



SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Targinact Retard 5 mg/2,5 mg, tabletten met verlengde afgifte

Targinact Retard 10 mg/5 mg, tabletten met verlengde afgifte

Targinact Retard 20 mg/10 mg, tabletten met verlengde afgifte

Targinact Retard 40 mg/20 mg, tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Targinact Retard 5 mg/2,5 mg:

Iedere tablet met verlengde afgifte bevat 5 mg oxycodonhydrochloride, overeenkomend met 4,5 mg oxycodon, en 2,5 mg naloxonhydrochloride als 2,73 mg naloxonhydrochloridedihydraat, overeenkomend met 2,25 mg naloxon.

Targinact Retard 10 mg/5 mg:

Iedere tablet met verlengde afgifte bevat 10 mg oxycodonhydrochloride, overeenkomend met 9 mg oxycodon, en 5,0 mg naloxonhydrochloride als 5,45 mg naloxonhydrochloridedihydraat, overeenkomend met 4,5 mg naloxon.

Targinact Retard 20 mg/10 mg:

Iedere tablet met verlengde afgifte bevat 20 mg oxycodonhydrochloride, overeenkomend met 18 mg oxycodon, en 10 mg naloxonhydrochloride als 10,9 mg naloxonhydrochloridedihydraat, overeenkomend met 9,0 mg naloxon.

Targinact Retard 40 mg/20 mg:

Iedere tablet met verlengde afgifte bevat 40 mg oxycodonhydrochloride, overeenkomend met 36 mg oxycodon, en 20 mg naloxonhydrochloride als 21,8 mg naloxonhydrochloridedihydraat, overeenkomend met 18 mg naloxon.

Targinact Retard 5 mg/2,5 mg:

Hulpstof met bekend effect: iedere tablet met verlengde afgifte bevat 68,2 mg watervrij lactose.

Targinact Retard 10 mg/5 mg:

Hulpstof met bekend effect: ledere tablet met verlengde afgifte bevat 61,0 mg
watervrij lactose.

Targinact Retard 20 mg/10 mg:

Hulpstof met bekend effect: ledere tablet met verlengde afgifte bevat 51,8 mg
watervrij lactose.

Targinact Retard 40 mg/20 mg:

Hulpstof met bekend effect: ledere tablet met verlengde afgifte bevat 103,6 mg
watervrij lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten met verlengde afgifte

Targinact Retard 5 mg/2,5 mg

Blauwe, langwerpige, filmomhulde tabletten, met een nominale lengte van 9,5 mm,
gemarkeerd met 'OXN' aan de ene zijde en '5' aan de andere zijde.

Targinact Retard 10 mg/5 mg

Witte, langwerpige, filmomhulde tabletten, met een nominale lengte van 9,5 mm,
gemarkeerd met 'OXN' aan de ene zijde en '10' aan de andere zijde.

Targinact Retard 20 mg/10 mg

Roze, langwerpige, filmomhulde tabletten, met een nominale lengte van 9,5 mm,
gemarkeerd met 'OXN' aan de ene zijde en '20' aan de andere zijde.

Targinact Retard 40 mg/20 mg

Gele, langwerpige, filmomhulde tabletten, met een nominale lengte van 14 mm,
gemarkeerd met 'OXN' aan de ene zijde en '40' aan de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ernstige pijn die alleen met opioïde analgetica adequaat behandeld kan worden.

Tweedelijnsbehandeling van symptomen van ernstig tot zeer ernstig idiopathische restless legs-syndroom (RLS) bij patiënten voor wie behandeling met dopaminergica heeft gefaald.

De opioïd antagonist naloxon is toegevoegd om opioïd-geïnduceerde obstipatie tegen te gaan door het effect van oxycodon op lokale opioïd receptoren in het darmkanaal te blokkeren.

Targinact Retard is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Analgesie

De analgetische effectiviteit van Targinact Retard is equivalent aan oxycodonhydrochloride verlengde afgifte formuleringen.

De dosering dient te worden aangepast aan de intensiteit van de pijn en de gevoeligheid van de individuele patiënt. Tenzij anders voorgeschreven, dienen deze tabletten als volgt te worden toegediend:

Volwassenen

De gebruikelijke startdosering voor een opioïde-naïeve patiënt is 10 mg/5 mg oxycodonhydrochloride / naloxonhydrochloride per 12 uur.

Voor het starten van een behandeling met een opioïd en voor individuele dosis aanpassingen zijn lagere sterktes beschikbaar.

Patiënten die al eerder opioïden gebruikten, kunnen met een hogere dosis starten, afhankelijk van de eerdere ervaring met opioïden.

De maximale dagelijkse dosis van deze tabletten is 160 mg oxycodonhydrochloride en 80 mg naloxonhydrochloride. De maximale dagelijkse dosis is voorbehouden aan patiënten die eerder zijn behandeld met een stabiele dagelijkse dosis en die een hogere dosis nodig hebben. Speciale aandacht dient uit te gaan naar patiënten met een verminderde nierfunctie en patiënten met milde leverinsufficiëntie, wanneer een hogere dosis wordt overwogen. Voor patiënten die hogere doses nodig hebben, dient aanvullend gebruik van oxycodonhydrochloride met verlengde afgifte op dezelfde tijden te worden overwogen, daarbij rekening houdend met de maximale dagelijkse dosis van 400 mg verlengde afgifte oxycodonhydrochloride. Indien er aanvullend oxycodonhydrochloride gegeven moet worden, kan het voordelige effect van naloxonhydrochloride op de darmfunctie verminderd zijn.

Na het volledig staken van de behandeling met deze tabletten en vervolgens omschakeling naar een ander opioïde, kan een verslechtering van de darmfunctie worden verwacht.

Sommige patiënten die deze tabletten met verlengde afgifte innemen volgens een normaal tijdsschema, hebben directe afgifte analgetica nodig als 'rescue-medicatie' voor doorbraakpijn. Targinact Retard is een verlengde afgifte formulering en daarom niet bedoeld voor de behandeling van doorbraakpijn. Voor de behandeling van doorbraakpijn dient een enkelvoudige dosis 'rescue medicatie' overeen te komen met ongeveer één zesde (1/6) van het equivalent van de dagelijkse dosis oxycodonhydrochloride. De behoefte aan meer dan twee 'rescues' per dag is meestal een aanwijzing dat de dosering moet worden opgehoogd. Deze aanpassing dient iedere 1-2 dagen in stappen van 5 mg/2,5 mg tweemaal daags, of indien nodig 10 mg/5 mg oxycodonhydrochloride / naloxonhydrochloride te worden gemaakt tot een stabiele dosis is bereikt. De doelstelling is om een, op de patiënt afgestemde, tweemaaldaagse dosis te bereiken die adequate pijnstilling geeft, waarbij zo min mogelijk 'rescue' medicatie gebruikt wordt voor zolang als pijnbehandeling nodig is.

Targinact Retard wordt tweemaal daags volgens een vast tijdsschema ingenomen. Hoewel een symmetrische dosering (dezelfde dosis 's middags en 's avonds) volgens een vast tijdsschema (iedere 12 uur) geschikt is voor de meeste patiënten, kunnen sommige patiënten, afhankelijk van de individuele pijnsituatie, baat hebben bij een asymmetrisch doseringsschema dat aan hun pijnpatroon is aangepast. In het algemeen dient de laagste effectieve dosis gekozen te worden.

Bij de behandeling van niet-maligne pijn zijn dagelijkse doses tot 40 mg/20 mg oxycodonhydrochloride / naloxonhydrochloride meestal voldoende, maar hogere doses kunnen nodig zijn.

Voor doseringen die niet haalbaar zijn met deze sterkte, zijn andere sterkten van dit geneesmiddel beschikbaar.

Restless legs-syndroom (RLS)

Targinact Retard is geïndiceerd bij patiënten die lijden aan RLS voor minimaal 6 maanden. De symptomen van RLS moeten dagelijks en overdag aanwezig zijn (≥ 4 dagen per week). Targinact Retard dient te worden gebruikt na het falen van behandeling met dopaminerge geneesmiddelen. Het falen van behandeling met dopaminergica is gedefinieerd als een inadequate initiële response, een response die gedurende de tijd inadequaat is geworden, optreden van augmentatie of onacceptabele bijwerkingen ondanks adequate dosis. De voorafgaande behandeling met minimaal één dopaminergicum moet over het algemeen 4 weken hebben geduurd. In het geval van onacceptabele bijwerkingen bij behandeling met dopaminergica kan een kortere behandelduur aanvaardbaar zijn.

De dosis moet worden aangepast aan de gevoeligheid van de individuele patiënt.

De behandeling met Targinact Retard bij patiënten met het restless legs-syndroom dient plaats te vinden onder supervisie van een arts met expertise in de behandeling van restless legs-syndroom.

Tenzij anders voorgeschreven, dient Targinact Retard als volgt te worden toegediend:

Volwassenen

De gebruikelijke startdosering is 5 mg/2,5 mg oxycodonhydrochloride / naloxonhydrochloride per 12 uur.

In het geval dat een hogere dosis nodig is, wordt aanbevolen wekelijks te titreren. In de pivotal studie was de gemiddelde dagelijkse dosis 20 mg/10 mg oxycodonhydrochloride / naloxonhydrochloride. Sommige patiënten kunnen baat

hebben bij hogere dagelijkse dosis tot een maximum van 60 mg/30 mg oxycodonhydrochloride / naloxonhydrochloride.

Targinact Retard wordt tweemaal daags volgens een vast tijdschema ingenomen. Hoewel een symmetrische dosering (dezelfde dosis 's middags en 's avonds) volgens een vast tijdschema (iedere 12 uur) geschikt is voor de meeste patiënten, kunnen sommige patiënten, afhankelijk van de individuele situatie, baat hebben bij een asymmetrisch doseringsschema dat aan de individuele patiënt is aangepast. In het algemeen dient de laagste effectieve dosis gekozen te worden.

Voor doseringen die niet haalbaar/praktisch zijn met deze sterkte, zijn andere sterkten van dit geneesmiddel beschikbaar.

Analgesie / Restless legs-syndroom (RLS)

Oudere patiënten

Net zoals geldt voor jongere volwassenen, dient de dosis te worden aangepast aan de intensiteit van de pijn of RLS-symptomen en de gevoeligheid van de individuele patiënt.

Patiënten met leverfunctiestoornissen

Een klinische studie heeft aangetoond dat plasmaconcentraties van zowel oxycodon als naloxon verhoogd zijn bij patiënten met leverfunctiestoornissen. Naloxon concentraties waren in ernstiger mate beïnvloed dan oxycodon (zie rubriek 5.2). De klinische relevantie van een relatieve hoge blootstelling aan naloxon bij patiënten met leverfunctiestoornissen is nog onbekend. Deze tabletten dienen met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten met een milde leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.4). Bij patiënten met matige tot ernstige leverfunctiestoornissen is Targinact Retard gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Patiënten met nierfunctiestoornissen

Een klinische studie heeft aangetoond dat plasmaconcentraties van zowel oxycodon als naloxon verhoogd zijn bij patiënten met nierfunctiestoornissen (zie rubriek 5.2). Naloxon concentraties waren in ernstiger mate beïnvloed dan oxycodon. De klinische relevantie van een relatieve hoge blootstelling aan naloxon bij patiënten met nierfunctiestoornissen is nog onbekend. Deze tabletten dienen met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten met nierfunctiestoornissen (zie rubriek 4.4)

Pediatrische populatie

De veiligheid en werkzaamheid van Targinact Retard is bij kinderen jonger dan 18 jaar niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Deze tabletten met verlengde afgifte worden in de vastgestelde dosering tweemaal daags volgens een vast tijdschema ingenomen.

De verlengde afgifte tabletten kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen met voldoende vloeistof. Deze tabletten dienen in hun geheel te worden ingenomen en niet te worden gebroken, gekauwd of vermalen (zie rubriek 4.4).

Duur van toediening

Deze tabletten dienen niet langer dan absoluut noodzakelijk te worden toegediend. Indien langetermijnbehandeling nodig is vanwege de aard en de ernst van de ziekte, is zorgvuldige en regelmatige controle vereist om te kunnen bepalen of en in welke mate verdere behandeling nodig is.

Analgesie

Wanneer de patiënt niet langer met een opioïd behandeld hoeft te worden, is het aan te raden de dosering stapsgewijs af te bouwen (zie rubriek 4.4).

Restless legs-syndroom (RLS)

Gedurende de behandeling met Targinact Retard dienen patiënten minimaal iedere drie maanden klinisch te worden geëvalueerd. De behandeling dient alleen te worden gecontinueerd wanneer Targinact Retard als effectief wordt beschouwd en de voordelen opwegen tegen de bijwerkingen en potentiële schade bij de individuele patiënt. Voordat de behandeling van RLS langer dan één jaar gecontinueerd wordt, dient een afbouwschema te worden overwogen om Targinact Retard gedurende een periode van ongeveer één week geleidelijk te verlagen om vast te stellen of het continueren van de behandeling met Targinact Retard geïndiceerd is.

Wanneer een patiënt niet langer behandeling met een opioïd nodig heeft, wordt aangeraden de behandeling te stoppen, door geleidelijk de dosis te verlagen over

een periode van ongeveer één week, om hiermee het risico op ontwenningverschijnselen te verlagen (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- Ernstige ademhalingsdepressie met hypoxie en/of hypercapnie;
- Ernstige chronische obstructieve longaandoeningen;
- Cor pulmonale;
- Ernstige bronchiale astma;
- Niet-door-opioïden geïnduceerde paralytische ileus;
- Matige tot ernstige leverfunctiestoornissen.

Extra voor restless legs-syndroom:

- Voorgeschiedenis van opioïd misbruik

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het belangrijkste risico bij een overdosering van opioïden is ademhalingsdepressie.

Voorzichtigheid moet worden betracht bij het toedienen van deze tabletten aan oudere of verzwakte patiënten, patiënten met opioïde-geïnduceerde paralytische ileus, patiënten met ernstig verminderde longfunctie, patiënten met slaapapneu, myxoedeem, hypothyreoïdie, de ziekte van Addison (bijnierschorsinsufficiëntie), toxische psychose, cholelithiase, prostaathypertrofie, alcoholisme, delirium tremens, pancreatitis, hypotensie, hypertensie, bestaande cardiovasculaire aandoeningen, hoofdletsel (vanwege het risico op verhoogde intracraniale druk), epileptische aandoeningen of predispositie op convulsies.

Voorzichtigheid wordt geadviseerd bij patiënten die MAO-remmers of geneesmiddelen die het centraal zenuwstelsel dempen gebruiken.

Risico van gelijktijdig gebruik met sedativa, zoals benzodiazepinen of gerelateerde middelen

Gelijktijdig gebruik van opioïden, waaronder oxycodonhydrochloride, met sedativa, zoals benzodiazepinen of gerelateerde middelen, kan leiden tot sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's dient het gelijktijdig voorschrijven met deze sedativa te worden beperkt tot patiënten bij wie er geen alternatieve behandelopties mogelijk zijn. Wanneer wordt besloten Targinact Retard gelijktijdig voor te schrijven met sedativa dient de laagst mogelijk effectieve dosis te worden gebruikt en dient de duur van de behandeling zo kort mogelijk te zijn.

Patiënten moeten nauwlettend worden gevolgd op tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie of sedatie. Hierbij wordt sterk aanbevolen patiënten en hun verzorgers op de hoogte te stellen van deze symptomen (zie rubriek 4.5).

Voorzichtigheid wordt geadviseerd bij de behandeling van restless legs-syndroom met deze tabletten bij patiënten met ook het slaapapneu syndroom wegens een vergroot risico op respiratoire depressie. Geen gegevens zijn beschikbaar over het risico, omdat in de klinische studie zijn patiënten met het slaapapneu syndroom zijn geëxcludeerd.

Deze tabletten moeten ook met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met milde lever- en nierfunctiestoornissen. Grondige medische begeleiding is met name nodig bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen.

Diarree dient te worden beschouwd als een mogelijk effect van naloxon.

Bij patiënten die langdurig met opioïden worden behandeld, kan het overschakelen naar Targinact Retard initieel ontwenningsverschijnselen geven. Dergelijke patiënten vereisen specifieke aandacht.

Targinact Retard is niet geschikt voor de behandeling van ontwenningsverschijnselen.

Bij langdurig gebruik kan de patiënt tolerantie voor het geneesmiddel ontwikkelen en een hogere dosering nodig hebben om het gewenste effect te behouden. Chronisch gebruik van deze tabletten kan tot lichamelijke afhankelijkheid leiden. Ontwenningsverschijnselen kunnen optreden bij abrupte beëindiging van de

behandeling. Als behandeling niet langer nodig is, wordt aangeraden de dagelijkse dosis stapsgewijs te verlagen om het optreden van ontweningsverschijnselen te voorkomen (zie rubriek 4.2).

Er is geen klinische ervaring met Targinact Retard bij de lange termijn behandeling van RLS langer dan 1 jaar (zie rubriek 4.2).

Bij opioïde analgetica, zoals Targinact Retard, kan er zich psychologische afhankelijkheid ontwikkelen. Deze tabletten dienen met specifieke zorg te worden gebruikt bij patiënten met een alcohol- of drugsverslaving in de voorgeschiedenis. Oxycodon heeft een met andere sterke opioïd agonisten vergelijkbare misbruikpotentie.

Om het verlengde afgifte mechanisme van de verlengde afgiftabletten niet te beschadigen, moeten de verlengde afgiftabletten in hun geheel worden ingenomen, mogen zij niet worden gebroken, gekauwd of vermalen. Het breken, er op kauwen of vermalen van verlengde afgiftabletten voor inname leidt tot een versnelde afgifte van de werkzame bestanddelen en de absorptie van een mogelijk fatale dosis oxycodon (zie rubriek 4.9).

Patiënten die slaperigheid en/of een episode van zomaar in slaap vallen hebben ervaren, moeten onthouden worden van het rijden of bedienen van machines. Bovendien moet worden overwogen de dosis te verminderen of de behandeling te beëindigen. Wegens mogelijke additieve effecten, moet voorzichtigheid worden geadviseerd bij patiënten die ook andere sederende geneesmiddelen gebruiken in combinatie met Targinact Retard (zie rubriek 4.5 en 4.7).

Gelijktijdig gebruik van Targinact Retard en alcohol kan het optreden van bijwerkingen van Targinact Retard doen toenemen; gelijktijdig gebruik moet worden vermeden.

Er zijn geen studies uitgevoerd naar de veiligheid en werkzaamheid van Targinact Retard bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar. Daarom wordt het gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar afgeraden.

Speciale zorg is vereist voor patiënten met peritoneale carcinomatosa of met sub-occlusief syndroom in gevorderd stadium van spijsverterings- en bekkenkanker. Het gebruik van deze tabletten wordt daarom in deze populatie niet aangeraden.

Deze tabletten worden niet aangeraden voor pre-operatief gebruik of binnen 12-24 uur post-operatief. Omdat het exacte tijdstip voor aanvang van de postoperatieve behandeling met deze tabletten afhankelijk is van het type en de omvang van de operatie, de methode van anesthesie, co-medicatie en de individuele conditie van de patiënt, dient hiervoor bij iedere patiënt een zorgvuldige risico-baten afweging te worden gemaakt.

Ieder misbruik van deze tabletten door drugsverslaafden wordt ten sterkste afgeraden.

Bij parenteraal, intranasaal of oraal misbruik door individuen die verslaafd zijn aan opioïde-agonisten, zoals heroïne, morfine of methadon, zullen deze tabletten duidelijke ontwenningssverschijnselen veroorzaken vanwege de opioïd-receptor-antagonistische eigenschappen van naloxon – of zullen al aanwezige ontwenningssverschijnselen verergeren (zie rubriek 4.9).

Deze tabletten bevatten een duale polymeer matrix die alleen voor orale toediening bedoeld is. Abusievelijke parenterale injectie van de tabletbestanddelen (vooral talk) kan leiden tot lokale weefselnecrose, pulmonaire granulomen en tot andere ernstige, mogelijk fatale ongewenste effecten.

De lege matrix van de verlengde afgiftablet kan worden teruggevonden in de ontlasting.

Opioïden, zoals oxycodonhydrochloride, kunnen de hypothalamus-hypofyse-bijnierschors of -gonadale as beïnvloeden. Zo is er een verhoging van de prolactinespiegel en een verlaging van de cortisol- en testosteronspiegels. Door deze hormonale veranderingen kunnen klinische symptomen optreden.

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen Targinact Retard niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik van opioïden met sedativa, zoals benzodiazepinen of gerelateerde middelen, kan door de additionele dempende werking op het centraal zenuwstelsel het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden doen toenemen. De dosis en duur van gelijktijdig gebruik dienen te worden beperkt (zie rubriek 4.4). Geneesmiddelen die het centraal zenuwstelsel dempen omvatten onder andere: andere opioïden, gabapentinoïden zoals pregabaline, anxiolytica, hypnotica en sedativa (waaronder benzodiazepinen), antidepressiva, antipsychotica, anti-histaminica en anti-emetica.

Gelijktijdige toediening van oxycodon en serotonerge middelen zoals een selectieve serotonineheropnameremmer (SSRI) of een serotonine-norepinefrineheropnameremmer (SNRI) kan serotoninetoxiciteit veroorzaken. De symptomen van serotoninetoxiciteit kunnen onder andere een verandering van mentale toestand (bijv. agitatie, hallucinaties, coma), autonome instabiliteit (bijv. tachycardie, labiele bloeddruk, hyperthermie), neuromusculaire afwijkingen (bijv. hyperreflexie, incoördinatie, stijfheid) en/of gastro-intestinale symptomen (bijv. misselijkheid, braken, diarree) zijn. Oxycodon moet met voorzichtigheid worden gebruikt en het is mogelijk dat de dosering moet worden verlaagd bij patiënten die deze geneesmiddelen gebruiken.

Alcohol kan de farmacodynamische effecten van Targinact Retard versterken; gelijktijdig gebruik moet worden vermeden.

Klinisch relevante veranderingen in de stollingstijd (INR of Quick-waarde) in beide richtingen zijn waargenomen bij patiënten die tegelijkertijd met oxycodon en coumarine derivaten werden behandeld.

Oxycodon wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A4 en deels door CYP2D6 (zie rubriek 5.2). Gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen of voedingssupplementen kan het metabolisme remmen of induceren. De dosering Targinact Retard dient hieraan mogelijk te worden aangepast.

CYP3A4 remmers, zoals macrolide antibiotica (bv. claritromycine, erytromycine, telitromycine), schimmeldodende middelen van het azool-type (bv. ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol), proteaseremmers (bv. ritonavir, indinavir,

nelfinavir, saquinavir), cimetidine en grapefruitsap kunnen de klaring van oxycodon verminderen wat kan leiden tot verhoogde oxycodon plasma concentraties. Een verlaging van de dosering van deze tabletten en aansluitend een heritratie kan noodzakelijk zijn.

CYP3A4 induceerders, zoals rifampicine, carbamazepine, fenytoïne en sint-janskruid kunnen het metabolisme van oxycodon induceren en de klaring van het geneesmiddel doen toenemen, wat resulteert in een vermindering van de oxycodon plasma concentraties. Voorzichtigheid is geboden en verdere titratie kan noodzakelijk zijn om adequate symptoomcontrole te bereiken.

Theoretisch kunnen CYP2D6 remmers, zoals paroxetine, fluoxetine en kinidine, de klaring van oxycodon verminderen wat kan leiden tot verhoogde oxycodon plasma concentraties. Gelijktijdige toediening van CYP2D6 remmers had geen significant effect op de eliminatie van oxycodon en had ook geen invloed op de farmacodynamische effecten van oxycodon.

Studies naar het *in vitro* metabolisme tonen aan dat er geen klinisch relevante interacties te verwachten zijn tussen oxycodon en naloxon. Het is onwaarschijnlijk dat er klinisch relevante interacties optreden van paracetamol, acetylsalicylzuur of naltrexon met de combinatie van oxycodon en naloxon bij therapeutische concentraties.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Targinact Retard bij zwangere vrouwen en tijdens de bevalling. Beperkte gegevens over het gebruik van oxycodon gedurende zwangerschap bij mensen vertonen geen verhoogd risico op congenitale abnormaliteiten. Er zijn onvoldoende klinische gegevens beschikbaar over naloxon blootstelling tijdens de zwangerschap. Systemische blootstelling van de vrouw aan naloxon is na het gebruik van deze tabletten echter relatief laag (zie rubriek 5.2). Zowel oxycodon als naloxon passeren de placenta. Dierstudies zijn niet uitgevoerd met de combinatie oxycodon en naloxon (zie rubriek 5.3). Dierstudies met oxycodon en naloxon als enkelvoudige stof vertonen geen teratogene of embryotoxische effecten.

Bij langdurige toediening tijdens de zwangerschap, kan oxycodon leiden tot ontweningsverschijnselen bij de pasgeborene. Bij toediening tijdens de bevalling kan oxycodon een ademhalingsdepressie uitlokken bij de pasgeborene.

Deze tabletten dienen alleen te worden gebruikt tijdens de zwangerschap als de voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's voor het ongeborn of pasgeboren kind.

Borstvoeding

Oxycodon gaat over in de moedermelk. Er is een melk-plasma concentratie ratio van 3,4:1 gemeten. Het is daarom mogelijk dat de zuigeling effecten ondervindt van oxycodon. Het is niet bekend of naloxon in de moedermelk overgaat. Na inname van deze tabletten zijn de systemische spiegels van naloxon echter erg laag (zie rubriek 5.2).

Een risico voor de zuigeling kan niet worden uitgesloten, vooral wanneer meerdere doses van deze tabletten door de voedende moeder worden ingenomen.

Het geven van borstvoeding dient te worden gestopt tijdens de behandeling met Targinact Retard.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar met betrekking tot de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Targinact Retard heeft een matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Dit is met name het geval bij het begin van de behandeling, na een dosisverhoging of omschakeling van een ander product en als deze tabletten gelijktijdig met andere centraal dempende stoffen worden gecombineerd. Patiënten die zijn ingesteld op een bepaalde dosering zijn niet noodzakelijkerwijs beperkt. Patiënten dienen daarom met hun arts te overleggen of het besturen van een voertuig of het bedienen van machines is toegestaan.

Patiënten die worden behandeld met Targinact Retard en last hebben van slaperigheid en episodes van zomaar in slaap vallen, moeten worden geïnformeerd

zich te onthouden van rijden of deelname aan activiteiten waar verminderde alertheid henzelf en anderen in risico brengt van ernstige verwonding of dood (bijv. bedienen van machines) totdat deze terugkerende episodes en slaperigheid zijn verdwenen (zie ook rubriek 4.4 en 4.5).

4.8 Bijwerkingen

De volgende frequentiegroepen vormen de basis voor de indeling van bijwerkingen:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

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

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

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Bijwerkingen bij de behandeling van pijn

Immuunsysteemaandoeningen

Soms: overgevoeligheid

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak: verminderde eetlust tot verlies van eetlust

Psychische stoornissen

Vaak: slapeloosheid

Soms: abnormale gedachten, angst, verwarde toestand, depressie, afgenomen libido, nervositeit, rusteloosheid

Zelden: geneesmiddelafhankelijkheid

Niet bekend: euforie, hallucinaties, nachtmerries, agressie

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: duizeligheid, hoofdpijn, slaperigheid

Soms: convulsies (met name bij epileptische aandoeningen of met een predispositie tot convulsies), aandachtsstoornissen, dysgeusie, spraakstoornis, syncope, tremor, lethargie

Niet bekend: paresthesie, sedatie

Oogaandoeningen

Soms: visusstoornissen

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Vaak: vertigo

Hartaandoeningen

Soms: angina pectoris (met name bij patiënten met hart- en vaatziekten in de voorgeschiedenis), palpitaties

Zelden: tachycardie

Bloedvataandoeningen

Vaak: opvliegers

Soms: bloeddrukdaling, bloeddrukstijging

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: dyspneu, rhinorrhoe, hoesten

Zelden: geeuwen

Niet bekend: ademhalingsdepressie

Maagdarmsstelselaandoeningen

Vaak: abdominale pijn, obstipatie, diarree, droge mond, dyspepsie, braken, misselijkheid, flatulentie

Soms: opgezwollen buik

Zelden: afwijkingen aan het gebit

Niet bekend: eructatie

Lever- en galaandoeningen

Soms: verhoging leverenzymen, galkoliek

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: jeuk, huidreacties, zweten

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Soms: spierspasmen, spiertrekkingen, myalgie

Nier- en urinewegaandoeningen

Soms: toegenomen behoefte tot urineren

Niet bekend: urineretentie

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Niet bekend: erectiele dysfunctie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: asthenie, vermoeidheid

Soms: pijn op de borst, rillingen, ontweningsverschijnselen, malaise, pijn, perifeer oedeem, dorst

Onderzoeken

Zelden: gewichtstoename

Niet bekend: gewichtsafname

Letfels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties

Soms: verwonding door ongelukken

Aanvullend zijn voor het werkzame bestanddeel oxycodonhydrochloride de volgende bijwerkingen bekend:

Voortkomend uit de farmacologische eigenschappen kan oxycodonhydrochloride ademhalingsdepressie, miosis, bronchiale spasmen en spasmen van glad spierweefsel alsook onderdrukking van de hoestreflex veroorzaken.

Infecties en parasitaire aandoeningen

Zelden: herpes simplex

Immuunsysteemaandoeningen

Niet bekend: anafylactische reactie

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Soms: dehydratie
Zelden: toegenomen eetlust

Psychische stoornissen

Vaak: stemmingswisseling en persoonlijkheidsverandering, verminderde activiteit, psychomotorische hyperactiviteit
Soms: agitatie, waarnemingsstoornissen (bijv. derealisatie), verminderd libido

Zenuwstelselaandoeningen

Soms: verminderde concentratie, migraine, hypertonie, onwillekeurige spier contracties, hypo-esthesie, coördinatiestoornissen
Niet bekend: hyperalgesie

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Soms: verminderd gehoor

Bloedvataandoeningen

Soms: vaatverwijding

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: verandering van stem

Maagdarmsstelselaandoeningen

Vaak: de hik
Soms: dysfagie, ileus, ulceratie in de mond, stomatitis
Zelden: melaena, bloedingen aan het tandvlees
Niet bekend: tandcariës

Lever- en galaandoeningen

Niet bekend: cholestase

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: droge huid
Zelden: urticaria

Nier- en urinewegaandoeningen

Vaak: dysurie

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Soms: hypogonadisme

Niet bekend: amenorrhoe

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Soms: oedeem, geneesmiddeltolerantie

Niet bekend: neonataal geneesmiddelonttrekkingssyndroom

Bijwerkingen bij de behandeling van restless legs-syndroom (RLS)

De lijst hieronder toont de bijwerkingen gezien bij Targinact Retard in een 12 weken durende, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde klinische studie waarin een totaal van 150 patiënten behandeld werd met Targinact Retard en 154 patiënten met placebo waarbij de dagelijkse dosering lag tussen 10 mg/5 mg en 80 mg/40 mg oxycodonhydrochloride/naloxonhydrochloride. Bijwerkingen geassocieerd met deze tabletten bij pijnbehandeling en niet gezien in de RLS studiepopulatie zijn toegevoegd met een frequentie van niet bekend.

Immuunsysteemaandoeningen

Niet bekend: overgevoeligheid

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak: verminderde eetlust tot verlies van eetlust

Psychische stoornissen

Vaak: slapeloosheid, depressie

Soms: afname libido, slaapaanvallen

Niet bekend: abnormale gedachten, angst, verwarde toestand, nerveusheid, rusteloosheid, euforie, hallucinaties, nachtmerries, geneesmiddelafhankelijkheid, agressie

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: hoofdpijn, slaperigheid

Vaak: duizeligheid, aandachtsstoornissen, tremor, paraesthesie

Soms: dysgeusie

Niet bekend: convulsies (met name bij epileptische aandoeningen of met een predispositie tot convulsies), sedatie, spraakstoornis, syncope, lethargie

Oogaandoeningen

Vaak: visusstoornissen

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Vaak: vertigo

Hartaandoeningen

Niet bekend: angina pectoris (met name bij patiënten met hart- en vaatziekten in de voorgeschiedenis), palpitaties, tachycardie

Bloedvataandoeningen

Vaak: opvliegers, bloeddrukdaling, bloeddrukstijging

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: dyspneu

Niet bekend: hoesten, rhinorrhoe, ademhalingsdepressie, geeuwen

Maagdarmsstelselaandoeningen

Zeer vaak: obstipatie, misselijkheid

Vaak: abdominale pijn, droge mond, braken

Soms: flatulentie

Niet bekend: opgezwollen buik, diarree, dyspepsie, eructatie, afwijkingen aan het gebit

Lever- en galaandoeningen

Vaak: verhoging leverenzymen (verhoging alanine aminotransferase en verhoging gamma-glutamyltransferase)

Niet bekend: galkoliek

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zeer vaak: zweten

Vaak: jeuk, huidreacties

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Niet bekend: spierspasmen, spiertrekkingen, myalgie

Nier- en urinewegaandoeningen

Niet bekend: toegenomen behoefte tot urineren, urineretentie

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Soms: erectiele dysfunctie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: vermoeidheid

Vaak: pijn op de borst, rillingen, dorst, pijn

Soms: ontweningsverschijnselen, perifeer oedeem

Niet bekend: malaise, asthenie

Onderzoeken

Niet bekend: gewichtsafname, gewichtstoename

Letfels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties

Soms: verwonding door ongelukken

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen van intoxicatie

Afhankelijk van de voorgeschiedenis van de patiënt kan een overdosis Targinact Retard zich manifesteren door symptomen die veroorzaakt worden door oxycodon (opioïde-receptor-agonist) of door naloxon (opioïde-receptor-antagonist).

Symptomen van oxycodon overdosering zijn miosis, ademhalingsdepressie, sufheid verergerend tot stupor, hypotonie, bradycardie alsook hypotensie. Coma, non-

cardiogeen pulmonair oedeem en circulatoir falen kan voorkomen in meer ernstige gevallen en kan fataal aflopen.

Symptomen van een naloxon overdosering alleen zijn onwaarschijnlijk.

Behandeling van intoxicatie

Ontwenningverschijnselen veroorzaakt door een overdosering naloxon dienen symptomatisch te worden behandeld onder strikte supervisie.

Klinische symptomen die wijzen op een oxycodon-overdosering kunnen worden behandeld met opioïde-antagonisten (bijv. naloxonhydrochloride 0,4-2 mg intraveneus). Toediening dient iedere 2-3 minuten te worden herhaald, indien klinisch vereist. Het is ook mogelijk een infuus van 2 mg naloxonhydrochloride in 500 ml 0,9% natrium chloride of 5% dextrose (0,004 mg/ml naloxon) toe te dienen. De infusiesnelheid dient te worden aangepast aan de eerder toegediende bolus doseringen en de reactie van de patiënt.

Het leegpompen van de maag dient te worden overwogen.

Bij de behandeling van circulatoire shock die met overdosering gepaard kan gaan, dienen ondersteunende maatregelen (kunstmatige ademhaling, zuurstof, vasopressors en vochtinfusie) te worden genomen. Hartstilstand of aritmie kan hartmassage of defibrillatie vereisen. Ondersteunende respiratie kan nodig zijn evenals het onderhouden van vocht- en electrolyten metabolismen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: analgetica, opioïden, natuurlijke opium alkaloiden.
ATC code: N02AA55

Werkingsmechanismen

Oxycodon en naloxon hebben affiniteit voor de kappa-, mu- en delta-opiaatreceptoren in de hersenen, het ruggenmerg en de perifere organen (bijv. het maagdarmstelsel). Oxycodon gedraagt zich als een opioïde-receptor-agonist op deze receptoren en bindt aan de endogene opioïde-receptoren in het centraal

zenuwstelsel. In tegenstelling hiermee, is naloxon een volledige antagonist voor alle typen opioïde-receptoren.

Farmacodynamische effecten

De biologische beschikbaarheid van naloxon na orale toediening is vanwege het uitgebreide 'first-pass' metabolisme kleiner dan 3%. Een systemisch effect is daarom onwaarschijnlijk. Het door het opioïd-receptor gemedieerde effect van oxycodon op het darmkanaal, wordt lokaal competitief geantagoneerd door naloxon. Zo vermindert naloxon de maagdarfstoornissen die typerend zijn voor behandeling met opioïden.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Voor effecten van opioïden op het endocriene systeem zie rubriek 4.4.

Preklinische studies tonen verschillende effecten aan van natuurlijke opioïden op onderdelen van het immuunsysteem. De klinische significantie van deze bevindingen is onbekend. Het is niet bekend of oxycodon, een semi-synthetisch opioïd, met natuurlijke opioïden vergelijkbare effecten heeft op het immuunsysteem.

Analgesie

In een 12 weken durende dubbelblinde parallel groep studie bij 322 patiënten met opioïde-geïnduceerde obstipatie, hadden patiënten die werden behandeld met oxycodonhydrochloride – naloxonhydrochloride gemiddeld 1 extra complete spontane stoelgang (zonder laxantia) in de laatste week van de behandeling, vergeleken met patiënten die een behandeling met vergelijkbare doseringen oxycodonhydrochloride verlengde afgiftabletten kregen ($p < 0,0001$). Het gebruik van laxantia in de eerste vier weken was significant lager in de oxycodon-naloxon groep vergeleken met oxycodon monotherapie (respectievelijk 31% versus 55%, $p < 0,0001$). Vergelijkbare resultaten werden waargenomen in een studie met 265 niet-kankerpatiënten waarbij dagelijkse doseringen van oxycodonhydrochloride – naloxonhydrochloride van 60 mg/ 30 mg tot 80 mg/40 mg vergeleken werden met oxycodonhydrochloride monotherapie in dezelfde dosis range.

Restless legs-syndroom (RLS)

In een gerandomiseerde, dubbel blinde effectiviteitsstudie werden 150 patiënten met ernstig tot zeer ernstig idiopathische restless legs-syndroom gedurende 12 weken behandeld met oxycodonhydrochloride / naloxonhydrochloride. Ernstig syndroom is gedefinieerd als IRLS score tussen 21 en 30 en zeer ernstig syndroom als een score

tussen 31 en 40. Patiënten toonden een klinisch relevante en statistisch significante verbetering in de gemiddelde IRLS score in vergelijking met placebo gedurende de gehele behandelperiode met een verlaging van de gemiddelde IRLS score van 5,9 punten in vergelijking met placebo op week 12 (uitgaande van een vergelijkbaar effect van patiënten die placebo behandeling afmaakten met patiënten die stopten met de studie, een zeer conservatieve benadering). De snelheid van werking is al in de eerste week van behandeling getoond. Vergelijkbare resultaten zijn aangetoond voor de verbetering van de ernst van RLS-symptomen (gemeten met behulp van de RLS-6-waarderingschaal), de kwaliteit van leven gemeten door de QoL-RLS vragenlijst, slaapkwaliteit (gemeten met behulp van de MOS slaapschaal) en voor het deel van de patiënten waarvan de IRLS score in remissie is. Bij geen van de deelnemers is gedurende studie het optreden van augmentatie bevestigd.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Oxycodonhydrochloride

Absorptie

Oxycodon heeft een hoge absolute biologische beschikbaarheid tot 87% na orale toediening.

Distributie

Na absorptie wordt oxycodon verdeeld over het gehele lichaam. Ongeveer 45% is gebonden aan plasmaeiwitten. Oxycodon passeert ook de placenta en kan worden teruggevonden in moedermelk.

Biotransformatie

Oxycodon wordt in de darmen en lever gemetaboliseerd tot noroxycodon en oxymorfon en verschillende glucuronideconjugaten. Noroxycodon, oxymorfon en noroxymorfon worden gevormd door het cytochroom P450 systeem. Kinidine vermindert de vorming van oxymorfon in de mens zonder de farmacodynamiek van oxycodon substantieel te beïnvloeden. De bijdrage van metabolieten aan het algehele farmacodynamische effect is niet significant.

Eliminatie

Oxycodon en de metabolieten worden uitgescheiden in zowel urine als faeces.

Naloxonhydrochloride

Absorptie:

Na orale toediening heeft naloxon een zeer lage systemische beschikbaarheid van <3%.

Distributie:

Naloxon passeert de placenta. Het is niet bekend of naloxon overgaat in de moedermelk.

Biotransformatie en eliminatie:

Na parenterale toediening is de plasmahalfwaardetijd ongeveer 1 uur. De werkingsduur hangt af van de dosering en de toedieningsweg, waarbij intramusculaire injectie een veel langer effect geeft dan intraveneuze doseringen. Het wordt gemetaboliseerd in de lever en uitgescheiden in de urine. De belangrijkste metabolieten zijn naloxon glucuronide, 6 β -Naloxol en de bijbehorende glucuronide.

Oxycodonhydrochloride / naloxonhydrochloride combinatie (Targinact Retard)

Farmacokinetische/farmacodynamische relaties

De farmacokinetische eigenschappen van Targinact Retard zijn gelijk aan die van oxycodonhydrochloride tabletten met verlengde afgifte die gelijktijdig worden toegediend met naloxonhydrochloride tabletten met verlengde afgifte.

Alle doseringssterkten van Targinact Retard zijn uitwisselbaar.

Na de orale toediening van de maximale dosis Targinact Retard bij gezonde vrijwilligers zijn de plasmaconcentraties van naloxon zo laag dat het niet mogelijk is om een farmacokinetische analyse uit te voeren. Het is echter wel mogelijk om een farmacokinetische analyse uit te voeren op naloxon-3-glucuronide als een surrogaat marker, omdat deze plasmaconcentratie hoog genoeg is om te meten.

Over het algemeen nam de biologische beschikbaarheid en piekplasmaconcentratie (C_{max}) van oxycodon met respectievelijk gemiddeld 16% en 30% toe na inname van een vetrijk ontbijt, vergeleken met toediening in nuchtere toestand. Dit wordt niet klinisch relevant geacht. Daarom kan Targinact Retard met en zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 4.2).

In vitro metabolisme studies hebben aangegeven dat klinisch relevante interacties met Targinact Retard onwaarschijnlijk zijn.

Oudere patiënten

Oxycodon:

De AUC_{τ} van oxycodon nam bij ouderen gemiddeld tot 118% toe (90% CI:103, 135) vergeleken met jongere vrijwilligers. De C_{max} van oxycodon nam gemiddeld tot 114% toe (90% CI: 102,127). De C_{min} steeg gemiddeld tot 128% (90% CI: 107,152).

Naloxon:

De AUC_{τ} van naloxon nam bij ouderen gemiddeld tot 182% toe (90% CI: 123,270) vergeleken met jongere vrijwilligers. De C_{max} van naloxon nam gemiddeld tot 173% toe (90% CI: 107, 280). De C_{min} van naloxon nam gemiddeld tot 317% toe (90% CI: 142, 708).

Naloxon-3-glucuronide:

De AUC_{τ} van naloxon-3-glucuronide nam bij ouderen gemiddeld tot 128% toe (90% CI: 113, 147) vergeleken met jongere vrijwilligers. De C_{max} van naloxon-3-glucuronide nam gemiddeld tot 127% toe (90% CI: 112,144). De C_{min} van naloxon-3-glucuronide name gemiddeld tot 125% toe (90% CI: 105, 148).

Patiënten met leverfunctiestoornissen

Oxycodon:

De AUC_{INF} van oxycodon nam vergeleken met gezonde vrijwilligers gemiddeld met respectievelijk 143% (90% CI:111,184), 319% (90% CI:248,411) en 310% (90% CI:241, 398) toe bij milde, matige en ernstige leverfunctiestoornissen. De C_{max} van oxycodon nam vergeleken met gezonde vrijwilligers, gemiddeld met 120% (90% CI: 99, 144), 201% (90% CI: 166, 242) en 191% (90% CI: 158, 231) toe bij milde, matige en ernstige leverfunctiestoornissen. De $T_{1/2Z}$ van oxycodon nam vergeleken met gezonde vrijwilligers gemiddeld met respectievelijk 108% (90%: 70, 146), 176% (90% CI:138, 215) en 183% (90% CI: 145,221) toe bij milde, matige en ernstige leverfunctiestoornissen.

Naloxon:

De AUC_t van naloxon nam vergeleken, met gezonde vrijwilligers, gemiddeld met respectievelijk 411% (90%CI: 152, 1112), 11.518% (90% CI: 4259, 31.149) en

10.666% (90% CI: 3944, 28.847) toe bij milde, matige en ernstige leverfunctiestoornissen. De C_{max} van naloxon nam, vergeleken met gezonde vrijwilligers, gemiddeld met respectievelijk 193% (90% CI: 115, 324), 5.292% (90% CI: 3148, 8896) en 5252% (90% CI: 3124, 8830) toe bij milde, matige en ernstige leverfunctiestoornissen.

De $T_{1/2Z}$ en daarmee samenhangende AUC_{INF} van naloxon kon niet berekend worden vanwege onvoldoende data. De biologische beschikbaarheid van naloxon is daarom gebaseerd op AUC_t waarden.

Naloxon-3-glucuronide:

De AUC_{INF} van naloxon-3-glucuronide nam, vergeleken met gezonde vrijwilligers, gemiddeld met respectievelijk 157% (CI90%: 89, 279), 128% (90% CI: 72, 227) en 125% (90% CI: 71, 222) toe bij milde, matige en ernstige leverfunctiestoornissen. De C_{max} van naloxon-3-glucuronide nam, vergeleken met gezonde vrijwilligers, gemiddeld met respectievelijk 141% (90%CI: 100, 197), 118% (90% CI: 84, 166) toe bij milde en matige leverfunctiestoornissen en nam af met 98% (90% ci: 70, 137) bij ernstige leverfunctiestoornissen. De $T_{1/2Z}$ van naloxon-3-glucuronide nam, vergeleken met gezonde vrijwilligers, met gemiddeld met 117% (90% CI: 72, 161) toe bij milde leverfunctiestoornissen en nam respectievelijk met 77% (90% CI: 32, 121) en 94% (90%CI: 49, 139) af bij matige en ernstige leverfunctiestoornissen.

Patiënten met nierfunctiestoornissen

Oxycodon:

De AUC_{INF} van oxycodon nam, vergeleken met gezonde vrijwilligers, gemiddeld met respectievelijk 153% (90% CI: 140, 196), 166% (90% CI: 140, 196) en 224% (90% CI: 190, 266) toe bij milde, matige en ernstige nierfunctiestoornissen. De C_{max} van oxycodon nam, vergeleken met gezonde vrijwilligers, gemiddeld met respectievelijk 110% (90% CI: 94, 129), 135% (90% CI: 115, 159) en 167% (90%CI: 142, 196) toe bij milde, matige en ernstige nierfunctiestoornissen. De $T_{1/2Z}$ van oxycodon nam, vergeleken met gezonde vrijwilligers, gemiddeld met respectievelijk 149%, 123% en 142% toe bij milde, matige en ernstige nierfunctiestoornissen.

Naloxon:

De AUC_t van naloxon nam, vergeleken met gezonde vrijwilligers, gemiddeld met respectievelijk 2850% (90% CI: 369, 22042), 3910% (90% CI: 506, 30243) en 7612% (90% CI: 984, 58871) toe bij milde, matige en ernstige nierfunctiestoornissen. De C_{max} van naloxon nam, vergeleken met gezonde vrijwilligers, gemiddeld met

respectievelijk 1076% (90% CI: 154, 7502), 858% (90% CI: 123, 5981) en 1675% (90%CI: 240, 11676) bij milde, matige, ernstige nierfunctiestoornissen.

De $T_{1/2Z}$ en daarmee samenhangende AUC_{INF} van naloxon kon niet berekend worden vanwege onvoldoende data. De biologische beschikbaarheid van naloxon is daarom gebaseerd op AUC_t waarden. De ratio's zijn mogelijk beïnvloed door het feit dat het niet mogelijk is om de naloxon plasmaprofielen volledig in kaart te brengen bij gezonde vrijwilligers.

Naloxon-3-glucuronide:

De AUC_{INF} van naloxon-3-glucuronide nam, vergeleken met gezonde vrijwilligers, gemiddeld met respectievelijk 220% (90% CI: 148, 327), 370% (90% CI: 249, 550) en 525% (90% CI: 354, 781) bij milde, matige en ernstige nierfunctiestoornissen. De C_{max} van naloxon-3-glucuronide nam, vergeleken met gezonde vrijwilligers, gemiddeld met respectievelijk 148% (90% CI: 110, 197), 202% (90% CI: 151, 271) en 329% (90% CI: 179, 320) toe bij milde, matige en ernstige nierfunctiestoornissen. Voor de $T_{1/2Z}$ van naloxon-3-glucuronide was er gemiddeld geen significant verschil tussen patiënten met nierfunctiestoornissen en gezonde personen.

Misbruik:

Om het verlengde afgiftemechanisme van de tabletten niet te beschadigen, moeten de tabletten in hun geheel worden ingenomen, mogen zij niet worden gebroken, gekauwd of vermalen. Dit leidt tot versnelde afgifte van de werkzame bestanddelen. Verder heeft naloxon een langzamere eliminatiesnelheid wanneer het intranasaal wordt toegediend. Deze beide eigenschappen betekenen dat misbruik van Targinact Retard niet het beoogde effect zal hebben. Bij oxycodon-afhankelijke ratten leidde de intraveneuze toediening van oxycodonhydrochloride/ naloxonhydrochloride in een verhouding van 2:1 tot ontweningsverschijnselen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen gegevens over de reproductietoxiciteit van de combinatie van oxycodon en naloxon. Studies met de enkelvoudige stof toonden aan dat oxycodon geen effect had op de vruchtbaarheid en de vroege embryogene ontwikkeling in mannelijke en vrouwelijke ratten bij doses tot 8 mg/kg lichaamsgewicht en induceerde geen misvormingen in ratten bij doses tot 8 mg/kg en in konijnen bij doseringen tot 125 mg/kg lichaamsgewicht. In konijnen werd echter, bij de statistische evaluatie van individuele foetussen, een dosis-gerelateerde toename van ontwikkelingsvariaties

waargenomen (toegenomen incidenties van 27 presacrale wervels, extra paar ribben). Wanneer deze parameters statistisch werden geëvalueerd per nest was alleen de incidentie van 27 presacrale wervels toegenomen en dan alleen in de 125 mg/kg groep; een dosisniveau dat ernstige farmacotoxische effecten in zwangere dieren veroorzaakte. Bij een studie naar pre- en postnatale ontwikkeling van ratten, waren F1-lichaamsgewichten lager bij 6 mg/kg/d dan bij lichaamsgewichten van de controlegroep bij doses die het maternale gewicht en voedselinname verminderden (NOAEL 2 mg/lg lichaamsgewicht). Er waren geen effecten op lichamelijke, reflexologische en sensorische ontwikkelingsparameters noch op gedrags- en reproductie-indices. De standaard orale reproductietoxiciteitsstudies met naloxon tonen aan dat naloxon bij hoge orale doses niet teratogeen en/of embryo- of fetotoxisch is en de peri- en postnatale ontwikkeling niet beïnvloed wordt. Bij zeer hoge doses (800 mg/kg/dag) veroorzaakte naloxon pupsterfte in de vroege post-partum periode bij doses die significante toxiciteit bij maternale ratten veroorzaakte (bijv. gewichtsverlies, convulsies). Bij overlevende pups werd echter geen effect op de ontwikkeling of het gedrag waargenomen.

Lange termijn carcinogeniteitsstudies met oxycodon in combinatie met naloxon of als enkelvoudige stof zijn niet uitgevoerd. Voor naloxon is een 24 maanden durende orale carcinogeniteitsstudie uitgevoerd bij ratten met naloxon doses tot 100 mg/kg/dag. Deze resultaten geven aan dat naloxon niet carcinogeen is onder deze omstandigheden.

Oxycodon en naloxon vertonen als enkelvoudige stoffen een clastogene potentie in *in-vitro* assays. Onder *in-vivo* omstandigheden zijn echter geen vergelijkbare effecten waargenomen, zelfs niet bij toxische doses. De resultaten geven aan dat het mutagene risico van Targinact Retard bij de mens bij therapeutische concentraties met voldoende zekerheid kan worden uitgesloten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Targinact Retard 5 mg/2.5 mg

Tabletkern:

Ethylcellulose

Stearylalcohol

Lactosemonohydraat

Talk

Magnesiumstearaat

Hydroxypropylcellulose

Tabletomhulling:

Polyvinylalcohol, gedeeltelijk gehydrolyseerd

Titaniumdioxide (E171)

Macrogol 3350

Talk

Brilliant Blue FCF aluminium lake (E133)

Targinact Retard 10 mg/5 mg

Tabletkern:

Ethylcellulose

Stearylalcohol

Lactosemonohydraat

Talk

Magnesiumstearaat

Povidon K30

Tabletomhulling:

Polyvinylalcohol, gedeeltelijk gehydrolyseerd

Titaniumdioxide (E171)

Macrogol 3350

Talk

Targinact Retard 20 mg/10 mg

Tabletkern:

Ethylcellulose

Stearylalcohol

Lactosemonohydraat

Talk

Magnesiumstearaat

Povidon K30

Tabletomhulling:

Polyvinylalcohol, gedeeltelijk gehydrolyseerd

Titaniumdioxide (E171)

Macrogol 3350

Talk

Ijzeroxide rood (E172)

Targinact Retard 40 mg/20 mg

Tabletkern:

Ethylcellulose

Stearylalcohol

Lactosemonohydraat

Talk

Magnesiumstearaat

Povidon K30

Tabletomhulling:

Polyvinylalcohol, gedeeltelijk gehydrolyseerd

Titaniumdioxide (E171)

Macrogol 3350

Talk

Ijzeroxide geel (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Blisterverpakkingen: 3 jaar

Flacons: 2 jaar

Houdbaarheid na aanbreken: 6 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C

Targinact Retard 5mg /2,5 mg:

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kinderveilige PVC/aluminiumfolie blisterverpakkingen

Verpakkingsgrootten: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98 of 100 tabletten

Ziekenhuisverpakking: 100 (10x10) tabletten

HDPE-flacons met een kinderveilige PP-sluiting:

Verpakkingsgrootte: 100 tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten en verpakkingstypen worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Mundipharma Pharmaceuticals B.V.

Leusderend 24

3832 RC Leusden

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Targinact Retard 5 mg/2,5 mg, tablet met verlengde afgifte	RVG 102645
Targinact Retard 10 mg/5 mg, tablet met verlengde afgifte	RVG 102951
Targinact Retard 20 mg/10 mg, tablet met verlengde afgifte	RVG 102961
Targinact Retard 40 mg/20 mg, tablet met verlengde afgifte	RVG 102647

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Targinact Retard 5 mg/2.5 mg en Targinact Retard 40 mg/20 mg

NL SmPC Targinact Retard 5 mg/2,5 mg, 10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg & 40 mg/ 20 mg

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29 mei 2009

Datum van laatste verlenging: 10 december 2013

Targinact Retard 10 mg/5 mg en Targinact Retard 20 mg/10 mg

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 december 2008

Datum van laatste verlenging: 10 december 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.5: 7 april 2020.