

1. Bezeichnung des Arzneimittels

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

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Wirkstoffe:

Targin 10 mg/5 mg *Retardtabletten*

Jede Retardtablette enthält 10 mg Oxycodonhydrochlorid entsprechend 9,0 mg Oxycodon und 5,45 mg Naloxonhydrochlorid-Dihydrat entsprechend 5,0 mg Naloxonhydrochlorid und 4,5 mg Naloxon.

Sonstiger Bestandteil:

Jede Retardtablette enthält 61,04 mg Lactose

Targin 20 mg/10 mg *Retardtabletten*

Jede Retardtablette enthält 20 mg Oxycodonhydrochlorid entsprechend 18,0 mg Oxycodon und 10,9 mg Naloxonhydrochlorid-Dihydrat entsprechend 10,0 mg Naloxonhydrochlorid und 9,0 mg Naloxon.

Sonstiger Bestandteil:

Jede Retardtablette enthält 51,78 mg Lactose

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Retardtablette

Targin 10 mg/5 mg *Retardtabletten*

Oblonge, weiße, mit einem Film überzogene Tabletten mit der Prägung „OXN“ auf einer Seite und „10“ auf der anderen Seite.

Targin 20 mg/10 mg *Retardtabletten* Oblonge

rosafarbene, mit einem Film überzogene Tabletten mit der Prägung „OXN“ auf einer Seite und „20“ auf der anderen Seite.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

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

Der Opioidantagonist Naloxon ist in Targin enthalten, um einer Opioid-induzierten Obstipation entgegenzuwirken, indem er die Wirkung des Oxycodons an den Opioidrezeptoren lokal im Darm blockiert.

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Targin ist zum Einnehmen bestimmt

Dosierung

Die analgetische Wirksamkeit von Targin entspricht der von Oxycodonhydrochlorid in retardierter Form.

Die Dosierung soll an die Schmerzintensität und an die individuelle Empfindlichkeit des Patienten angepasst werden. Es gelten folgende allgemeine Dosierungsempfehlungen für Targin:

Erwachsene

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

Patienten, die bereits Opioide erhalten haben, können unter Berücksichtigung des vorherigen Opioidbedarfs die Therapie mit Targin in einer höheren Dosis beginnen.

Die tägliche Maximaldosis von Targin beträgt 80 mg Oxycodonhydrochlorid und 40 mg Naloxonhydrochlorid. Für Patienten, die höhere Dosierungen benötigen, sollte im gleichen Zeitschema die zusätzliche Gabe von retardiertem Oxycodonhydrochlorid erwogen werden, wobei die Tagesmaximaldosis von 400 mg Oxycodonhydrochlorid zu berücksichtigen ist. Der günstige Einfluss von Naloxon auf die Darmtätigkeit kann hierbei beeinträchtigt werden.

Nach 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 festen Zeitschema erhalten, benötigen schnell freisetzen Analgetika als Bedarfsmedikation zur Therapie von Durchbruchschmerzen. Targin ist eine retardierte Formulierung und daher für die Behandlung von Durchbruchschmerzen nicht vorgesehen. Die Einzeldosis der Bedarfsmedikation sollte ungefähr 1/6 der entsprechenden Tagesdosis von Oxycodonhydrochlorid betragen. Wird eine Bedarfsmedikation häufiger als zweimal pro Tag benötigt, ist dies üblicherweise ein Anzeichen dafür, dass eine Dosiserhöhung von Targin erforderlich ist. Diese Anpassung sollte alle 1-2 Tage in Dosisschritten von zweimal täglich 5 mg/2,5 mg oder wenn nötig zweimal täglich 10 mg/5 mg Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid bis zum Erreichen einer stabilen Dosis erfolgen. Das Ziel ist eine patientenspezifische Dosierung, die bei zweimal täglicher Gabe eine adäquate Analgesie und so wenig wie möglich Bedarfsmedikation so lange ermöglicht, wie eine Schmerztherapie notwendig ist.

Targin wird in der ermittelten Dosierung zweimal täglich nach einem festen Zeitschema eingenommen. Obwohl die gleichmäßige Gabe (gleiche Dosis morgens und abends) nach einem festen Zeitschema (alle 12 Stunden) für die Mehrzahl der Patienten angemessen ist, kann es für einige Patienten von Vorteil sein - in Abhängigkeit von der individuellen Schmerzsituation - die Mengen ungleich zu verteilen. Im Allgemeinen sollte die kleinste analgetisch wirksame Dosis ausgewählt werden.

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

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren

Targin wird für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen, da Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit fehlen.

Ältere Patienten

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

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

In einer klinischen Studie wurde gezeigt, dass die Plasmaspiegel von Oxycodon und Naloxon bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen erhöht waren. Naloxonplasmaspiegel waren dabei stärker erhöht als die von Oxycodon (siehe Abschnitt 5.2). Die klinische Relevanz der relativ hohen Naloxonplasmaspiegel bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist noch nicht bekannt. Bei Patienten mit geringfügig beeinträchtigter Leberfunktion ist bei der Anwendung von Targin Vorsicht geboten (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). Naloxonplasmaspiegel waren dabei stärker erhöht als die von Oxycodon. Die klinische Relevanz der relativ hohen Naloxonplasmaspiegel bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist noch nicht bekannt. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist bei der Anwendung von Targin Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

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

Die Retardtabletten können entweder zu den Mahlzeiten oder unabhängig davon mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen werden. Die Retardtabletten müssen im Ganzen geschluckt und dürfen nicht geteilt oder zerkaut werden.

Anwendungsdauer

Targin soll nicht länger als unbedingt notwendig angewendet werden. Falls in Abhängigkeit von Art und Schwere der Erkrankung eine Langzeitbehandlung erforderlich ist, sollte eine sorgfältige und regelmäßige Beobachtung sicherstellen, in welchem Ausmaß eine Weiterbehandlung notwendig ist. Falls eine Opioid-Therapie nicht länger angezeigt ist, sollte die Therapie ausschleichend beendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

- ❖ Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile,
- ❖ Jegliche Situationen, in denen Opioide kontraindiziert sind,
- ❖ Schwere Atemdepression mit Hypoxie und/oder Hyperkapnie;
- ❖ Schwere chronisch obstruktive Lungenerkrankung,
- ❖ Cor pulmonale,
- ❖ Schweres Bronchialasthma,
- ❖ Nicht opioid-bedingter paralytischer Ileus,
- ❖ Mittlere bis schwere Leberfunktionstörung.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine Atemdepression ist die bedeutsamste Gefährdung durch Opioide.

Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Targin bei älteren oder geschwächten Patienten, bei Patienten mit opioid-bedingtem paralytischem Ileus, schwerer Beeinträchtigung der Lungenfunktion, Myxödem, Hypothyreose, Addisonscher Krankheit (Nebennierenrinden-Insuffizienz), Intoxikations-Pschose, Cholelithiasis, Prostatahypertrophie, Alkoholismus, Delirium tremens, Pankreatitis, Hypotonie, Hypertonie, vorher bestehenden Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Kopfverletzungen (wegen des Risikos von Zuständen mit erhöhtem Hirndruck), Epilepsie oder Prädisposition zu Krampfanfällen oder Patienten, die MAO-Hemmer einnehmen.

Vorsicht ist auch geboten bei der Anwendung von Targin bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung oder mit Nierenfunktionsstörungen. Eine sorgsame medizinische Überwachung ist insbesondere bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung notwendig.

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

Die Umstellung von Patienten unter Langzeitanwendung mit hohen Dosierungen von Opioiden auf Targin kann anfänglich Entzugssymptome auslösen. Eine besondere Beobachtung dieser Patienten kann notwendig sein.

Targin ist zur Entzugsbehandlung nicht geeignet.

Bei längerfristiger Anwendung kann es zur Entwicklung einer Toleranz gegenüber dem Arzneimittel kommen, so dass eine höhere Dosierung zum Erzielen des erwünschten analgetischen Effektes erforderlich sein könnte. Die chronische Anwendung von Targin kann zu physischer Abhängigkeit führen. Bei abrupter Beendigung der Therapie können Entzugssymptome auftreten. Falls die Therapie mit Targin nicht länger erforderlich ist, kann es deshalb ratsam sein, die Tagesdosis allmählich zu reduzieren, um das Auftreten von Entzugssymptomen zu vermeiden.

Eine psychische Abhängigkeit (Arzneimittelsucht) kam sich nach Gabe opioidhaltiger Analgetika, wie Targin, entwickeln. Bei anamnestischem Alkohol-, Drogen- oder Arzneimittelmissbrauch ist Targin nur mit besonderer Vorsicht zu verordnen. Der Wirkstoff Oxycodon für sich hat, ähnlich wie andere stark wirksame Opioidrezeptoragonisten, ein Missbrauchspotenzial.

Um die Verzögerung der Freisetzung (der Wirkstoffe) der Retardtabletten nicht zu beeinträchtigen, müssen die Retardtabletten im Ganzen eingenommen werden und dürfen nicht zerteilt, zerkaut oder zerrieben werden. Die Einnahme zerkleinerter, zerkauter oder zerriebener Retardtabletten führt zu einer schnelleren Wirkstofffreisetzung und Resorption einer möglicherweise letalen Dosis von Oxycodon (siehe Abschnitt 4.2).

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

Es gibt keine Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit von Targin bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren, so dass eine Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen wird.

Es liegen keine klinischen Erfahrungen bei Krebspatienten mit Peritonealkarzinose oder beginnender Darmobstruktion im fortgeschrittenen Stadium von Tumorerkrankungen des Verdauungstraktes oder Beckenbereichs vor. Daher wird eine Anwendung von Targin bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Die Gabe von Targin wird präoperativ und während der ersten 12-24 Stunden postoperativ nicht empfohlen. In Abhängigkeit von Art und Umfang des chirurgischen Eingriffs, dem gewählten Anästhesieverfahren, der sonstigen Begleitmedikation sowie vom individuellen Zustand des Patienten ist der Zeitpunkt des postoperativen Einsatzes von Targin nach sorgfältiger Abwägung von Nutzen und Risiko im Einzelfall festzulegen.

Vor jedem Missbrauch von Targin durch Drogenabhängige wird dringend gewarnt.

Wenn Targin von Personen, die von Opioid-Rezeptoragonisten wie Heroin, Morphin oder Methadon abhängig sind, parenteral, intranasal oder oral missbraucht wird, sind auf Grund der Opioidrezeptor-antagonistischen Eigenschaften von Naloxon deutliche Entzugssymptome zu erwarten oder bereits bestehende Entzugssymptome, können verstärkt werden (siehe Abschnitt 4.9).

Targin besteht aus einer dualen Polymer-Matrix und ist nur zum Einnehmen bestimmt. Eine missbräuchliche parenterale Verabreichung der Tablettenbestandteile (insbesondere von Talkum) kann zur Nekrose lokalen Gewebes und zu Lungengranulomen oder zu anderen schwerwiegenden potenziell letalen Nebenwirkungen führen.

Die leere Matrix der Retardtabletten wird unter Umständen sichtbar mit dem Stuhl ausgeschieden.

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. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Targin nicht einnehmen.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien bei Erwachsenen durchgeführt.

Zentral dämpfend wirkende Substanzen (z.B.. Alkohol, andere Opioide, Sedativa, Hypnotika, Antidepressiva, Schlafmittel, Phenothiazine, Neuroleptika, Antihistaminika und Antiemetika) können den ZNS-dämpfenden Effekt (z. B. die Atemdepression) von Targin verstärken.

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

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

In-vitro-Studien zur Metabolisierung zeigten, dass keine klinisch relevanten Wechselwirkungen zwischen Oxycodon und Naloxon zu erwarten sind. Klinisch relevante Wechselwirkungen mit Substanz, die über die GYP-Isomere, GYP1A2, CYP2A6, GYP2C9/19, CYP2D6 GYP2E1 und CYP3A4 metabolisiert werden, sind im therapeutischen Dosierungsbereich von Targin Retardtabletten nicht zu erwarten. Darüber hinaus ist in therapeutischen Konzentrationen die Wahrscheinlichkeit für klinisch relevante Wechselwirkungen von Paracetamol, Acetylsalicylsäure oder Naltrexon mit der Kombination von Oxycodon und Naloxon äußerst gering.

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

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von Targin in der Schwangerschaft oder unter der Geburt vor. Daten über eine begrenzte Anzahl von exponierten Schwangeren mit Oxycodon deuten nicht auf ein erhöhtes Risiko von angeborenen Fehlbildungen hin. Es liegen keine hinreichenden Daten über die Verwendung von Naloxon bei Schwangeren vor. Die systemische Verfügbarkeit von Naloxon bei Frauen nach der Einnahme von Targin ist 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 5.2). Tierstudien mit Oxycodon oder Naloxon als Einzelsubstanzen haben keine teratogene oder embryotoxische Wirkung gezeigt.

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

Targin sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der Nutzen das mögliche Risiko für den Fötus oder das Neugeborene eindeutig überwiegt

Stillzeit

Oxycodon geht in die Muttermilch über. Es wurde ein Verhältnis von 3,4:1 gemessen, und es ist daher möglich, dass beim gestillten Kind Oxycodon-Effekte auftreten. Es ist nicht bekannt, ob Naloxon ebenfalls in die Muttermilch übergeht. Systemische Naloxon-Spiegel sind nach Gabe von Targin jedoch 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 sollte das Stillen unterbrochen oder abgestillt werden.

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

Targin kann die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Dies ist insbesondere zu Beginn einer Therapie mit Targin, nach einer Dosiserhöhung oder dem Wechsel des Arzneimittels, sowie beim Zusammenwirken von Targin mit Alkohol oder anderen ZNS dämpfenden Substanzen zu erwarten. Bei einer stabilen Therapie sind Beschränkungen nicht zwangsläufig erforderlich. Deshalb sollten Patienten mit ihrem behandelnden Arzt besprechen, ob sie Auto fahren oder Maschinen bedienen dürfen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

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

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

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.

Erkrankungen des Immunsystem

Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Appetitabnahme bis zum Appittverlust

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Unruhe

Gelegentlich: Denkstörungen, Angst, Verwirrheitszustände, Depressionen, euphorische Stimmung, Halluzinationen, Schlaflosigkeit, Nervosität

Selten: Alptraum

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schwindelgefühl, Kopfschmerz

Gelegentlich: Aufmerksamkeitsstörungen, Parästhesien, Somnolenz, Sprachstörungen, Tremor

Selten: Konvulsionen (insbesondere bei Personen mit Epilepsie oder Prädisposition zu Krampfanfällen), Sedierung, Synkope

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Sehstörungen

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Häufig: Vertigo

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Angina pectoris insbesondere bei Patienten mit vorher bestehender koronarer Harzkrankheit; Palpitationen

Selten: Tachykardie

Gefäßerkrankungen

Häufig: Blutdruckabfall

Gelegentlich: Blutdruckanstieg

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Dyspnoe, Rhinorrhoe, Husten

Selten: Gähnen

Sehr selten: Atemdepression

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Abdominalschmerz, Obstipation, Diarrhoe, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Erbrechen, Übelkeit
Flatulenz

Gelegentlich: aufgetriebener Bauch, Aufstoßen

Selten: Zahnerkrankungen

Leber- und Gallenerkrankungen

Häufig: Erhöhung leberspezifischer Enzyme

Gelegentlich: Gallenkolik

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: Erektionsstörungen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Pruritus, Hautreaktionen/ Hautausschlag, Hyperhidrosis

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Gelegentlich: Muskelkrämpfe, Muskelzucken, Myalgie

Erkrankungen der Nieren und Hantwege

Gelegentlich: Harndrang

Selten: Harnretention

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Arzneimittelentzugssyndrome, Hitze- und Kältegefühl, Schüttelfrost, Schwächezustände (Asthenie)

Gelegentlich: Brustkorbschmerz, Unwohlsein, Schmerzen, periphere Ödeme, Gewichtsabnahme

Selten: Gewichtszunahme

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

Gelegentlich: 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.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Selten: Herpes simplex

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Anaphylaktische Reaktionen

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Selten: Dehydratation, Appetitsteigerung

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Stimmungs- und Persönlichkeitsveränderungen, verminderte Aktivität, psychomotorische Hyperaktivität, Agitiertheit

Gelegentlich: Wahrnehmungsstörungen (z. B. Derealisation), verminderte Libido

Nicht bekannt: psychische Arzneimittelabhängigkeit

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich: Konzentrationsstörungen, Migräne, Geschmacksstörungen, erhöhter Muskeltonus, unwillkürliche Muskelkontraktionen, Hypoästhesie, Koordinationsstörungen

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths;

Gelegentlich: Hörstörungen

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Vasodilatation

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Dysphonie

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Schluckauf

Gelegentlich: Mundulcerationen, Stomatitis

Selten: Melaena, Zahnfleischbluten, Dysphagie

Sehr selten: Ileus

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Selten: Trockene Haut

Sehr selten: Urtikaria

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: Dysurie

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Seiten: Amenorrhoe

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Ödeme

Selten: Durst
Nicht bekannt: Toleranz

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung

Abhängig von der individuellen Anamnese kann sich eine Überdosierung von Targin durch Symptome äußern, die entweder durch Oxycodon (Opioidrezeptoragonist) oder durch Naloxon (Opioidrezeptorantagonist) hervorgerufen werden.

Symptome einer Oxycodonüberdosierung sind Miosis, Atemdepression, Somnolenz, bis hin zum Stupor, verminderte Spannung der Skelettmuskulatur, Bradykardie sowie Abfall des Blutdrucks. In schwereren Fällen können Koma, ein nicht-kardiogenes Lungenödem und Kreislaufversagen, unter Umständen mit letalem Ausgang, auftreten.

Symptome einer reinen Überdosierung mit Naloxon sind kaum zu erwarten.

Therapie einer Überdosierung

Entzugssymptome aufgrund einer Überdosierung mit Naloxon sollten unter umfassender Beobachtung symptomatisch behandelt werden.

Bei klinischen Symptomen, die auf eine Oxycodon-Überdosierung hinweisen, ist gegebenenfalls die intravenöse Gabe eines Opioidrezeptorantagonisten (z. B. 0,4-2 mg Naloxonhydrochlorid intravenös) angezeigt. Diese Einzeldosis muss je nach klinischer Erfordernis in zwei- bis dreiminütigen Abständen wiederholt werden. Auch die Gabe durch Infusion von 2 mg Naloxonhydrochlorid in 500 ml isotonischer Kochsalz- oder 50%iger Dextroselösung (entsprechend 0,004 mg Naloxon/ml) ist möglich. Dabei soll die Infusionsgeschwindigkeit auf die zuvor verabreichten Bolusdosierungen und die Reaktion des Patienten abgestimmt sein. Eine Magenspülung kann in Erwägung gezogen werden.

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

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Oxycodon, Kombinationen
ATC-Code: N02AA55

Oxycodon und Naloxon besitzen eine Affinität zu Kappa-, My- und Delta-Opioidrezeptoren im Gehirn, Rückenmark und peripheren Organen (z. B. Darm). Oxycodon wirkt an diesen Rezeptoren als Opioidrezeptoragonist und bewirkt eine Schmerzlinderung durch die Bindung an die endogenen Opioid-Rezeptoren im ZNS. Im Gegensatz dazu ist Naloxon ein reiner Antagonist an allen Opioidrezeptortypen.

Auf Grund des ausgeprägten First-pass-Metabolismus liegt die Bioverfügbarkeit von Naloxon bei oraler Gabe bei < 3 %, so dass eine klinisch relevante systemische Wirkung kaum 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.

In einer zwölfwöchigen kontrollierten, verblindeten Parallelgruppenstudie mit 322 Patienten mit opioid-induzierter Obstipation hatten Patienten, die mit Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid Retardtabletten behandelt wurden, im Vergleich zu denen, die nur Oxycodonhydrochlorid Retardtabletten erhielten, im Durchschnitt einen zusätzlichen spontanen Stuhlgang in der letzten Behandlungswoche ($p < 0,0001$). Der Gebrauch von Laxantien in den ersten 4 Wochen war signifikant niedriger in der Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid-Gruppe im Vergleich zur Oxycodonhydrochlorid-Monotherapiegruppe (31 % vs. 55 %, $p < 0,0001$). Gleichartige Ergebnisse

wurden in einer Studie mit 265 Nicht-Tumorschmerzpatienten erzielt, die vergleichbare Tagesdosierungen von 60mg/30mg bis 80mg/40mg Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid Retardtabletten bzw. 60 mg bis 80mg Oxycodonhydrochlorid Retardtabletten (Monotherapie) erhalten haben.

Opioide können die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren- oder -Gonaden-Achsen beeinflussen. Zu den Veränderungen, die beobachtet werden können, zählen ein Anstieg des Prolaktin im Serum und eine Abnahme von Kortisol und Testosteron im Plasma. Eine Manifestation klinischer Symptome auf Grund dieser Hormonveränderungen kann möglich sein.

Präklinische Studien zeigen unterschiedliche Effekte natürlicher Opioide auf Komponenten des Immunsystems. Die klinische Bedeutung dieser Befunde ist nicht bekannt. Es ist nicht bekannt, ob Oxycodon, ein semisynthetisches Opioid, ähnliche Wirkungen auf das Immunsystem aufweist wie natürliche Opioide.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Oxycodonhydrochlorid

Resorption

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

Verteilung

Nach der Resorption wird Oxycodon im gesamten Körper verteilt. Die Plasmaproteinbindung beträgt etwa 45 %.

Oxycodon tritt in die Plazenta über und lässt sich in der Muttermilch nachweisen.

Metabolismus

Oxycodon wird in der Leber zu Noroxycodon und Oxymorphon und mehreren Glucuroniden abgebaut. Noroxycodon, Oxymorphon, Noroxymorphon werden durch das Cytochrom-P450-System generiert. In-vitro-Studien deuten darauf hin, dass therapeutische Dosen von Cimetidin wahrscheinlich keinen signifikanten Einfluss auf die Entstehung von Noroxycodon haben. Chinidin reduziert die Entstehung von Oxymorphon im Menschen ohne einen substantiellen Einfluss auf die Pharmakodynamik von Oxycodon zu haben. Der Beitrag von Metaboliten zur Wirkung ist vernachlässigbar.

Elimination

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

Naloxonhydrochlorid

Resorption

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

Verteilung

Naloxon geht in die Plazenta über. Es ist nicht bekannt, ob Naloxon ebenfalls in die Muttermilch übergeht.

Metabolismus und Elimination

Bei parenteraler Gabe beträgt die Plasma-Halbwertszeit ungefähr eine Stunde. Die Dauer der Wirksamkeit ist abhängig von der Dosis und der Art der Anwendung. Die intramuskuläre Injektion bewirkt einen längeren Effekt als die intravenöse Applikation. Naloxon wird in der Leber metabolisiert und über den Urin ausgeschieden. Die Hauptmetaboliten sind Naloxon-3-Glucuronid, 6β-Naloxol und seine Glucuronide.

Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid Kombination (Targin)

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

Alle Wirkstärken von Targin sind untereinander austauschbar.

Bei Einnahme von Targin in maximaler Dosierung sind die Plasmakonzentrationen von Naloxon so gering, dass eine sinnvolle pharmakokinetische Analyse nicht durchführbar ist. Die pharmakokinetische Analyse kann mit dem Surrogatparameter Naloxon-3-Glucuronid erfolgen, da mit diesem messbare Plasmakonzentrationen erreicht werden.

Im Allgemeinen waren die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) und die Bioverfügbarkeit von Oxycodon bei Einnahme nach einem fettreichen Frühstück im Durchschnitt um 16 % bis 30 % höher als bei Einnahme in nüchternem Zustand. Dies ist nicht klinisch relevant, so dass Targin Retardtabletten entweder während der Mahlzeiten oder unabhängig davon eingenommen werden können (siehe Abschnitt 4.2).

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

Ältere Patienten

Oxycodon

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

Naloxon

Die Naloxon AUC_t stieg bei älteren im Vergleich zu jüngeren Probanden auf durchschnittlich 182 % (90 % C.I.: 123, 270) an. Die Naloxon C_{max} stieg auf durchschnittlich 173 % (90 % C.I.: 107, 208). Die Naloxon C_{min} stieg auf durchschnittlich 317 % (90 % C.I.: 142, 708).

Naloxon-3-Glucuronid

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

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Oxycodon

Die Oxycodon AUC_{INF} stieg bei Patienten mit geringer, mittelstarker und starker Leberfunktionsstörung im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 143 % (90 % C.I.: 111, 184), 319 % (90 % C.I.: 248, 411) und 310 % (90 % C.I.: 241, 398). Die Oxycodon C_{max} stieg im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 120 % (90 % C.I.: 99, 144), 201 % (90 % C.I.: 166, 242) und 191 % (90 % C.I.: 158, 231) bei geringer, mittelstarker und starker hepatischer Insuffizienz. Die Oxycodon $t_{1/2Z}$ stieg im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 108 % (90 % C.I.: 70, 146), 176 % (90 % C.I.: 138, 215) und 183 % (90 % C.I.: 145, 221) bei geringer, mittelstarker und starker hepatischer Insuffizienz.

Naloxon

Die Naloxon AUC_t stieg im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 411 % (90 % C.I.: 152, 1112), 11518 % (90 % C.I.: 4259, 31149) und 10666 % (90 % C.I.: 3944, 28847) bei geringer, mittelstarker und starker hepatischer Insuffizienz. Die Naloxon C_{max} stieg im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 193 % (90 % C.I.: 115, 324), 5292 % (90 % C.I.: 3148, 8896) und 5252 % (90 % C.I.: 3124, 8830) bei geringer, mittelstarker und starker hepatischer Insuffizienz. Die Naloxon $t_{1/2Z}$ und die entsprechende AUC_{INF} konnte auf Grund einer ungenügenden Datenlage nicht errechnet werden. Der Vergleich der Bioverfügbarkeiten für Naloxon beruht daher auf AUC_t -Werten.

Naloxon-3-Glucuronid

Die Naloxon-3-Glucuronid AUC_{INF} stieg im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 157 % (90 % C.I.: 89, 279), 128 % (90 % C.I.: 72, 227) und 125 % (90 % C.I.: 71, 222) bei geringer, mittelstarker und starker hepatischer Insuffizienz. Die Naloxon-3-Glucuronid C_{max} stieg im Vergleich zu gesunden Probanden durchschnittlich bei geringer hepatischer Insuffizienz auf 141 % (90 % C.I.: 100, 197), bei mittelstarker hepatischer Insuffizienz auf durchschnittlich 118 % (90 % C.I.: 84, 166) und bei starker hepatischer Insuffizienz auf durchschnittlich 98 % (90 % C.I.: 70, 137). Die Naloxon-3-Glucuronid t_{1/2Z} stieg im Vergleich zu gesunden Probanden durchschnittlich bei geringer hepatischer Insuffizienz auf durchschnittlich 117 % (90 % C.I.: 72, 161) sank auf durchschnittlich 77 % (90 % C.I.: 32, 121) und 94 % (90 % C.I.: 49, 139) bei mittelstarker und starker hepatischer Insuffizienz.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Oxycodon

Die Oxycodon AUC_{INF} im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 153 % (90 % C.I.: 130, 182), 166 % (90 % C.I.: 140, 196) und 224 % (90 % C.I.: 190, 266) bei geringer, mittelstarker und starker renal Insuffizienz. Die Oxycodon C_{max} stieg im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 110 % (90 % C.I.: 94, 129), 135 % (90 % C.I.: 115, 159) und 167 % (90 % C.I.: 142, 196) bei geringer, mittelstarker und starker renal Insuffizienz. Die Oxycodon t_{1/2Z} stieg im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 149 %, 123 % und 142 % bei geringer, mittelstarker und starker renal Insuffizienz.

Naloxon

Die Naloxon AUC_t stieg im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 2850 % (90 % C.I.: 369, 22042), 3910 % (90 % C.I.: 506, 30243) und 7612 % (90 % C.I.: 984, 58871) bei geringer, mittelstarker und starker renal Insuffizienz. Die Naloxon C_{max} stieg im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 1076 % (90 % C.I.: 154, 7502), 858 % (90 % C.I.: 123, 5981) und 1675 % (90 % C.I.: 240, 11676) bei geringer, mittelstarker und starker renal Insuffizienz. Die Naloxon t_{1/2Z} und die entsprechende AUC_{INF} konnte auf Grund einer ungenügenden Datenlage nicht errechnet werden. Der Vergleich der Bioverfügbarkeiten für Naloxon beruht daher auf AUC_t-Werten. Die Quotienten wurden möglicherweise dadurch beeinflusst, dass die Naloxonplasmaspiegel in gesunden Probanden nicht ausreichend charakterisiert werden konnten.

Naloxon-3-Glucuronid

Die Naloxon-3-Glucuronid AUC_{INF} stieg im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 220 % (90 % C.I.: 148, 327), 370 % (90 % C.I.: 249, 550) und 525 % (90 % C.I.: 354, 781) bei geringer, mittelstarker und starker renal Insuffizienz. Die Naloxon-3-Glucuronid C_{max} stieg im Vergleich zu gesunden Probanden auf 148 % (90 % C.I.: 110, 197), 202 % (90 % C.I.: 151, 271) und 239 % (90 % C.I.: 179, 320) bei geringer, mittelstarker und starker renal Insuffizienz. Die Naloxon-3-Glucuronid t_{1/2Z} zeigte keine signifikante Änderung bei renal Insuffizienz im Vergleich zu gesunden Probanden.

Missbrauch

Um die Retardierung von Targin nicht zu zerstören, dürfen die Tabletten nicht zerteilt, zerrieben oder zerkaut werden, da dies zu einer schnelleren Wirkstofffreisetzung führt. Darüber hinaus verfügt Naloxon über eine langsamere Elimination bei intranasaler Gabe. Dies führt dazu, dass eine missbräuchliche Anwendung von Targin nicht zu den beabsichtigten missbräuchlichen Effekten führt. Im Tierexperiment konnte bei Ratten, die von Oxycodon abhängig waren, bei der intravenösen Anwendung von Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid im Verhältnis 2:1 Entzugssymptome festgestellt werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es gibt keine reproduktionstoxikologischen Daten zur Kombination von Oxycodon mit Naloxon.

Studien mit den Einzelsubstanzen zeigten, dass Oxycodon keine Auswirkung auf die Fertilität und die frühe embryonale Entwicklung in Dosierungen von bis zu 8 mg/kg Körpergewicht bei männlichen und weiblichen Ratten sowie in Dosierungen von bis zu 125 mg/kg Körpergewicht beim Kaninchen hat. Wurden beim Kaninchen Daten der einzelnen Feten zur statistischen Auswertung herangezogen, konnte eine dosisabhängige Zunahme an Entwicklungsstörungen beobachtet werden (Zunahme der

Inzidenz an 27 Rumpfwirbeln oder zusätzlichen Rippenpaaren). Wurden die gesamten Würfe der statistischen Auswertung dieser Parameter zugrunde gelegt, war nur die Inzidenz der 27 Rumpfwirbel in der 125 mg/ kg Gruppe erhöht, eine Dosierung, die schwere toxische Wirkung in den tragenden Müttertieren zeigte. In einer Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung in Ratten war das Körpergewicht der F1 Generation in der 6 mg/kg/Tag-Gruppe niedriger als in der Kontrollgruppe, bei einer Dosis, die Gewicht und Nahrungseinnahme der Müttertiere reduzierte (NOAEL 2/mg/kg Körpergewicht). Es gab weder Wirkungen auf die physischen, reflexologischen und sensorischen Entwicklungsparameter noch auf die Verhaltens- oder Reproduktionskennzahlen. In Standardstudien zur Reproduktionstoxizität war Naloxon nach oraler Gabe auch bei hohen Dosen weder teratogen noch embryo/fetotoxisch und beeinflusste nicht die peri-/postnatale Entwicklung.

In sehr hohen Dosen (800 mg/kg/Tag) bewirkte Naloxon eine erhöhte Jungtiersterblichkeit unmittelbar nach der Geburt in Dosen, die signifikante Toxizität in den Müttertieren bewirkte (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 oder Oxycodon als Einzelsubstanz wurden nicht durchgeführt Eine 24-monatige erste Kanzerogenitätsstudie mit Naloxon in Dosierungen bis zu 100 mg/kg/Tag in Ratten zeigte, dass Naloxon unter diesen Bedingungen nicht kanzerogen ist

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

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern: Ethylcellulose, Stearylalkohol, Lactose-Monohydrat, Talkum, Magnesiumstearat, Povidon K 30

Filmüberzug:

Poly(vinylalkohol), Titandioxyd (E 171), Macrogol 3350, Talkum

Targin 20 mg/10 mg Retardtabletten:
Eisen(III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht bekannt

6.3 Dauer der Haltbarkeit

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

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Polyvinylchlorid/Aluminium-Folien-Blisterpackungen

20 Retardtabletten
50 Retardtabletten
100 Retardtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. Inhaber der Zulassung, Import und Vertrieb in der BRD

PB Pharma GmbH
Lise-Meitner-Straße 10
40670 Meerbusch
Tel.: 0 21 59 / 91 44 70
Fax: 0 21 59 / 91 44 45

Mitvertreiber:

MPA Pharma GmbH
Otto-Hahn-Str. 11
22946 Trittau

EMRA-MED Arzneimittel GmbH
Otto-Hahn-Str. 11
22946 Trittau

Abpackung, Kennzeichnung und Freigabe:

PS Pharma Service GmbH
Lise-Meitner-Straße 10
40670 Meerbusch

Hersteller:

Mundipharma GmbH
Mundipharma Straße 2
65549 Limburg (Lahn)

8. Zulassungsnummern

Targin 10 mg/5 mg Retardtabletten

7argin 20 mg/10 mg mg Retardtabletten

9. Datum der Erteilung der Zulassung**10. Stand der Information**

09/2012

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel

Dieses Arzneimittel enthält eine Zubereitung aus Stoffen, deren Wirkung in der medizinischen Wissenschaft noch nicht allgemein bekannt ist.