija

Očesne bolezni

Občasni: okvara vida

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Pogosti: vrtoglavica

Srčne bolezni

Občasni: angina pectoris (zlasti pri bolnikih z boleznijo koronarnih arterij v anamnezi),
palpitacije
Redki: tahikardija

Žilne bolezni

Pogosti: vročinski obliv
Občasni: znižanje krvnega tlaka, zvišanje krvnega tlaka

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Občasni: dispneja, rinoreja, kašelj
Redki: zehanje
Neznana: depresija dihanja, sindrom centralne spalne apneje

Bolezni prebavil

Pogosti: bolečina v trebuhu, zaprtost, driska, suha usta, dispepsija, bruhanje, občutek slabosti s
siljenjem na bruhanje, flatulenca
Občasni: abdominalna distenzija
Redki: težave z zobmi
Neznana: eruktacija

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Občasni: povečane vrednosti jetrnih encimov, žolčna kolika

Bolezni kože in podkožja

Pogosti: pruritus, kožne reakcije, hiperhidroza

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Občasni: mišični spazmi, trzanje mišic, mialgija

Bolezni sečil

Občasni: urinarna urgenca
Neznana: zastajanje urina

Motnje reprodukcije in dojk

Neznana: erektilna disfunkcija

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti: astenija, utrujenost
Občasni: bolečine v prsih, mrzlica, odtegnitveni sindrom, slabo počutje, bolečina, periferni
edem, žeja

Preiskave

Občasni: izguba telesne mase
Redki: povečanje telesne mase

Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih

Občasni: poškodbe zaradi nezgod

Za učinkovino oksikodonijev klorid so znani še naslednji dodatni neželeni učinki:

Zaradi svojih farmakoloških lastnosti lahko oksikodonijev klorid povzroči depresijo dihanja, miozo, bronhialni spazem in spazem gladkih mišic ter zavira refleks kašlja.

Infekcijske in parazitske bolezni

Redki: herpes simpleks

Bolezni imunskega sistema

Neznana: anafilaktična reakcija

Presnovne in prehranske motnje

Občasni: dehidracija

Redki: povečan apetit

Psihiatrične motnje

Pogosti: spremembe razpoloženja in osebnosti, zmanjšana aktivnost, psihomotorična hiperaktivnost

Občasni: agitacija, motnje zaznavanja (npr. izguba občutka za realnost)

Bolezni živčevja

Občasni: motnje koncentracije, migrena, hipertonijska, nehotene mišične kontrakcije, hipoestezija, motnje koordinacije

Neznana: hiperalgezija

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Občasni: okvara sluha

Žilne bolezni

Občasni: vazodilatacija

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Občasni: disfonijska

Bolezni prebavil

Pogosti: kolcanje

Občasni: disfagija, ileus, ulceracija ust, stomatitis

Redki: melena, krvavenje dlesni

Neznana: zobni karies

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Neznana: holestaza

motnja delovanja Odijevega sfinktra

Bolezni kože in podkožja

Občasni: suha koža

Redki: urtikarija

Bolezni sečil

Pogosti: dizurija

Motnje reprodukcije in dojk

Občasni: hipogonadizem
Neznana: amenoreja

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Občasni: edem, toleranca na zdravilo
Neznana: odtegnitveni sindrom pri novorojencih

Neželeni učinki pri zdravljenju sindroma nemirnih nog

Na spodnjem seznamu so naštetih neželeni učinki, ki so jih opazili pri zdravlilu Targinact v 12-tedenskem, randomiziranem, s placebom nadzorovanem kliničnem preskušanju, ki je vključeval 150 bolnikov, ki so prejeli zdravilo Targinact v dnevni odmerki med 10 mg/5 mg in 80 mg/40 mg oksikodonijevega klorida/naloksonijevega klorida, in 154 bolnikov, ki so prejeli placebo. Neželeni učinki, ki so povezani s tem zdravilom pri zdravljenju bolečine in jih niso opazili pri skupini bolnikov v RLS študiji, so bili dodani kot neznana pogostost.

Bolezni imunskega sistema

Neznana: preobčutljivost

Presnovne in prehranske motnje

Pogosti: zmanjšanje ali izguba apetita

Psihiatrične motnje

Pogosti: nespečnost, depresija
Občasni: zmanjšan libido, napadi spanja
Neznana: nenormalno razmišljanje, anksioznost, zmedenost, živčnost, nemirnost, evforično razpoloženje, halucinacije, nočne more, odvisnost od zdravila, agresija

Bolezni živčevja

Zelo pogosti: glavobol, somnolenca
Pogosti: omotičnost, motnje pozornosti, tremor, parestezija
Občasni: disgevizija
Neznana: konvulzije (zlasti pri osebah z epileptičnimi motnjami ali nagnjenostjo h konvulzijam), sedacija, motnje govora, sinkopa, letargija

Očesne bolezni

Pogosti: okvara vida

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Pogosti: vrtoglavica

Srčne bolezni

Neznana: angina pectoris (zlasti pri bolnikih z boleznijo koronarnih arterij v anamnezi), palpitacije, tahikardija

Žilne bolezni

Pogosti: vročinski obliv, znižanje krvnega tlaka, zvišanje krvnega tlaka

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Občasni: dispneja
Neznana: kašelj, rinoreja, depresija dihanja, zehanje

Bolezni prebavil

Zelo pogosti: zaprtost, občutek slabosti s siljenjem na bruhanje
Pogosti: bolečina v trebuhu, suha usta, bruhanje

Občasni: flatulenca
Neznana: abdominalna distenzija, driska, dispepsija, eruktacija, težave z zobmi

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Pogosti: povečane vrednosti jetrnih encimov (povečanje alanin aminotransferaze, povečanje gama-glutamyltransferaze)
Neznana: žolčna kolika

Bolezni kože in podkožja

Zelo pogosti: hiperhidroza
Pogosti: pruritus, kožne reakcije

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Neznana: mišični spazmi, trzanje mišic, mialgija

Bolezni sečil

Neznana: urinarna urgenca, zastajanje urina

Motnje reprodukcije in dojk

Občasni: erektilna disfunkcija

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Zelo pogosti: utrujenost
Pogosti: bolečine v prsih, mrzlica, žeja, bolečina
Občasni: odtegnitveni sindrom, periferni edem
Neznana: slabo počutje, astenija

Preiskave

Neznana: izguba telesne mase, povečanje telesne mase

Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih

Občasni: poškodbe zaradi nezgod

Odvisnost od zdravila

Ponavljajoča se uporaba zdravila Targinact lahko povzroči odvisnost, tudi pri terapevtskih odmerkih. Tveganje za odvisnost od zdravila se lahko razlikuje glede na bolnikove individualne dejavnike tveganja, odmerek in trajanje opioidnega zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi zastrupitve

Glede na anamnezo bolnika se lahko preveliko odmerjanje zdravila Targinact odraža s simptomi, ki jih sprožita bodisi oksikodon (agonist opioidnih receptorjev) bodisi nalokson (antagonist opioidnih receptorjev).

Med simptome prevelikega odmerjanja oksikodona sodijo mioza, depresija dihanja, somnolenca do stuporja, hipotonija, bradikardija in hipotenzija. V hujših primerih se lahko pojavijo koma, nekardiogeni pljučni edem in cirkulacijska odpoved s smrtnim izidom. Pri prevelikem odmerjanju oksikodona so opazili toksično levkoencefalopatijo.

Simptomi prevelikega odmerjanja pri samem naloksonu so malo verjetni.

Zdravljenje zastrupitve

Odtegnitvene simptome, ki so posledica prevelikega odmerjanja naloksona, moramo zdraviti simptomatsko v strogo nadzorovanem okolju.

Klinične simptome, ki kažejo na preveliko odmerjanje oksikodona, lahko zdravimo z antagonisti opioidov (npr. naloksonijev klorid 0,4–2 mg intravensko). Aplikacijo odmerka po potrebi ponavljamo na 2 do 3 minute. Bolniku lahko dajemo tudi infuzijo 2 mg naloksonijevega klorida v 500 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) ali raztopini glukoze 50 mg/ml (5 %) (0,004 mg/ml naloksona). Hitrost infuzije določimo glede na prej uporabljene bolusne odmerke in odziv bolnika.

Včasih je treba pretehtati možnost izpiranja želodca.

Za zdravljenje cirkulacijskega šoka, ki spremlja preveliko odmerjanje, moramo po potrebi uvesti podporne ukrepe (umetna ventilacija, kisik, vazopresorji in infuzije tekočin). Pri srčnem zastoju ali aritmijah sta včasih potrebni masaža srca ali defibrilacija. Po potrebi izvajamo umetno ventilacijo. Ohranjati moramo tekočinsko in elektrolitsko ravnovesje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Analgetiki; Opioidi; Opiati
Oznaka ATC: N02AA55

Mehanizem delovanja

Oksikodon in nalokson imata afiniteto za opioidne receptorje kapa, mi in delta v možganih, hrbtenjači in perifernih organih (npr. črevesju). Oksikodon deluje kot agonist opioidnih receptorjev na teh receptorjih in se veže na endogene opioidne receptorje v centralnem živčnem sistemu. Za razliko od oksikodona pa je nalokson čisti antagonist, ki deluje na vse vrste opioidnih receptorjev.

Farmakodinamični učinki

Zaradi izrazitega presnavljanja pri prvem prehodu skozi jetra je biološka uporabnost naloksona po peroralnem jemanju < 3-odstotna, zato je verjetnost pojava klinično pomembnega systemskega učinka majhna. Nalokson lokalno kompetitivno antagonistično vpliva na učinek oksikodona na opioidne receptorje v prebavilih in tako zmanjšuje z opiodi povzročene motnje v delovanju črevesja.

Klinična učinkovitost in varnost

Glede učinkov opioidov na endokrini sistem glejte poglavje 4.4.

Predklinične študije kažejo različne učinke naravnih opioidov na komponente imunskega sistema. Klinični pomen teh ugotovitev ni poznan. Ni znano, ali ima oksikodon, polsintetski opioid, podobne učinke na imunski sistem kot naravni opiodi.

Analgezija

V 12 tednov trajajoči dvojno slepi študiji z vzporednima skupinama pri 322 bolnikih z zaprtjem, kot posledico delovanja opioida, so bolniki, ki so prejeli oksikodonijev klorid-naloksonijev klorid, v povprečju imeli eno dodatno popolnoma spontano (brez odvajal) odvajanje blata v zadnjem tednu zdravljenja, v primerjavi z bolniki, ki so še naprej uporabljali podobne odmerke oksikodonijega klorida v tabletah s podaljšanim sproščanjem ($p < 0,0001$). Uporaba odvajal v prvih štirih tednih je bila pomembno manjša v skupini, ki je prejela oksikodon-nalokson v primerjavi s skupino, ki je prejela oksikodon kot samostojno zdravilo (31 % oziroma 55 %, $p < 0,0001$). Podobne rezultate so dobili v študiji, v kateri je sodelovalo 265 bolnikov brez rakave bolezni, kjer so primerjali dnevne odmerke oksikodonijevga klorida/naloksonijevga klorida v količinah od 60 mg/30 mg do 80 mg/40 mg z zdravljenjem z oksikodonijevim kloridom kot samostojnim zdravilom v enakem območju odmerjanja.

Sindrom nemirnih nog

V 12-tedenski, dvojno slepi, randomizirani študiji učinkovitosti je bilo zdravljenih z oksikodonijevim kloridom/naloksonijevim kloridom 150 bolnikov s hudim do zelo hudim idiopatskim sindromom nemirnih nog. Hud sindrom je definiran kot rezultat med 21 in 30 po mednarodni lestvici sindroma nemirnih nog (*International Restless Leg Syndrom – IRLS*) in zelo hud kot rezultat med 31 in 40. Bolniki so v celotnem obdobju zdravljenja pokazali klinično relevantno in statistično pomembno izboljšanje srednje vrednosti IRLS rezultatov v primerjavi s placebom, z zmanjšanjem vrednosti srednjega IRLS rezultata za 5,9 točk v primerjavi s placebom v 12. tednu (za bolnike, ki so prekinili sodelovanje v študiji se domneva, da je učinek podoben tistemu pri bolnikih, zdravljenih s placebom, kar je zelo konzervativen pristop). Začetek učinkovitosti je bil opažen že od prvega tedna zdravljenja. Podobni rezultati so bili opaženi pri izboljšanju resnosti simptomov RLS (merjeno z lestvico RLS-6), pri kakovosti življenja merjeno z QoL-RLS vprašalnikom (*Quality of life – Restless Leg Syndrome*), pri kakovosti spanja (merjeno z MOS [*Medical Outcomes Study sleep scale*] lestvico spanja) in pri deležu preiskovancev z remisijo bolezni glede na IRLS rezultate. Med študijo ni imel nihče potrjen primer avgmentacije.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Oksikodonijev klorid

Absorpcija

Oksikodon ima po peroralnem jemanju veliko absolutno biološko uporabnost, ki znaša do 87 %.

Porazdelitev

Po absorpciji se oksikodon porazdeli po vsem telesu. Približno 45 % ga je vezanega na beljakovine v plazmi. Oksikodon prehaja skozi placento in ga je mogoče zaznati v materinem mleku.

Biotransformacija

Oksikodon se presnavlja v prebavilih in v jetih v noroksikodon in oksimorfon ter v različne glukuronidne konjugate. Noroksikodon, oksimorfon in noroksimorfon se tvorijo prek sistema citokroma P450. Kinidin zmanjšuje tvorbo oksimorfona pri človeku, ne da bi znatneje vplival na farmakodinamiko oksikodona. Prispevek presnovkov k skupnemu farmakodinamskemu učinku je nepomemben.

Izločanje

Oksikodon in njegovi presnovki se izločajo z urinom in blatom.

Naloksonijev klorid

Absorpcija

Po peroralnem jemanju je sistemska razpoložljivost naloksona zelo majhna in znaša < 3 %.

Porazdelitev

Nalokson prehaja v placento. Ni znano, ali nalokson prehaja tudi v materino mleko.

Biotransformacija in izločanje

Po parenteralnem dajanju znaša razpolovni čas izločanja iz plazme približno eno uro. Trajanje delovanja je odvisno od odmerka in poti dajanja; intramuskularno injiciranje ima daljši učinek kot pa intravensko dani odmerki. Nalokson se presnavlja v jetrih, izloča pa se z urinom. Najpomembnejši presnovki so naloksonijev glukuronid, 6 β -naloksol in njegov glukuronid.

Kombinacija oksikodonijev klorid/naloksonijev klorid (zdravilo Targinact)

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Farmakokinetične lastnosti oksikodona v zdravilu Targinact so enakovredne lastnostim oksikodonijevega klorida v tabletah s podaljšanim sproščanjem, ki se jih jemlje skupaj s tabletami s podaljšanim sproščanjem, ki vsebujejo naloksonijev klorid.

Vse jakosti odmerkov zdravila Targinact so medsebojno zamenljive.

Po peroralnem dajanju zdravila Targinact v največjem odmerku zdravim ljudem so plazemske koncentracije naloksona tako majhne, da farmakokinetične analize ni mogoče izvesti. Za izvedbo farmakokinetične analize se kot nadomestni označevalec uporablja nalokson-3-glukuronid, saj je njegova plazemska koncentracija dovolj velika, da jo je mogoče meriti.

Na splošno sta se po zaužitju zajtrka z veliko vsebnostjo maščob biološka uporabnost in največja plazemska koncentracija (C_{max}) oksikodona povečali za povprečno 16 % oziroma 30 % v primerjavi z zaužitjem na tešče. To so ocenili kot klinično nepomembno, zato se lahko zdravilo Targinact tablete s podaljšanim sproščanjem jemlje skupaj s hrano ali brez nje (glejte poglavje 4.2).

In vitro študije presnove zdravila so pokazale, da je pojav klinično pomembnih medsebojnih delovanj, ki bi vključevala zdravilo Targinact, malo verjeten.

Starejši

Oksikodon

Pri oksikodonu se je pri starejših v primerjavi z mlajšimi prostovoljci AUC_T v povprečju povečala na 118 % (90 % IZ: 103, 135). Pri oksikodonu se je C_{max} v povprečju povečala na 114 % (90 % IZ: 102, 127). Pri oksikodonu se je C_{min} v povprečju povečala na 128 % (90 % IZ: 107, 152).

Nalokson

Pri naloksonu se je pri starejših v primerjavi z mlajšimi prostovoljci AUC_T v povprečju povečala na 182 % (90 % IZ: 123, 270). Pri naloksonu se je C_{max} v povprečju povečala na 173 % (90 % IZ: 107, 280). Pri naloksonu se je C_{min} v povprečju povečala na 317 % (90 % IZ: 142, 708).

Nalokson-3-glukuronid

Pri nalokson-3-glukuronidu se je pri starejših v primerjavi z mlajšimi prostovoljci AUC_T v povprečju povečala na 128 % (90 % IZ: 113, 147). Pri nalokson-3-glukuronidu se je C_{max} v povprečju povečala na 127 % (90 % IZ: 112, 144). Pri nalokson-3-glukuronidu se je C_{min} v povprečju povečala na 125 % (90 % IZ: 105, 148).

Bolniki z okvaro jeter

Oksikodon

Pri oksikodonu se je AUC_{INF} pri bolnikih z blago, zmerno in hudo okvaro jeter v primerjavi z zdravimi prostovoljci v povprečju povečala na 143 % (90 % IZ: 111, 184), 319 % (90 % IZ: 248, 411) oziroma 310 % (90 % IZ: 241, 398). Pri oksikodonu se je C_{max} pri bolnikih z blago, zmerno in hudo okvaro

jeter v primerjavi z zdravimi prostovoljci v povprečju povečala na 120 % (90 % IZ: 99, 144), 201 % (90 % IZ: 166, 242) oziroma 191 % (90 % IZ: 158, 231). Pri oksikodonu se je $t_{1/2Z}$ pri bolnikih z blago, zmerno in hudo okvaro jeter v primerjavi z zdravimi prostovoljci v povprečju povečal na 108 % (90 % IZ: 70, 146), 176 % (90 % IZ: 138, 215) oziroma 183 % (90 % IZ: 145, 221).

Nalokson

Pri naloksonu se je AUC_t pri bolnikih z blago, zmerno in hudo okvaro jeter v primerjavi z zdravimi prostovoljci v povprečju povečala na 411 % (90 % IZ: 152, 1112), 11518 % (90 % IZ: 4259, 31149) oziroma 10666 % (90 % IZ: 3944, 28847). Pri naloksonu se je C_{max} pri bolnikih z blago, zmerno in hudo okvaro jeter v primerjavi z zdravimi prostovoljci v povprečju povečala na 193 % (90 % IZ: 115, 324), 5292 % (90 % IZ: 3148, 8896) oziroma 5252 % (90 % IZ: 3124, 8830). Zaradi pomanjkanja podatkov $t_{1/2Z}$ in ustrezna AUC_{INF} za nalokson nista bila izračunana. Primerjavi biološke uporabnosti za nalokson sta zato opravljeni na osnovi vrednosti AUC_t .

Nalokson-3-glukuronid

Pri nalokson-3-glukuronidu se je AUC_{INF} pri bolnikih z blago, zmerno in hudo okvaro jeter v primerjavi z zdravimi prostovoljci v povprečju povečala na 157 % (90 % IZ: 89, 279), 128 % (90 % IZ: 72, 227) oziroma 125 % (90 % IZ: 71, 222). Pri nalokson-3-glukuronidu se je C_{max} pri bolnikih z blago, zmerno in hudo okvaro jeter v primerjavi z zdravimi prostovoljci v povprečju povečala na 141 % (90 % IZ: 100, 197), 118 % (90 % IZ: 84, 166) oziroma zmanjšala na 98 % (90 % IZ: 70, 137). Pri nalokson-3-glukuronidu se je $t_{1/2Z}$ pri bolnikih z blago, zmerno in hudo okvaro jeter v primerjavi z zdravimi prostovoljci v povprečju povečal na 117 % (90 % IZ: 72, 161), zmanjšala na 77 % (90 % IZ: 32, 121) oziroma zmanjšala na 94 % (90 % IZ: 49, 139).

Bolniki z okvaro ledvic

Oksikodon

Pri oksikodonu se je AUC_{INF} pri bolnikih z blago, zmerno in hudo okvaro ledvic v primerjavi z zdravimi prostovoljci v povprečju povečala na 153 % (90 % IZ: 130, 182), 166 % (90 % C.I: 140, 196) oziroma 224 % (90 % IZ: 190, 266). Pri oksikodonu se je C_{max} pri bolnikih z blago, zmerno in hudo okvaro ledvic v primerjavi z zdravimi prostovoljci v povprečju povečala na 110 % (90 % IZ: 94, 129), 135 % (90 % IZ: 115, 159) oziroma 167 % (90 % IZ: 142, 196). Pri oksikodonu se je $t_{1/2Z}$ pri bolnikih z blago, zmerno in hudo okvaro ledvic v primerjavi z zdravimi prostovoljci v povprečju povečal na 149 %, 123 % in 142 %.

Nalokson

Pri naloksonu se je AUC_t pri bolnikih z blago, zmerno in hudo okvaro ledvic v primerjavi z zdravimi prostovoljci v povprečju povečala na 2850 % (90 % IZ: 369, 22042), 3910 % (90 % IZ: 506, 30243) oziroma 7612 % (90 % IZ: 984, 58871). Pri naloksonu se je C_{max} pri bolnikih z blago, zmerno in hudo okvaro ledvic v primerjavi z zdravimi prostovoljci v povprečju povečala na 1076 % (90 % IZ: 154, 7502), 858 % (90 % IZ: 123, 5981) oziroma 1675 % (90 % IZ: 240, 11676). Zaradi pomanjkanja podatkov $t_{1/2Z}$ in ustrezna AUC_{INF} za nalokson nista bila izračunana. Primerjave biološke uporabnosti za nalokson so zato opravljene na osnovi vrednosti AUC_t . Na razmerja je lahko vplivalo to, da ni bilo mogoče natančno določiti koncentracij naloksona v plazmi zdravih posameznikov.

Nalokson-3-glukuronid

Pri nalokson-3-glukuronidu se je AUC_{INF} pri bolnikih z blago, zmerno in hudo okvaro ledvic v primerjavi z zdravimi prostovoljci v povprečju povečala na 220 % (90 % IZ: 148, 327), 370 % (90 % IZ: 249, 550) oziroma 525 % (90 % IZ: 354, 781). Pri nalokson-3-glukuronidu se je C_{max} pri bolnikih z blago, zmerno in hudo okvaro ledvic v primerjavi z zdravimi prostovoljci v povprečju povečala na 148 % (90 % IZ: 110, 197), 202 % (90 % IZ: 151, 271) oziroma 239 % (90 % IZ: 179, 320). Pri $t_{1/2Z}$ za nalokson-3-glukuronid med bolniki z okvaro ledvic in zdravimi posamezniki v povprečju ni bilo pomembne razlike.

Zloraba

Za zaščito lastnosti podaljšanega sproščanja tablet zdravila Targinact ne smemo prelomiti, drobiti ali žvečiti, saj to lahko povzroči naglo sproščanje zdravilnih učinkovin. Pri intranazalni uporabi se nalokson izloča počasneje. Zaradi teh dveh lastnosti zloraba zdravila Targinact ne bo imela nameravanega učinka. Pri podganah, ki so bile odvisne od oksikodona, je intravensko dajanje oksikodonijevega klorida/naloksonijevega klorida v razmerju 2:1 povzročilo odtegnitvene simptome.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Podatkov, ki bi izhajali iz študij o škodljivih vplivih kombinacije oksikodona in naloksona na sposobnost razmnoževanja ni.

Študije, opravljene z vsako sestavino posebej, so pokazale, da oksikodon ni imel vpliva na plodnost in zgodnji razvoj zarodka pri podganjih samcih in samicah v odmerkih do 8 mg/kg telesne mase in ni povzročal malformacij pri podganah pri odmerkih do 8 mg/kg in pri kuncih pri odmerkih 125 mg/kg telesne mase. Vendar pa so pri kuncih, ko so pri statističnem ovrednotenju uporabljali posamezne zarodke, opazili od odmerka odvisno povečanje razlik v razvoju (povečana pogostnost pojavljanja 27. presakralnega vretenca, dodatnih parov reber). Če so te parametre statistično ovrednotili pri mladičih, je bila povečana samo pogostnost pojavljanja 27. presakralnega vretenca in samo pri skupini, ki je prejela odmerek 125 mg/kg, raven odmerkov, pri kateri so ugotovili hude farmakotoksične učinke pri brejih živalih. V študiji razvoja pred skotitvijo in po njej pri podganah F1 je bila telesna masa manjša za 6 mg/kg/dan, če so jo primerjali s telesno maso primerjalne skupine pri odmerkih, ki so povzročili zmanjšanje telesne mase matere in zmanjšano uživanje hrane (NOAEL 2 mg/kg telesne mase). Niso ugotovili niti učinkov na fizikalne, refleksološke in senzorično razvojne parametre, niti kazalcev, ki se nanašajo na obnašanje in razmnoževanje. Standardne študije škodljivih vplivov na sposobnost razmnoževanja po peroralnem dajanju naloksona kažejo, da nalokson v velikih peroralnih odmerkih ni deloval teratogeno in/ali embriotoksično/fetotoksično in da ne vpliva na razvoj pred skotitvijo in po njej. V zelo velikih odmerkih (800 mg/kg/dan) je nalokson povzročil povečanje števila smrti mladičev v obdobju neposredno po skotitvi v odmerkih, ki so povzročili pomembno toksično delovanje pri kotečih podganjih samicah (npr. zmanjševanje telesne mase, konvulzije). Vendar pa pri mladičih, ki so preživeli, niso opazili nobenih vplivov na razvoj ali vedenje.

Dolgotrajne študije kancerogenosti s kombinacijo oksikodon/nalokson niso bile opravljene. Kancerogenost so ocenili v 2-letni študiji peroralnega dajanja (gavaža), izvedeni na podganah Sprague-Dawley. Oksikodon pri odmerkih do 6 mg/kg/dan ni povečal pogostnosti tumorjev pri podganjih samcih in samicah. Odmerki so bili omejeni z opiodi povezanimi farmakološkimi učinki oksikodona.

Z naloksonom je bila pri podganah opravljena 24 mesecev trajajoča študija kancerogenosti po peroralnem dajanju v odmerkih do 100 mg/kg/dan in 6 mesecev trajajoča študija kancerogenosti pri transgenskih miših (TgrasH2) v odmerkih do 200 mg/kg/dan. Rezultati teh dveh študij nakazujejo, da v takih pogojih nalokson ni deloval kancerogeno.

Oksikodon in nalokson kot samostojni učinkovini izkazujeta klastogen potencial *in vitro* preizkušanjih. Vendar pa v *in vivo* razmerah niso ugotovili nobenih podobnih učinkov, niti pri toksičnih odmerkih. Rezultati kažejo, da je tveganje za pojav mutagenosti zaradi uporabe zdravila Targinact v terapevtskih koncentracijah pri ljudeh mogoče izključiti z zadovoljivo gotovostjo.

6. FARMACEVTSKE LASTNOSTI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Targinact 5 mg/2,5 mg

Jedro tablete:

etilceluloza

stearilalkohol

laktoza monohidrat

smukec
magnezijev stearat
hidroksilpropilceluloza

Obloga tablete:

polivinilalkohol, delno hidroliziran
titanov dioksid (E171)
makrogol 3350
smukec
briljantno modro FCF (E133)

Targinact 10 mg/5 mg

Jedro tablete:

etilceluloza
stearilalkohol
laktoza monohidrat
smukec
magnezijev stearat
povidon K30

Obloga tablete:

polivinilalkohol, delno hidroliziran
titanov dioksid (E171)
makrogol 3350
smukec

Targinact 20 mg/10 mg,

Jedro tablete:

etilceluloza
stearilalkohol
laktoza monohidrat
smukec
magnezijev stearat
povidon K30

Obloga tablete:

polivinilalkohol, delno hidroliziran
titanov dioksid (E171)
makrogol 3350
smukec
rdeči železov oksid (E172)

Targinact 40 mg/20 mg

Jedro tablete:

etilceluloza
stearilalkohol
laktoza monohidrat
smukec
magnezijev stearat
povidon K30

Obloga tablete:

polivinilalkohol, delno hidroliziran
titanov dioksid (E171)

makrogol 3350
smukec
rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Pretisni omoti: 3 leta

Plastenke: 2 leti

Rok uporabnosti po prvem odprtju: 6 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Targinact 5 mg/2,5 mg

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz PVC/aluminija.

Pakiranja: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98 ali 100 tablet

Bolnišnično pakiranje: 100 (10 x 10) tablet

Plastenke iz HDPE s PP zaporko, varno za otroke.

Pakiranje: 100 tablet

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj in vrst vsebnikov.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Mundipharma Gesellschaft m. b. H.
Wiedner Gürtel 13
Turm 24, OG 15
1100 Dunaj
Avstrija

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/10/01492/012-023

H/10/01492/024-035

H/10/01492/047-058

H/10/01492/070-081

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 29. 12. 2010

Datum zadnjega podaljšanja: 8. 1. 2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

8. 9. 2023