Targin 20 mg/10 mg Retardtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Targin 20 mg/10 mg Retardtablette enthält 51,78 mg wasserfreie Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Retardtablette

Targin 10 mg/5 mg Retardtabletten

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

Targin 20 mg/10 mg Retardtabletten

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

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

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

Targin wird angewendet bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Analgesie

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

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

Erwachsene

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

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

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

Targin 5 mg/2,5 mg ist für die Titration auf eine stabile Dosis bei Beginn der Opioidtherapie und zur individuellen Dosisanpassung bestimmt.

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

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

Die ermittelte Dosis von Targin Retardtabletten wird zweimal täglich nach einem festen Zeitschema eingenommen. Obwohl eine symmetrische Dosierung (gleiche Dosis morgens und abends) nach einem festen Zeitschema (alle 12 Stunden) für die Mehrzahl der Patienten geeignet ist, kann eine asymmetrische Dosierung - in Abhängigkeit von der individuellen Schmerzsituation - für einige Patienten günstig sein. Im Allgemeinen sollte die kleinste analgetisch wirksame Dosis gewählt werden.
Bei der Behandlung von Nicht-Tumorschmerzen sind im Allgemeinen Tagesdosen bis 40 mg/20 mg Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid ausreichend, höhere Dosierungen können erforderlich sein.
Für Dosierungen, die mit diesen beiden Stärken (Targin 10 mg/5 mg Retardtabletten und Targin 20 mg/10 mg Retardtabletten) nicht einstellbar sind, sind weitere Stärken dieses Arzneimittels verfügbar.

Restless-Legs-Syndrom (RLS)

Targin Retardtabletten sind angezeigt bei Patienten, die seit mindestens 6 Monaten unter RLS leiden. RLS-Symptome sollten täglich und tagsüber (≥ 4 Tage/ Woche) auftreten. Targin Retardtabletten sollten nach dem Versagen einer dopaminergen Therapie angewendet werden. Das Versagen einer dopaminergen Therapie wird definiert als unzureichende initiale Response, eine Response, die im Laufe Zeit unzureichend geworden ist, als Eintreten einer Augmentation oder unzumutbarer Unverträglichkeit trotz angemessener Dosierung. Eine Vorbehandlung mit mindestens einem dopaminergen Arzneimittel sollte über mindestens 4 Wochen erfolgt sein. Eine kürzere Behandlungsdauer kann im Falle einer unzumutbaren Unverträglichkeit der dopaminergen Behandlung vertretbar sein.
Die Dosierung ist an die Empfindlichkeit des jeweiligen Patienten individuell anzupassen.
Die Behandlung von Patienten mit Restless-Leg-Syndrom mit Targin Retardtabletten sollte von einem mit der Behandlung dieser Erkrankung vertrauten Arzt überwacht werden.
Sofern nicht anders verordnet, sollten Targin Retardtabletten wie folgt verabreicht werden:

Erwachsene

Die Anfangsdosis beträgt im Allgemeinen 5 mg/2,5 mg Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid alle 12 Stunden.
Ist eine höhere Dosis erforderlich, wird eine wöchentliche Titration empfohlen. Die mittlere Tagesdosis in der Pivotstudie betrug 20 mg/10 mg Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid. Manche Patienten profitieren von einer höheren Tagesdosis von bis zu maximal 60 mg/30 mg Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid.
Die ermittelte Dosis von Targin Retardtabletten wird zweimal täglich nach einem festen Zeitschema eingenommen. Obwohl eine symmetrische Dosierung (gleiche Dosis morgens und abends) nach einem festen Zeitschema (alle 12 Stunden) für die Mehrzahl der Patienten geeignet ist, kann eine asymmetrische Dosierung - in Abhängigkeit von der individuellen Situation - für einige Patienten günstig sein. Im Allgemeinen sollte die kleinste wirksame Dosis gewählt werden.
Für Dosierungen, die mit diesen beiden Stärken (Targin 10 mg/5 mg Retardtabletten und Targin 20 mg/10 mg Retardtabletten) nicht einstellbar sind, sind weitere Stärken dieses Arzneimittels verfügbar.

Analgesie/ Restless-Legs-Syndrom

Ältere Patienten

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

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

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

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Zur oralen Anwendung bestimmt.
Targin wird in der ermittelten Dosierung zweimal täglich nach einem festen Zeitschema eingenommen.
Die Retardtabletten können entweder zu den Mahlzeiten oder davon unabhängig mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen werden. Targin muss im Ganzen eingenommen und darf nicht gebrochen, zerkaut oder zerkleinert werden.

Dauer der Anwendung
Targin Retardtabletten sollen nicht länger als unbedingt notwendig verabreicht werden. Falls abhängig von Art und Schwere der Erkrankung eine längerfristige Schmerzbehandlung erforderlich ist, soll eine sorgfältige und regelmäßige Beobachtung sicherstellen, in welchem Ausmaß eine Weiterbehandlung notwendig ist.
Analgesie
Falls eine Opioid-Therapie nicht länger angezeigt ist, sollte die Therapie ausschleichend beendet werden (siehe Abschnitt 4.4).
Restless-Legs-Syndrom
Während der Therapie mit Targin Retardtabletten sollten die Patienten mindestens alle drei Monate klinisch untersucht werden. Die Behandlung sollte nur fortgesetzt werden, wenn Targin Retardtabletten als wirksam erachtet wird und wenn angenommen werden kann, dass der Nutzen die Nebenwirkungen und mögliche Schäden für den Patienten überwiegt. Bevor die RLS Behandlung über ein Jahr hinaus fortgesetzt wird, sollte eine Auswaschphase durch schrittweises Ausschleichen von Targin über einen Zeitraum von ungefähr einer Woche erwogen werden, um zu ermitteln, ob eine Weiterbehandlung mit Targin Retardtabletten angezeigt ist.
Falls der Patient keine Opioid-Therapie mehr benötigt, wird die Beendigung der Behandlung durch ein Ausschleichen des Arzneimittels über etwa eine Woche empfohlen, um das Risiko eines Entzugssyndroms zu verringern (siehe Abschnitt 4.4)

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Situationen, bei 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 Leberfunktionsstörung

Zusätzlich bei Restless-Legs-Syndrom:

- Missbrauch von Opioiden in der Anamnese

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Das Hauptrisiko einer übermäßigen Opioidanwendung ist eine Atemdepression. Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Targin Retardtabletten bei älteren oder geschwächten Patienten, bei Patienten mit opioid-bedingtem paralytischem Ileus, stark eingeschränkter Lungenfunktion, bei Patienten mit Schlafapnoesyndrom, Myxödem, Hypothyreose, Addisonscher Krankheit (Nebennierenrinden-Insuffizienz), toxischer Psychose, Cholelithiasis, Prostatahypertrophie, Alkoholismus, Delirium tremens, Pankreatitis, Hypotonie, Hypertonie, Herz-Kreislauf-Erkrankungen in der Anamnese, Kopfverletzungen (wegen des Risikos eines erhöhten Hirndruckes), Epilepsie oder Prädisposition zu Krampfanfällen oder Patienten, die MAO-Hemmer einnehmen.
Bei Patienten mit Restless-Legs-Syndrom, die zusätzlich an einem Schlafapnoesyndrom leiden, ist bei der Behandlung mit Targin aufgrund des additiven Risikos einer Atemdepression Vorsicht geboten. Es liegen keine Daten bezüglich dieses Risikos vor, da in der klinischen Studie Patienten mit Schlafapnoesyndrom ausgeschlossen wurden.
Vorsicht ist auch geboten bei der Anwendung von Targin Retardtabletten bei Patienten mit leichter Leber- oder Nierenfunktionsstörung. Eine sorgsame medizinische Überwachung ist insbesondere bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung notwendig.
Bei Auftreten von Diarrhoe sollte als Ursache die Wirkung von Naloxon in Betracht gezogen werden.
Bei Patienten unter Langzeitbehandlung mit hohen Opioid-Dosen können bei der Umstellung auf Targin Retardtabletten initial Entzugssymptome auftreten. Eine besondere Beobachtung dieser Patienten kann notwendig sein.
Targin Retardtabletten sind zur Behandlung von Entzugserscheinungen nicht geeignet.
Bei längerfristiger Anwendung von Targin Retardtabletten kann sich Toleranz entwickeln, so dass eine höhere Dosierung zum Erzielen des erwünschten Effekts erforderlich sein kann. Physische Abhängigkeit kann auftreten und abruptes Absetzen kann ein Entzugssyndrom hervorrufen. Langsames Ausschleichen zur Vermeidung von Entzugssymptomen kann angezeigt sein (siehe Abschnitt 4.2).
Es liegen keine klinischen Erfahrungen mit Targin Retardtabletten in der Langzeit- Behandlung von RLS über ein Jahr hinausgehend vor (siehe Abschnitt 4.2).
Eine psychische Abhängigkeit (Arzneimittelsucht) kann 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 den Retard-Effekt der Retardtabletten nicht zu beeinträchtigen, müssen die Retardtabletten im Ganzen

eingenommen werden. Sie dürfen nicht zerbrochen, zerkaut oder zerkleinert werden, da dies zu einer schnelleren Wirkstofffreisetzung und Resorption einer möglicherweise letalen Dosis von Oxycodon führt (siehe Abschnitt 4.9).
Patienten, die an Benommenheit und/oder Episoden plötzlichen Einschlafens leiden, dürfen keine Fahrzeuge lenken oder Maschinen bedienen. Eine Dosisreduktion oder eine Beendigung der Therapie kann erwogen werden. Aufgrund möglicher additiver Wirkungen ist Vorsicht geboten, wenn Patienten andere sedierende Arzneimittel in Kombination mit Targin Retardtabletten einnehmen (siehe Abschnitte 4.5 und 4.7).
Bei gleichzeitiger Einnahme von Alkohol und Targin Retardtabletten können vermehrt Nebenwirkungen von Targin Retardtabletten auftreten. Die gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden.
Bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wurden keine Studien zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Targin Retardtabletten durchgeführt. Eine Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wird daher nicht empfohlen.
Die Anwendung von Targin Retardtabletten bei Krebspatienten mit Peritonealkarzinose oder beginnender Darmobstruktion im fortgeschrittenen Stadium von Tumorerkrankungen des Verdauungstraktes oder Beckenbereichs wird nicht empfohlen, da zu dieser Patientengruppe keine ausreichenden klinischen Erfahrungen vorliegen.
Die präoperative Verabreichung von Targin Retardtabletten oder Verabreichung innerhalb der ersten 12 - 24 Stunden postoperativ wird nicht empfohlen. Der Zeitpunkt des postoperativen Einsatzes von Targin Retardtabletten ist nach sorgfältiger Nutzen/Risiko-Abwägung im Einzelfall in Abhängigkeit von Art und Umfang des chirurgischen Eingriffs, dem gewählten Anästhesieverfahren, der sonstigen Begleitmedikation sowie dem individuellen Zustand des Patienten festzulegen.
Vor jedem Missbrauch von Targin Retardtabletten durch Drogenabhängige wird dringend gewarnt.
Bei parenteralem, intranasalem oder oralem Missbrauch von Targin Retardtabletten durch Personen, die von Opioid-Agonisten wie Heroin, Morphin oder Methadon abhängig sind, sind wegen des Opioid-Antagonisten Naloxon ausgeprägte Entzugssymptome zu erwarten bzw. können bereits bestehende Entzugssymptome verstärkt werden (siehe Abschnitt 4.9).
Targin Retardtabletten bestehen aus einer dualen Polymer-Matrix und sind nur für den oralen Gebrauch bestimmt. Bei Missbrauch durch parenterale Verabreichung der Tablettenbestandteile (insbesondere Talkum) können lokale Gewebenekrosen, Lungengranulome und andere ernste, möglicherweise letale Folgen auftreten.
Die leere Tablettenmatrix wird unter Umständen sichtbar mit den Faeces ausgeschieden.
Die Anwendung von Targin Retardtabletten kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von Targin als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.
Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galaktoseintoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Zentral dämpfend wirkende Substanzen (z.B. andere Opioide, Sedativa, Hypnotika, Antidepressiva, Phenothiazine, Neuroleptika, Antihistaminika und Antiemetika) können die ZNS-dämpfende Wirkung (z.B. Atemdepression) von Targin Retardtabletten verstärken.
Alkohol kann die pharmakodynamischen Effekte von Targin Retardtabletten verstärken. Die gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden.
Bei gleichzeitiger Anwendung von Oxycodon und Cumarin-Antikoagulantien sind klinisch relevante Veränderungen der Thromboplastinzeit (International Normalized Ratio/INR bzw. Quick-Wert) in beide Richtungen beobachtet worden.
Oxycodon wird hauptsächlich über das CYP3A4-System und teilweise auch über das CYP2D6-System metabolisiert (siehe Abschnitt 5.2). Die Aktivität dieser Stoffwechselwege kann durch verschiedene gleichzeitig angewendete Arzneimittel oder Nahrungsbestandteile gehemmt oder induziert werden. Eine Anpassung der Dosis von Targin Retardtabletten kann notwendig sein.
CYP3A4-Hemmer wie Makrolidantibiotika (z.B. Clarithromycin, Erythromycin, Telithromycin), Azolantimykotika (z.B. Ketoconazol, Voriconazol, Itraconazol, Posaconazol), Proteasehemmer (z.B. Ritonavir, Indinavir, Nelfinavir, Saquinavir), Cimetidin und Grapefruitsaft können die Oxycodon-Clearance herabsetzen, was einen Anstieg der Konzentration von Oxycodon im Plasma zur Folge haben kann. Eine Dosisreduktion und anschließende neuerliche Titration kann notwendig sein.
CYP3A4-Induktoren wie Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin und Johanniskraut können die Verstoffwechselung von Oxycodon induzieren und eine verstärkte Clearance des Arzneimittels bewirken, was die Oxycodon-Plasmaspiegel herabsetzen kann. Vorsicht ist geboten, und eine weitere Dosistitration kann für die Erreichung einer adäquaten Kontrolle der Symptome erforderlich sein.
Theoretisch können Arzneimittel wie Paroxetin, Fluoxetin und Chinidin, die die CYP2D6-Aktivität hemmen, eine verminderte Oxycodon-Clearance verursachen, was zu einem Anstieg der Oxycodon-Plasmaspiegel führen kann. Die gleichzeitige Anwendung mit CYP2D6-Hemmern hatte einen nicht-signifikanten Einfluss auf die Elimination von Oxycodon, und hatte auch keinen Einfluss auf die pharmakodynamische Wirkung von Oxycodon.
In-vitro-Studien zur Metabolisierung zeigten, dass keine klinisch relevanten Wechselwirkungen zwischen

Oxycodon und Naloxon zu erwarten sind. Die Wahrscheinlichkeit von klinisch relevanten Wechselwirkungen zwischen Paracetamol, Acetylsalicylsäure oder Naltrexon und der Kombination von Oxycodon und Naloxon in therapeutischen Konzentrationen ist äußerst gering.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

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

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

Stillzeit

Oxycodon tritt in die Muttermilch über. Es wurde ein Milch-Plasma-Konzentrationsverhältnis von 3,4:1 gemessen. Es ist daher möglich, dass beim gestillten Kind Oxycodon-Effekte auftreten. Es ist nicht bekannt, ob Naloxon in die Muttermilch übertritt. Naloxonplasmaspiegel sind jedoch nach Gabe von Targin Retardtabletten 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 Retardtabletten sollte abgestillt werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Fertilität vor.

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig	(>1/10)
Häufig	(>1/100, <1/10)
Gelegentlich	(>1/1 000, <1/100)
Selten	(>1/10 000, <1/1 000)
Sehr selten	(<1/10 000)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Nebenwirkungen bei der Schmerzbehandlung

Systemorganklassen gemäß MedDRA	***Häufig***	***Gelegentlich***	***Selten***	***Nicht bekannt***
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeitsreaktionen		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Appetitabnahme bis zum Appetitverlust			
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	Unruhe, Denkstörung, Angst, Verwirrtheitszustände,		euphorische Stimmung, Halluzinationen, Albträume

		Depressionen, Nervosität		
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel, Kopfschmerz, Somnolenz	Konvulsionen[1], Aufmerksamkeits-störungen, Sprachstörungen, Synkope, Tremor		Parästhesien, Sedierung
Augenerkrankungen		Sehverschlechterung		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Vertigo			
Herzerkrankungen		Angina pectoris[2], Palpitationen	Tachykardie	
Gefäßerkrankungen	Hitzewallungen	Blutdruckabfall, Blutdruckanstieg		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe, Rhinorrhoe, Husten	Gähnen	Atem-depression
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Abdominalschmerz, Obstipation, Diarrhoe, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Erbrechen, Übelkeit, Flatulenz	aufgetriebener Bauch	Zahn-erkrankungen	Aufstoßen
Leber- und Gallenerkrankungen		Erhöhung leberspezifischer Enzyme, Gallenkolik		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Pruritus, Hautreaktionen, Hyperhidrosis			
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Muskelspasmen, Muskelzucken, Myalgie		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Harndrang		Harnretention
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				erektile Dysfunktion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schwächezustände (Asthenie), Ermüdung	Arzneimittel entzugssyndrom, Brustkorbschmerz, Schüttelfrost, Unwohlsein, Schmerzen, periphere Ödeme,		
Untersuchungen		Gewichtsabnahme	Gewichts-zunahme	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Verletzungen durch Unfälle		

1) Insbesondere bei Personen mit Epilepsie oder Prädisposition zu Krampfanfällen
2) Insbesondere bei Personen mit koronarer Herzerkrankung in der Anamnese

Für den Wirkstoff Oxycodonhydrochlorid sind die folgenden zusätzlichen Nebenwirkungen bekannt:
Auf Grund seiner pharmakologischen Eigenschaften kann Oxycodonhydrochlorid Atemdepression, Miosis, Bronchospasmus und Spasmen der glatten Muskulatur hervorrufen sowie den Hustenreflex dämpfen.

Systemorganklassen gemäß MedDRA	***Häufig***	***Gelegentlich***	***Selten***	***Nicht bekannt***

Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Herpes simplex	
Erkrankungen des Immunsystems				Anaphylaktische Reaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Dehydratation	Appetitsteigerung	
Psychiatrische Erkrankungen	Stimmungs- und Persönlichkeitsveränderungen, verminderte Aktivität, psychomotorische Hyperaktivität	Agitiertheit, Wahrnehmungsstörungen (z.B.: Derealisation), verminderte Libido, Arzneimittelabhängigkeit		
Erkrankungen des Nervensystems		Konzentrationsstörungen, Migräne, Geschmacksstörungen, erhöhter Muskeltonus, unwillkürliche Muskelkontraktionen, Hypoästhesie, Koordinationsstörungen		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Hörstörungen		
Gefäßerkrankungen		Vasodilatation		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dysphonie		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Schluckauf	Dysphagie, Ileus, Mundulzerationen, Stomatitis	Melaena, Zahnfleischbluten	
Leber- und Gallenerkrankungen				Cholestase
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Trockene Haut	Urtikaria	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Dysurie			
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				Amenorrhoe
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Ödeme, Durst, Arzneimitteltoleranz		

Nebenwirkungen bei der Behandlung des Restless-Legs-Syndrom

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

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

Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit, Depressionen	Verminderte Libido, plötzliches Einschlafen	Denkstörung, Angst, Verwirrtheitszustände, Nervosität Unruhe, euphorische Stimmung, Halluzinationen, Albträume
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz, Somnolenz	Schwindel, Aufmerksamkeits-störungen, Tremor, Parästhesien	Dysgeusie	Konvulsionen[1], Sedierung, Sprachstörungen, Synkope
Augenerkrankungen		Sehverschlechterung		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Vertigo		
Herzerkrankungen				Angina pectoris[2], Palpitationen, Tachykardie
Gefäßerkrankungen		Hitzewallungen, Blutdruckabfall, Blutdruckanstieg		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				Husten, Rhinorrhoe, Atemdepression, Gähnen
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Obstipation, Übelkeit	Abdominalschmerz, Mundtrockenheit, Erbrechen	Flatulenz	aufgetriebener Bauch Aufstoßen, Diarrhoe, Dyspepsie, Zahnerkrankungen
Leber- und Gallenerkrankungen		Erhöhung leberspezifischer Enzyme (ALT, Gamma-GT)		Gallenkolik
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hyperhidrosis	Pruritus, Hautreaktionen		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				Muskelspasmen, Muskelzucken, Myalgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				Harndrang, Harnretention
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			erektile Dysfunktion	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ermüdung	Brustkorbschmerz, Schüttelfrost, Durstgefühl, Schmerzen	Arzneimittel-entzugssyndrom, periphere Ödeme	Unwohlsein
Untersuchungen				Gewichtsabnahme, Gewichtszunahme
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			Verletzungen durch Unfälle	

[1]) Insbesondere bei Personen mit Epilepsie oder Prädisposition zu Krampfanfällen
[2]) Insbesondere bei Personen mit koronarer Herzerkrankung in der Anamnese

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

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

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung

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

Symptome einer Oxycodon-Überdosierung sind Miosis, Atemdepression, Somnolenz bis hin zum Stupor, verminderte Spannung der Skelettmuskulatur, Bradykardie sowie niedriger Blutdruck. 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 Naloxon-Überdosierung sollten unter enger Überwachung symptomatisch behandelt werden.

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

Eine Magenspülung kann in Erwägung gezogen werden.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetika; Opioide; natürliche Opiumalkaloide
ATC Code: N02AA55

Wirkmechanismus

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

Pharmakodynamische Wirkungen

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Opioide können die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren- oder Gonaden-Achse stören. Sichtbare Veränderungen sind ein Anstieg des Serum-Prolaktins, eine Senkung des Plasma-Cortisols und –Testosterons. Klinische Symptome bedingt durch diese Hormonveränderungen sind möglich.

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

Analgesie

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Oxycodonhydrochlorid

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

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

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

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

Naloxonhydrochlorid

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

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

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

Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid Kombination (Targin Retardtabletten)

Pharmakokinetische/ pharmakodynamische Zusammenhänge
Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Oxycodon in Targin Retardtabletten sind äquivalent zu Oxycodonhydrochlorid-Retardtabletten bei gleichzeitiger Verabreichung von Naloxonhydrochlorid-Retardtabletten.
Die Austauschbarkeit der Wirkstärken wurde gezeigt.
Die Plasmakonzentrationen von Naloxon sind bei oraler Gabe von Targin Retardtabletten an gesunde Probanden in maximaler Dosierung so gering, dass keine pharmakokinetische Analyse durchführbar ist. Mittels Naloxon-3-glucuronid als Surrogatparameter kann eine pharmakokinetische Analyse erfolgen, da damit messbare Plasmakonzentrationen erreicht werden.
Die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) und die Bioverfügbarkeit von Oxycodon war bei Einnahme von Targin Retardtabletten nach einem fettreichen Frühstück um etwa 16 – 30% höher als in nüchternem Zustand. Dies ist nicht klinisch relevant, so dass Targin Retardtabletten entweder während einer Mahlzeit oder unabhängig davon eingenommen werden können (siehe Abschnitt 4.2).
In-vitro-Studien zur Metabolisierung haben gezeigt, dass das Auftreten von klinisch relevanten Wechselwirkungen von Targin Retardtabletten mit anderen Substanzen nicht zu erwarten ist.

Ältere Patienten

Oxycodon
Die Oxycodon AUCτ 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 AUCτ stieg bei älteren im Vergleich zu jüngeren Probanden auf durchschnittlich 182% (90%

C.I.: 123, 270) an. Die Naloxon C_{max} stieg auf durchschnittlich 173% (90% C.I.: 107, 280). Die Naloxon C_{min} stieg auf durchschnittlich 317% (90% C.I.: 142, 708).

Naloxon-3-Glucuronid

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

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Oxycodon

Die Fläche unter der Plasmakurve (AUC_{inf}) von Oxycodon nahm bei Patienten mit gering, mittelschwer und schwer eingeschränkter Leberfunktion im Vergleich zu Gesunden auf durchschnittlich 143% (90% C.I.: 111, 184), 319% (90% C.I.: 248, 411) und 310% (90% C.I.: 241, 398) zu. Die C_{max} von Oxycodon stieg im Vergleich zu Gesunden auf durchschnittlich 120% (90% C.I.: 99, 144), 201% (90% C.I.: 166, 242) und 191% (90% C.I.: 158, 231) bei gering, mittelschwer und schwer eingeschränkter Leberfunktion. Die terminale Halbwertszeit (t1/2Z) von Oxycodon nahm im Vergleich zu Gesunden auf durchschnittlich 108% (90% C.I.: 70, 146), 176% (90% C.I.: 138, 215) und 183 % (90% C.I.: 145, 221) bei gering, mittelschwer und schwer eingeschränkter Leberfunktion zu.

Naloxon

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

Naloxon-3-Glucuronid

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

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Oxycodon

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

Naloxon

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

Naloxon-3-glucuronid

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

le Halbwertszeit ($t_{1/2Z}$) von Naloxon-3-glucuronid zeigte keine signifikante Änderung bei eingeschränkter Nierenfunktion im Vergleich zu Gesunden.

Missbrauch

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Studien mit den Einzelsubstanzen zeigten, dass Oxycodon keine Auswirkung auf die Fertilität und die frühe embryonale Entwicklung in Dosierungen von bis zu 8 mg/kg Körpergewicht bei männlichen und weiblichen Ratten hat und keine Missbildungen in Dosierungen bis zu 8 mg/kg bei Ratten sowie in Dosierungen von bis zu 125 mg/kg Körpergewicht beim Kaninchen induziert. Bei Kaninchen-Föten konnte eine dosisabhängige Zunahme von Entwicklungsstörungen beobachtet werden (Zunahme von 27 Rumpfwirbeln oder zusätzlichen Rippenpaaren). Unter Berücksichtigung des Gesamtwurfes war nur das Auftreten von 27 Rumpfwirbeln in der 125 mg/kg Gruppe erhöht, eine für tragende Muttertiere schwer toxische Dosis. In einer Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung an Ratten war das Körpergewicht der F1 Generation in der 6 mg/kg/Tag Gruppe niedriger als in der Kontrollgruppe, bei dieser Dosis waren Gewicht und Nahrungseinnahme der Muttertiere reduziert (NOAEL 2 mg/kg Körpergewicht).

Es gab weder Wirkungen auf die physischen, reflexologischen und sensorischen Entwicklungsparameter, noch auf die Verhaltens- oder Reproduktionskennzahlen. In Standard-Studien zur Reproduktionstoxizität war Naloxon nach oraler Einnahme auch bei hohen Dosen weder teratogen noch embryo-/fetotoxisch und beeinflusste nicht die peri-/postnatale Entwicklung.

Sehr hohe Naloxon-Dosen (800 mg/kg/Tag) bewirkten eine erhöhte Jungtiersterblichkeit unmittelbar nach der Geburt. Diese Dosen hatten eine signifikante Toxizität für die Muttertiere (z.B. Gewichtsverlust, Krämpfe). In überlebenden Jungtieren wurde jedoch keine Auswirkung auf Entwicklung oder Verhalten festgestellt.

Langzeitstudien zur Kanzerogenität einer Kombination von Oxycodon und Naloxon oder Oxycodon als Einzelsubstanz wurden nicht durchgeführt. Es wurde eine 24 Monate dauernde Karzinogenitätsstudie an Ratten mit Naloxon-Dosen bis zu 100 mg/kg/Tag durchgeführt. Die Ergebnisse zeigen, dass Naloxon unter diesen Studienbedingungen nicht karzinogen ist.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Ethylcellulose
Stearylalkohol
Lactose-Monohydrat
Talkum
Magnesiumstearat
Povidon K30

Tablettenüberzug:

Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E171)
Macrogol 3350
Talkum

Targin 20 mg/10 mg Retardtabletten (rosafarben)

Eisenoxid rot (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Polyvinylchlorid (PVC) / Aluminium-Folie Blisterpackungen: 3 Jahre.
HDPE Flaschen: 2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung aus Polyvinylchlorid (PVC) /Aluminium-Folie, Packungen zu 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98 oder 100 Retardtabletten und Klinikpackung mit 100 (10 x 10) Retardtabletten.
Polyethylen hoher Dichte (HDPE) Flaschen mit einem kindersicheren Polypropylen (PP)-Verschluss: 100 Retardtabletten
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen und Behältnisse in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. Inhaber der Zulassung

Mundipharma Gesellschaft m.b.H
A-1070 Wien

8. Zulassungsnummer

1–27956

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

15. Jänner 2009 / 23. November 2011

10. Stand der Information

Juli 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Suchtgift, Abgabe auf Suchtgiftrezept, apothekenpflichtig.

Verfügbare Packungsgrößen in Österreich

10, 20, 30 und 60 Retardtabletten.