

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Targin 5/2,5 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním  
Targin 10/5 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním  
Targin 20/10 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním  
Targin 40/20 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

#### Targin 5/2,5 mg

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje:

5 mg oxykodónium-chloridu, čo zodpovedá 4,5 mg oxykodónu a 2,73 mg dihydrátu naloxónium-chloridu, čo zodpovedá 2,5 mg naloxónium-chloridu a 2,25 mg naloxónu.

#### Targin 10/5 mg

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje:

10 mg oxykodónium-chloridu, čo zodpovedá 9 mg oxykodónu a 5,45 mg dihydrátu naloxónium-chloridu, čo zodpovedá 5 mg naloxónium-chloridu a 4,5 mg naloxónu.

#### Targin 20/10 mg

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje:

20 mg oxykodónium-chloridu, čo zodpovedá 18,0 mg oxykodónu a 10,9 mg dihydrátu naloxónium-chloridu, čo zodpovedá 10,0 mg naloxónium-chloridu a 9,0 mg naloxónu.

#### Targin 40/20 mg

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje:

40 mg oxykodónium-chloridu, čo zodpovedá 36,0 mg oxykodónu a 21,8 mg dihydrátu naloxónium-chloridu, čo zodpovedá 20,0 mg naloxónium-chloridu a 18,0 mg naloxónu.

#### Targin 5/2,5 mg

Pomocná látka so známym účinkom: Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 68,2 mg bezvodéj laktózy.

#### Targin 10/5 mg

Pomocná látka so známym účinkom: Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 61,0 mg bezvodéj laktózy.

#### Targin 20/10 mg

Pomocná látka so známym účinkom: Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 51,8 mg bezvodéj laktózy.

#### Targin 40/20 mg

Pomocná látka so známym účinkom: Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 103,6 mg bezvodéj laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok pozri 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

#### Tableta s predĺženým uvoľňovaním

##### Targin 5/2,5 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

Modré, podlhovasté tablety s dĺžkou 9,5 mm a s filmovým obalom s vyrazeným „OXN” na jednej strane a „5” na strane druhej.

##### Targin 10/5 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

Biele, podlhovasté tablety s dĺžkou 9,5 mm a s filmovým obalom s vyrazeným “OXN” na jednej strane a “10” na strane druhej.

##### Targin 20/10 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

Ružové, podlhovasté tablety s dĺžkou 9,5 mm a s filmovým obalom s vyrazeným “OXN” na jednej strane a “20” na strane druhej.

##### Targin 40/20 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

Žlté, podlhovasté tablety s dĺžkou 14 mm a s filmovým obalom s vyrazeným “OXN” na jednej strane a “40” na strane druhej.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Silná bolesť, ktorá sa dá primerane zvládnuť len pomocou opioidných analgetík.

Druhou líniou je symptomatická liečba pacientov s ťažkým až veľmi ťažkým idiopatickým syndrómom nepokojných nôh po zlyhaní dopamínergickej liečby.

Opioidný antagonistu naloxón sa pridáva, aby pôsobil proti zápche spôsobenej opioidom tým, že blokuje lokálne pôsobenie oxykodónu v opioidných receptoroch v črevách.

Targin je indikovaný u dospelých.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

#### Dávkovanie

#### Analgézia

Analgetický účinok Targinu je ekvivalentný oxykodónium-chloridu v liekovej forme s predĺženým uvoľňovaním.

Dávkovanie sa má upraviť podľa intenzity bolesti a citlivosti každého jednotlivého pacienta. Ak lekár neurčí inak, tieto tablety sa majú podávať nasledovne:

#### *Dospelí*

Zvyčajná začiatková dávka u pacientov, ktorí doposiaľ neužívali opioidy (opioid-naivní) je 10 mg/5 mg oxykodónium-chloridu/naloxónium-chloridu v 12-hodinových intervaloch.

Na uľahčenie titrácie dávky pri začatí liečby opioidmi a na úpravu individuálnej dávky sú k dispozícii nižšie sily.

Pacienti, ktorí už dostávajú opioidy, môžu začať vyššími dávkami Targinu, a to v závislosti od ich predchádzajúcich skúseností s opioidmi.

Maximálna denná dávka týchto tabliet je 160 mg oxykodónium-chloridu a 80 mg naloxónium-chloridu. Maximálna denná dávka je vyhradená pre pacientov, ktorí už boli udržiavaní na stabilnej dennej dávke týchto tabliet a ktorí potrebujú zvýšiť dávku. Zvláštna pozornosť by mala byť venovaná pacientom s poruchou funkcie obličiek a pacientom s miernym poškodením pečene, ak sa rozhoduje o zvýšení dávky. U pacientov vyžadujúcich vyššie dávky je potrebné zvážiť podávanie dodatočného oxykodónium-chloridu s predĺženým uvoľňovaním v rovnakých časových intervaloch, pričom je nutné vziať do úvahy maximálnu dennú dávku 400 mg oxykodónium-chloridu s predĺženým uvoľňovaním. V prípade doplnujúceho dávkovania oxykodónium-chloridu môže dôjsť k narušeniu prospešného účinku naloxónium-chloridu na funkciu čriev.

Úplné ukončenie liečby týmito tabletami a následná zmena liečby na iný opioid môže spôsobiť zhoršenie funkcie čriev.

Niektorí pacienti, ktorí užívajú tieto tablety s predĺženým uvoľňovaním podľa pravidelného časového rozvrhu, vyžadujú analgetiká s okamžitým uvoľňovaním ako „záchrannú“ medikáciu pri prelomovej bolesti. Targin je liek s predĺženým uvoľňovaním, preto nie je určený na liečbu prelomovej bolesti. Pri liečbe prelomovej bolesti sa jedna dávka „záchranej“ medikácie má rovnať približne jednej šiestine ekvivalentnej dennej dávky oxykodónium-chloridu. Potreba viac ako dvoch dávok „záchranej“ medikácie denne je obvykle signálom, že je potrebné zvýšiť dávkovanie. Toto zvýšenie sa má robiť postupne v trvaní 1 až 2 dni, pričom dávka 5 mg/2,5 mg oxykodónium-chloridu/naloxónium-chloridu sa má zvyšovať dvakrát denne, alebo v prípade nutnosti sa dávka 2,5 mg/1,25 mg alebo 10 mg/5 mg oxykodónium-chloridu/naloxónium-chloridu zvýši až po dosiahnutie stabilnej dávky. Cieľom je stanoviť pacientovi špecifickú dávku podávanú 2-krát denne, ktorá si zachová dostatočný analgetický účinok počas celej doby liečby a potreba „záchranej“ medikácie bude minimálna. Je treba vziať do úvahy mierne zvýšenie maximálnej plazmatickej koncentrácie pri úprave dávky, ak je použitá tableta 2,5 mg/1,25 mg.

Targin sa užíva v stanovenej dávke dvakrát denne podľa pevne určeného časového režimu. Kým väčšina pacientov vyhovuje symetrické podávanie lieku (rovnaká dávka ráno a večer) podľa pevného časového režimu (každých 12 hodín), u niektorých pacientov môže byť v závislosti od individuálnej bolesti vhodné asymetrické dávkovanie prispôsobené ich modelu bolesti. Všeobecne platí, že sa má zvoliť najnižšia účinná analgetická dávka.

Pri liečbe bolesti nenádorového pôvodu obvykle postačia dávky do 40 mg/20 mg oxykodónium-chloridu/naloxónium-chloridu, ale môžu byť potrebné aj vyššie dávky.

Pre dávky nerealizovateľné týmito silami sú k dispozícii iné sily lieku.

### Syndróm nepokojných nôh

Targin je indikovaný u pacientov, ktorí trpia syndrómom nepokojných nôh (RLS) po dobu minimálne 6 mesiacov. Symptómy RLS by mali byť prítomné denne a počas dňa ( $\geq 4$  dni/týždeň). Targin sa má použiť po zlyhaní predchádzajúcej dopamínergickej liečby. Zlyhanie dopamínergickej liečby je definované ako neadekvátna prvotná odpoveď, odpoveď, ktorá sa časom stala nedostatočnou, výskyt augmentácie alebo neprijateľnej znášateľnosti napriek podaniu adekvátnych dávok. Predchádzajúca liečba aspoň jedným dopamínergickým liekom mala trvať celkom 4 týždne. Kratšia doba môže byť akceptovaná v prípade neprijateľnej znášateľnosti dopamínergickej liečby.

Dávkovanie má byť upravené podľa citlivosti konkrétneho pacienta.

Liečba pacientov so syndrómom nepokojných nôh Targinom má byť vedená pod dohľadom lekára so skúsenosťami s manažmentom liečby syndrómu nepokojných nôh.

Ak nie je uvedené inak, Targin sa má podávať nasledovne:

### *Dospelí*

Zvyčajná začiatková dávka je 5 mg/2,5 mg oxykodónium-chloridu/naloxónium-chloridu v 12-hodinových intervaloch.

V prípade potreby vyšších dávok sa odporúča titrácia raz týždenne. Priemerná denná dávka v pilotnej štúdií bola 20 mg/10 mg oxykodónium-chloridu/naloxónium-chloridu. Pre niektorých pacientov môžu byť vhodné vyššie dávky až do maximálnej dávky 60 mg/30 mg oxykodónium-chloridu/naloxónium-chloridu.

Targin sa užíva v určených dávkach dvakrát denne podľa pevne stanoveného časového režimu. Kým väčšine pacientov vyhovuje symetrické podávanie lieku (rovnaká dávka ráno a večer) podľa pevného časového režimu (každých 12 hodín), u niektorých pacientov môže byť v závislosti od individuálnej bolesti vhodné asymetrické dávkovanie prispôbené ich modelu bolesti. Všeobecne platí, že sa má zvoliť najnižšia účinná analgetická dávka.

Pre dávky nerealizovateľné týmito silami sú k dispozícii iné sily lieku.

### Analgézia/Syndróm nepokojných nôh

#### *Starší pacienti*

Podobne ako u mladších dospelých sa má dávkovanie upraviť podľa intenzity bolesti alebo symptómov RLS a citlivosti jednotlivých pacientov.

#### *Pacienti s poruchou funkcie pečene*

Klinická štúdia preukázala, že u pacientov s poruchou funkcie pečene sú plazmatické koncentrácie oxykodónu a naloxónu zvýšené. Koncentrácie naloxónu boli ovplyvnené vo väčšej miere ako v prípade oxykodónu (pozri časť 5.2). Klinický význam relatívne vysokej expozície naloxónu u pacientov s poruchou funkcie pečene nie je zatiaľ jasný. Pri podávaní týchto tabliet pacientom s miernou poruchou funkcie pečene je nutná opatrnosť (pozri časť 4.4). U pacientov so stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie pečene je podávanie Targinu kontraindikované (pozri časť 4.3).

#### *Pacienti s poruchou funkcie obličiek*

Klinická štúdia preukázala, že u pacientov s poruchou funkcie obličiek sú plazmatické koncentrácie oxykodónu a naloxónu zvýšené (pozri časť 5.2). Koncentrácie naloxónu boli ovplyvnené vo väčšej miere ako v prípade oxykodónu. Klinický význam relatívne vysokého vystaveniu naloxónu nie je známy. Pri podávaní týchto tabliet pacientom s poruchou funkcie obličiek je nutná opatrnosť (pozri časť 4.4).

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť Targinu u detí vo veku do 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

### Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Tieto tablety s predĺženým uvoľňovaním sa užívajú v určených dávkach dvakrát denne podľa pevne stanoveného časového režimu.

Tablety s predĺženým uvoľňovaním sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla a zapíjajú sa dostatočným množstvom tekutiny. Tieto tablety sa musia prehĺtať celé, nerozložené, nerozhryzené a nerozdrvené (pozri časť 4.4.).

### Ciele liečby a ukončenie liečby (Analgézia)

Pred začatím liečby Targinom sa má spolu s pacientom dohodnúť stratégia liečby vrátane trvania liečby a cieľov liečby a plán ukončenia liečby, v súlade s usmerneniami pre liečbu bolesti. Počas liečby má byť častý kontakt medzi lekárom a pacientom na zhodnotenie potreby pokračujúcej liečby, zváženie

ukončenia liečby a v prípade potreby úpravy dávkovania. Keď pacient už liečbu oxykodónom nepotrebuje, môže byť vhodné znižovať dávku postupne, aby sa predišlo symptómom z vysadenia. Ak chýba dostatočná kontrola bolesti, má sa zvážiť možnosť hyperalgie, tolerancie a progresie primárneho ochorenia (pozri časť 4.4).

#### Doba použitia

Tieto tablety sa nesmú podávať dlhšie, ako je to absolútne nevyhnutné

#### Syndróm nepokojných nôh

Najmenej raz za tri mesiace v priebehu liečby Targinom majú byť pacienti klinicky zhodnotení. Liečba má pokračovať len v prípade, ak je Targin účinný a jeho prínos prevyšuje nežiaduce účinky a potenciálne poškodenia u jednotlivých pacientov. K pokračovaniu liečby syndrómu nepokojných nôh dlhšie ako jeden rok je potrebné vykonať prednostne postupným znižovaním dávky v priebehu približne jedného týždňa za účelom zistenia, či je potrebné pokračovanie liečby, na ktorú bol Targin indikovaný.

Pokiaľ pacient už nepotrebuje ďalšiu liečbu opioidmi, na ukončenie liečby sa odporúča znižovať dávku postupne počas obdobia viac ako jedného týždňa kvôli zníženiu rizika abstinenčných príznakov (pozri časť 4.4).

### **4.3 Kontraindikácie**

- precitlivosť na oxykodónium-chlorid a naloxónium-chlorid alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- závažná respiračná depresia spojená s hypoxiou a/alebo hyperkapniou
- závažné chronické obštrukčné ochorenie pľúc
- cor pulmonale
- závažná bronchiálna astma
- paralytický ileus nevyvolaný opioidmi
- stredne závažná až závažná porucha funkcie pečene

Doplňujúce pre syndróm nepokojných nôh

- zneužitie opioidov v minulosti

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Je potrebná zvýšená opatrnosť pri podávaní týchto tabliet pacientom:

- so závažnou poruchou dýchacích funkcií
- so spánkovým apnoe
- súbežne užívajúcim lieky tlmiace centrálny nervový systém (pozri nižšie a časť 4.5)
- užívajúcim inhibítory monoaminoxidázy (IMAO, pozri nižšie a časť 4.5)
- s toleranciou, fyzickou závislosťou a pri vysadení lieku (pozri nižšie)
- s psychickou závislosťou (adikciou), profilom zneužívania a s anamnézou zneužívania návykových látok a/alebo alkoholu (pozri nižšie)
- starším alebo oslabeným pacientom
- s úrazom hlavy, intrakraniálnymi léziami alebo zvýšeným intrakraniálnym tlakom, so zníženou úrovňou vedomia nejasného pôvodu
- s epileptickou poruchou alebo predispozíciou ku kŕčom
- s hypotenziou
- s hypertenziou
- s pankreatitídou
- s miernou poruchou funkcie pečene
- s poruchou funkcie obličiek

- s paralytickým ileom indukovaným opioidmi
- s myxedémom
- s hypotyreoidizmom
- s Addisonovou chorobou (nedostatočnosť kôry nadobličiek)
- s hypertrofiou prostaty
- s toxickou psychózou
- s alkoholizmom
- s delíriom tremens
- s cholelitiázou
- s už existujúcim kardiovaskulárnym ochorením

#### *Respiračná depresia*

Hlavným rizikom nadbytku opioidov je útlm dýchania.

#### *Poruchy dýchania súvisiace so spánkom*

Opioidy môžu spôsobiť poruchy dýchania súvisiace so spánkom vrátane centrálného spánkového apnoe (*central sleep apnoea*, CSA) a hypoxémie spojenej so spánkom. Používanie opioidov zvyšuje riziko CSA v závislosti od dávky. U pacientov s CSA zväzťe zníženie celkovej dávky opioidov.

#### *Riziko vyplývajúce zo súbežného užívania sedatív, ako sú benzodiazepíny alebo príbuzné lieky:*

Súbežné užívanie opioidov, vrátane oxykodónium-chloridu a sedatív, ako sú benzodiazepíny alebo príbuzné lieky, môže viesť k sedácii, respiračnému útlmu, kóme a úmrtiu. Vzhľadom na tieto riziká má byť súbežné predpisovanie s týmito sedatívami vyhradené pre pacientov, v prípade ktorých nie sú k dispozícii alternatívne možnosti liečby. Ak sa rozhodne o predpísaní Targinu súbežne so sedatívami, má sa použiť najnižšia účinná dávka a liečba má trvať čo najkratšie.

Pacientov je potrebné starostlivo sledovať z hľadiska prejavov a príznakov respiračného útlmu a sedácie. V tejto súvislosti sa dôrazne odporúča informovať pacientov a ich opatrovateľov o týchto symptómoch (pozri časť 4.5.).

#### *Inhibítory monoaminoxidázy (IMAO)*

Targin sa musí podávať s opatnosťou pacientom, ktorí užívajú IMAO alebo užívali IMAO v priebehu predchádzajúcich dvoch týždňov.

Opatnosť sa odporúča pri liečbe syndrómu nepokojných nôh týmito tabletami pri pacientoch so syndrómom spánkového apnoe vzhľadom k zvýšenému riziku respiračnej depresie. O riziku neexistujú žiadne údaje, pretože pacienti so spánkovým apnoe boli z klinického skúšania vylúčení.

Opatnosť je nutná aj pri podávaní týchto tabliet pacientom s miernym poškodením pečene alebo obličiek. Obzvlášť starostlivé sledovanie je nutné u pacientov so závažným poškodením obličiek.

Výskyt hnačiek sa môže považovať za možný dôsledok naloxónu.

#### *Porucha používania opiátov (zneužívanie a závislosť)*

Pri opakovanom podávaní opiátov, ako je oxykodón, sa môže vyvinúť tolerancia a fyzická a/alebo psychická závislosť.

Opakované používanie Targinu môže viesť k poruche používania opiátov (*Opioid Use Disorder*, OUD). Vyššia dávka a dlhšie trvanie liečby opiátmi môžu zvýšiť riziko vzniku OUD. Zneužitie alebo úmyselné nesprávne použitie Targinu môže viesť k predávkovaniu a/alebo úmrtiu. Riziko vzniku OUD je zvýšené u pacientov s osobnou alebo rodinnou anamnézou (rodičia alebo súrodenci) porúch súvisiacich s používaním návykových látok (vrátane porúch súvisiacich s používaním alkoholu), u súčasných užívateľov tabaku alebo u pacientov s osobnou anamnézou iných porúch duševného zdravia (napr. závažnej depresie, úzkosti a porúch osobnosti).

Pred začatím liečby Targinom a počas liečby sa majú dohodnúť s pacientom ciele liečby a plán ukončenia liečby (pozri časť 4.2). Pred liečbou a počas nej má byť pacient informovaný tiež o rizikách a prejavoch OUD. Ak sa tieto prejavy vyskytnú, pacientov je potrebné poučiť, aby kontaktovali svojho lekára.

U pacientov je potrebné sledovať príznaky správania, pri ktorom vyhľadávajú lieky (napr. príliš skoré žiadosti o predpísanie nových). To zahŕňa kontrolu súbežného používania opiátov a psychoaktívnych liekov (ako sú benzodiazepíny). U pacientov s prejavmi a príznakmi OUD je potrebné zvážiť konzultáciu s odborníkom na závislosti.

#### *Prerušenie liečby a abstinenčný syndróm*

Opakované užívanie Targinu môže viesť k fyzickej závislosti a po náhlom ukončení liečby sa môže objaviť abstinenčný syndróm. Pokiaľ liečba už nie je potrebná, je nutné znižovať denné dávky lieku postupne, aby sa predišlo výskytu abstinenčného syndrómu (pozri časť 4.2).

Targin nie je vhodný na liečbu abstinenčných príznakov.

K dispozícii sú obmedzené klinické skúsenosti s liečbou syndrómu nepokojných nôh Targinom trvajúcou dlhšie ako 1 rok (pozri časť 4.2).

Aby sa nenarušilo predĺžené uvoľňovanie, tablety sa musia užiť celé a nesmú sa rozlomiť, rozžúť alebo rozdrviť. Prelomenie, rozžutie alebo rozdrvenie tablety spôsobí rýchlejšie uvoľnenie liečiv a absorpciu možnej fatálnej dávky oxykodónu (pozri časť 4.9).

Pacienti, u ktorých sa vyskytla somnolencia a/alebo epizódy náhleho nástupu spánku, sa musia zdržať vedenia vozidiel alebo obsluhy strojov. Ďalej je potrebné zvážiť zníženie dávky alebo ukončenie liečby. Vzhľadom k možným vedľajším účinkom je nutná opatrnosť v prípadoch, keď pacienti užívajú iné sedatívne lieky v kombinácii s Targinom (pozri časti 4.5 a 4.7).

Súbežné používanie alkoholu a Targinu môže zvýšiť nežiaduce účinky Targinu, súbežnému používaniu sa treba vyhýbať.

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o bezpečnosti a účinku lieku Targin u detí a dospievajúcich do veku 18 rokov. Z tohto dôvodu sa užívanie týchto tabliet u detí a adolescentov do 18 rokov neodporúča.

Neexistujú klinické skúsenosti u pacientov s nádorovým ochorením v spojení s peritoneálnou karcinomatózou alebo sub-okluzívnym syndrómom v pokročilých štádiách nádorového ochorenia tráviaceho traktu a panvy. Užívanie týchto tabliet sa preto u takýchto pacientov neodporúča.

Užívanie týchto tabliet predoperačne alebo prvých 12-24 hodín po operácii sa neodporúča. Presné načasovanie a opätovné začatie pooperačnej liečby týmito tabletami je založené na posúdení rizík a prospechu každého jednotlivého pacienta a závisí od typu a rozsahu chirurgického zákroku, zvolenej anestézie, ďalšej medikácie a individuálneho stavu pacienta.

Je nutné zabrániť akémukoľvek zneužitiu týchto tabliet drogovo závislými osobami.

Ak sa tieto tablety zneužijú parenterálne, intranazálne alebo perorálne osobami závislými od agonistov opioidných receptorov ako je heroín, morfín alebo metadón, dá sa očakávať, že sa dostavia výrazné abstinenčné príznaky – z dôvodu antagonistických vlastností naloxónu na opioidné receptory – alebo sa ešte zintenzívnia už existujúce abstinenčné príznaky (pozri časť 4.9).

Tieto tablety obsahujú dvojité polymérovú maticu určenú výhradne na perorálne podávanie. Dá sa očakávať, že pri zneužití a konštitúcii tabliet s predĺženým účinkom do parenterálnej injekčnej formy môžu mať zložky (hlavne mastenec) za následok nekrózu miestneho tkaniva a pľúcne granulómy alebo môžu spôsobiť iné závažné nežiaduce účinky s prípadnými fatálnymi následkami.

Prázdna matrica tablety s predĺženým uvoľňovaním je viditeľná v stolici.

Opioidy ako oxykodón môžu ovplyvniť os hypotalamus-hypofýzu-nadobličky alebo gonádovú os. Zmeny, ktoré možno pozorovať, zahŕňajú zvýšenie sérového prolaktínu a zníženie hladiny kortizolu a testosterónu v plazme. V dôsledku týchto hormonálnych zmien môžu byť viditeľné klinické príznaky.

U pacientov dlhodobo liečených opioidmi môže prechod na Targin na začiatku vyvolať abstinenčné príznaky alebo hnačku.

Najmä pri vysokých dávkach sa môže vyskytnúť hyperalгіzia, ktorá nebude reagovať na ďalšie zvyšovanie dávky oxykodónu. Môže byť potrebné zníženie dávky oxykodónu alebo zmena opioidu.

#### *Poruchy žlčových ciest*

Oxykodón môže spôsobiť zvýšenie intrabiliárneho tlaku a spazmus v dôsledku jeho účinkov na Oddiho zvierac; preto majú byť pacienti s ochoreniami žlčových ciest počas podávania oxykodónu sledovaní kvôli zhoršeniu symptómov.

Užívanie Targinu sa môže prejaviť pozitívnymi výsledkami pri dopingových kontrolách.

Užívanie Targinu ako doping môže spôsobiť zdravotné riziká.

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

#### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Súbežné užívanie opioidov so sedatívami, ako sú benzodiazepíny alebo príbuzné lieky, zvyšuje riziko sedácie, respiračného útlmu, kómy a úmrtia z dôvodu aditívneho účinku na útlm CNS. Dávka a trvanie súbežného užívania majú byť obmedzené (pozri časť 4.4.).

Lieky, ktoré majú depresívny účinok na CNS zahŕňajú okrem iných: opioidy, gabapentinoídy, ako je pregabalín, anxiolytiká, hypnotiká a sedatíva (vrátane benzodiazepínov), antidepresíva, antipsychotiká, antihistaminiká a antiemetiká.

Targin sa musí podávať s opatrnosťou pacientom užívajúcim IMAO alebo ktorí užívali IMAO počas predchádzajúcich dvoch týždňov.

Súbežné podávanie oxykodónu a serotonínových liečiv, ako sú selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu (*selective serotonin re-uptake inhibitor*, SSRI) alebo inhibítory spätného vychytávania serotonínu a noradrenalínu (*serotonin norepinephrine re-uptake inhibitor*, SNRI), môže vyvolať serotonínovú toxicitu. Príznaky serotonínovej toxicity môžu zahŕňať zmeny psychického stavu (napr. agitovanosť, halucinácie, kóma), autonómnu nestabilitu (napr. tachykardia, nestabilný krvný tlak, hypertermia), neuromuskulárne abnormality (napr. hyperreflexia, nekoordinovanosť, rigidita) a/alebo gastrointestinálne príznaky (napr. nevoľnosť, vracanie, hnačka). Pri užívaní oxykodónu je potrebná opatrnosť. U pacientov, ktorí užívajú tieto lieky, bude možno potrebné zníženie dávky.

Alkohol môže zosilniť farmakodynamické účinky Targinu; súbežnému používaniu sa treba vyhýbať.

Pri súbežnej aplikácii oxykodónu a kumarínových antikoagulancií sa u jednotlivcov pozorovali klinicky relevantné zmeny v medzinárodnom normalizovanom pomere (INR alebo Quick-value) v oboch smeroch.



Oxykodón sa primárne metabolizuje CYP3A4 dráhami a čiastočne dráhami CYP2D6 (pozri časť 5.2). Aktivity týchto dráh môžu byť buď inhibované alebo vyvolané rôznymi súbežne podávanými liekmi alebo zložkami potravín. Z týchto dôvodov správna dávka Targinu sa musí stanoviť zodpovedne.

CYP3A4 inhibítory, ako sú napr. makrolidové antibiotiká (napr. klaritromycín, erytromycín, telitromycín), azolové antimykotické látky (ako napr. ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol), inhibítory proteázy (ako napr. ritonavir, indinavir, nelfinavir, sachinavir), cimetidín a grapefruitový džús môžu znížiť klírens oxykodónu čo môže viesť k zvýšeniu plazmatickej koncentrácie oxykodónu. V takomto prípade je potrebná redukcia dávky a následná retitracía (stanovenie novej správnej dávky).

CYP3A4 aktivátory, ako sú rifampicín, karbamazepín, fenytoín a ľubovník bodkovaný môžu indukovať metabolizmus oxykodónu a spôsobiť nárast klírnsu lieku, výsledkom čoho je pokles plazmatickej koncentrácie oxykodónu. Odporúča sa opatrnosť pri podávaní a následné stanovenie novej dávky lieku, aby sa dosiahla adekvátne kontrola symptómov.

Teoreticky lieky, ktoré inhibujú aktivitu enzymatického systému CYP2D6, ako sú paroxetín, fluoxetín a chinidín môžu spôsobiť pokles klírnsu oxykodónu čo môže viesť k nárastu plazmatickej koncentrácie oxykodónu. Súbežné podávanie inhibítorov CYP2D6 malo nevýznamný vplyv na elimináciu oxykodónu a žiaden vplyv na farmakodynamický účinok oxykodónu.

*In vitro* štúdie metabolizmu poukázali na to, že sa neočakávajú žiadne klinicky významné interakcie medzi oxykodónom a naloxónom. Pravdepodobnosť klinicky relevantných interakcií medzi paracetamolom, kyselinou acetylsalicylovou alebo naltrexónom a kombináciou oxykodónu a naloxónu v terapeutických koncentráciách je minimálna.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o užívaní Targinu u gravidných žien a pri pôrode. Obmedzené údaje o užívaní oxykodónu počas gravidity u ľudských jedincov neprinášajú dôkaz o zvýšení rizika vrodených väd. Existuje len nedostatočné množstvo klinických údajov o použití naloxónu v tehotenstve. Avšak, systémová expozícia žien naloxónu po použití týchto tabliet je pomerne nízka (pozri časť 5.2). Oxykodón aj naloxón prechádzajú do placenty. Neuskutočnili sa žiadne štúdie na zvieratách s podávaním kombinácie oxykodónu a naloxónu (pozri časť 5.3). Štúdie na zvieratách, pri ktorých sa podávali oxykodón a naloxón samostatne, nepreukázali žiadne teratogénne alebo embryotoxické účinky.

Dlhodobé užívanie oxykodónu počas tehotenstva môže viesť k abstinenčným príznakom u novorodenca. Pokiaľ sa podáva počas pôrodu, oxykodón môže spôsobiť u novorodenca respiračnú depresiu.

Tieto tablety sa môžu používať počas gravidity len v prípade, ak prospech preváži nad možnými rizikami pre nenarodené dieťa alebo novorodenca.

##### Dojčenie

Oxykodón sa vylučuje do materského mlieka. Bol zistený pomer koncentrácie medzi mliekom a plazmou 3,4:1, v dôsledku čoho sú možné účinky oxykodónu na dojča. Nie je známe, či sa aj naloxón vylučuje do materského mlieka. Avšak po užití týchto tabliet sú systémové hladiny naloxónu veľmi nízke (pozri časť 5.2).

Nedá sa však vylúčiť riziko pre dojča hlavne pri opakovanom užívaní týchto tabliet dojčiacou matkou. Laktácia sa má prerušiť počas liečby Targinom.

##### Fertilita

Nie sú dostupné žiadne údaje o účinku oxykodónu a naloxónu na fertilitu u ľudí. U potkanov nemalo užívanie Targinu žiadny vplyv na párenie alebo fertilitu (pozri časť 5.3).

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Targin má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Platí to hlavne na začiatku liečby, po zvýšení dávky alebo pri rotácii lieku a ak sa tieto tablety kombinujú s inými liekmi, ktoré majú tlmivý vplyv na CNS. Pacientov stabilizovaných na špecifickej dávke nie je nutné obmedzovať. Preto by sa pacienti mali poradiť so svojim ošetrovujúcim lekárom, či môžu viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Pacienti liečení Targinom, u ktorých sa vyskytla somnolencia a/alebo epizódy náhleho zaspávania, musia byť informovaní, že nemajú viesť vozidlá alebo vykonávať činnosti, pri ktorých môže znížená bdelosť spôsobiť riziko vážneho úrazu alebo smrti (napríklad pri obsluhu strojov), dokiaľ nebudú vyriešené opakujúce sa epizódy náhleho zaspávania a somnolencia (pozri aj časti 4.4 a 4.5).

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

Nasledujúce frekvencie sú základom pre posúdenie nežiaducich účinkov:

Veľmi časté ( $\geq 1/10$ )

Časté ( $\geq 1/100$  až  $1/10$ )

Menej časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ )

Zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$ )

Veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ )

Neznáme (z dostupných údajov)

V každej skupine frekvencií sú nežiaduce účinky zoradené podľa klesajúcej závažnosti.

#### **Nežiaduce účinky v liečbe bolesti**

##### **Poruchy imunitného systému**

Menej časté: hypersenzitivita

##### **Poruchy metabolizmu a výživy**

Časté: znížená chuť do jedla až strata chuti do jedla

##### **Psychické poruchy**

Časté: nespavosť

Menej časté: abnormálne myslenie, úzkosť, stavy zmätenosti, depresia, znížené libido, nervozita, nepokoj

Zriedkavé: závislosť od lieku (pozri časť 4.4.)

Neznáme: euforická nálada, halucinácie, nočné mory, agresivita

##### **Poruchy nervového systému**

Časté: závraty, bolesť hlavy, ospalosť

Menej časté: kŕče (hlavne u osôb s epileptickými poruchami alebo s predispozíciou ku kŕčom), poruchy pozornosti, poruchy chuti, poruchy reči, synkopa (prechodné bezvedomie), tremor, letargia

Neznáme: parestézia, sedácia

##### **Poruchy oka**

Menej časté: poruchy videnia

##### **Poruchy ucha a labyrintu**

Časté: závraty

#### **Poruchy srdca a srdcovej činnosti**

Menej časté: angína pectoris, hlavne u pacientov s anamnézou ischemickej choroby srdca, búšenie srdca

Zriedkavé: tachykardia

#### **Poruchy ciev**

Časté: návaly horúčavy

Menej časté: zníženie krvného tlaku, zvýšenie krvného tlaku

#### **Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína**

Menej časté: dýchavičnosť, nádcha, kašeľ

Zriedkavé: zívanie

Neznáme: respiračná depresia, syndróm centrálného spánkového apnoe

#### **Poruchy gastrointestinálneho traktu**

Časté: bolesť brucha, zápcha, hnačka, sucho v ústach, dyspepsia, vracanie, nevoľnosť, plynatosť

Menej časté: brušná distenzia

Zriedkavé: ochorenie zubov

Neznáme: grganie

#### **Poruchy pečene a žlčových ciest**

Menej časté: zvýšenie hodnôt pečeňových enzýmov, žlčová kolika

#### **Poruchy kože a podkožného tkaniva**

Časté: svrbenie, kožné reakcie (vyrážka), hyperhidróza

#### **Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva**

Menej časté: svalové spazmy, šklbanie vo svaloch, myalgia

#### **Poruchy obličiek a močových ciest**

Menej časté: časté nutkanie na močenie

Neznáme: zadržiavanie moču

#### **Poruchy reprodukčného systému a prsníkov**

Neznáme: poruchy erekcie

#### **Celkové poruchy a reakcie v mieste podania**

Časté: asténia, únava

Menej časté: abstinčný syndróm, bolesť v hrudníku, triaška, nevoľnosť, bolesť, periférny edém, smäd

#### **Laboratórne a funkčné vyšetrenia**

Menej časté: zníženie hmotnosti

Zriedkavé: zvýšenie hmotnosti

#### **Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu**

Menej časté: náhodný úraz

#### **U liečiva oxykodónium-chloridu sú známe nasledujúce ďalšie nežiaduce účinky**

Vzhľadom k svojim farmakologickým vlastnostiam môže oxykodónium-chlorid spôsobiť respiračnú depresiu, miózu, bronchiálne spazmy a spazmy hladkého svalstva a môže potlačiť kašľací reflex.

### **Infekcie a nákazy**

Zriedkavé: herpes simplex

### **Poruchy imunitného systému**

Neznáme: anafylaktická reakcia

### **Poruchy metabolizmu a výživy**

Menej časté: dehydratácia

Zriedkavé: zvýšená chuť do jedla

### **Psychické poruchy**

Časté: zmena nálady a osobnosti, znížená aktivita, psychomotorická hyperaktivita

Menej časté: agitácia (nepokoj), poruchy vnímania reality (napr. derealizácia),

### **Poruchy nervového systému**

Menej časté: poruchy koncentrácie, migréna, hypertónia, mimovoľné svalové kontrakcie, hypestézia, abnormálna koordinácia

Neznáme: hyperalgézia

### **Poruchy ucha a labyrintu**

Menej časté: poruchy sluchu

### **Poruchy ciev**

Menej časté: vazodilatácia

### **Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína**

Menej časté: dysfónia

### **Poruchy gastrointestinálneho traktu**

Časté: čkanie

Menej časté: dysfágia, ileus, tvorba vredov v ústach, stomatitída

Zriedkavé: meléna, krvácanie ďasien

Neznáme: zubný kaz

### **Poruchy pečene a žľových ciest**

Neznáme: cholestáza

dysfunkcia Oddiho zvierača

### **Poruchy kože a podkožného tkaniva**

Menej časté: suchá koža

Zriedkavé: urtikária

### **Poruchy obličiek a močových ciest**

Časté: dyzúria

### **Poruchy reprodukčného systému a prsníkov**

Menej časté: hypogonadizmus

Neznáme: amenorea

### **Celkové poruchy a reakcie v mieste podania**

Menej časté: opuch, tolerancia na liek

Neznáme: novorodenecký abstinenčný syndróm

### **Nežiaduce účinky v liečbe syndrómu nepokojných nôh**

Nižšie uvedený zoznam odráža nežiaduce účinky Targinu pozorované počas 12-týždňového randomizovaného, placebom kontrolovaného klinického skúšania, zahŕňajúceho celkovo 150 pacientov, užívajúcich Targin, a 154 pacientov, užívajúcich placebo, s dennými dávkami medzi 10 mg/5 mg a 80 mg/40 mg oxykodónium-chloridu/naloxónium-chloridu. Nežiaduce reakcie v súvislosti s týmito tabletami pri liečbe bolesti, ktoré neboli počas štúdie syndrómu nepokojných nôh pozorované, sú uvedené s frekvenciou „neznáme“.

#### **Poruchy imunitného systému**

Neznáme: hypersenzitivita

#### **Poruchy metabolizmu a výživy**

Časté: znížená chuť do jedla až strata chuti do jedla

#### **Psychické poruchy**

Časté: nespavosť, depresia

Menej časté: zníženie libida, návaly spánku

Neznáme: abnormálne myslenie, úzkosť, stavy zmätenosti, nervozita, nepokoj, euforické nálady, halucinácie, nočné mory, závislosť od lieku, agresivita

#### **Poruchy nervového systému**

Veľmi časté: bolesť hlavy, ospalosť

Časté: závraty, poruchy pozornosti, triaška, parestézia

Menej časté: poruchy chuti

Neznáme: kŕče (hlavne u osôb s epileptickými poruchami alebo s predispozíciou ku kŕčom), sedácia, poruchy reči, synkopa, letargia

#### **Poruchy oka**

Časté: poruchy videnia

#### **Poruchy ucha a labyrintu**

Časté: závraty

#### **Poruchy srdca a srdcovej činnosti**

Neznáme: angina pectoris, hlavne u pacientov s anamnézou ischemickej choroby srdca, palpitácie, tachykardia

#### **Poruchy ciev**

Časté: návaly horúčavy, zníženie krvného tlaku, zvýšenie krvného tlaku

#### **Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína**

Menej časté: dýchavičnosť

Neznáme: kašeľ, rinorea, respiračná depresia, zívanie

#### **Poruchy gastrointestinálneho traktu**

Veľmi časté: zápcha, nevoľnosť

Časté: bolesť brucha, sucho v ústach, vracanie

Menej časté: nadúvanie

Neznáme: brušná distenzia, hnačka, dyspepsia, grganie, ochorenie zubov

#### **Poruchy pečene a žľových ciest**

Časté: zvýšenie hodnôt pečeňových enzýmov (zvýšená alanínaminotransferáza, zvýšená gamaglutamyltransferáza)

Neznáme: žľová kolika

#### **Poruchy kože a podkožného tkaniva**

Veľmi časté: hyperhidróza  
Časté: svrbenie, kožné reakcie

#### **Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva**

Neznáme: svalové spazmy, šklbanie vo svaloch, myalgia

#### **Poruchy obličiek a močových ciest**

Neznáme: časté nutkanie na močenie, zadržovanie moču

#### **Poruchy reprodukčného systému a prsníkov**

Neznáme: poruchy erekcie

#### **Celkové poruchy a reakcie v mieste podania**

Veľmi časté: únava  
Časté: bolesť v hrudníku, zimnica, smäd, bolesť  
Menej časté: abstinenčný syndróm, periférny edém  
Neznáme: nevoľnosť, asténia

#### **Laboratórne a funkčné vyšetrenia**

Neznáme: zníženie hmotnosti, zvýšenie hmotnosti

#### **Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu**

Neznáme: náhodný úraz

#### **Lieková závislosť**

Opakované užívanie Targinu môže viesť k liekovej závislosti, dokonca aj pri terapeutických dávkach. Riziko liekovej závislosti sa môže líšiť v závislosti od individuálnych rizikových faktorov pacienta, dávkovania a trvania liečby opiátmi (pozri časť 4.4).

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.**

### **4.9 Predávkovanie**

#### *Symptómy intoxikácie*

Podľa anamnézy pacienta sa predávkovanie pacienta Targinom môže prejaviť príznakmi, ktoré sú spôsobené buď oxykodónom (agonista opioidových receptorov) alebo naloxónom (antagonista opioidových receptorov).

K príznakom predávkovania oxykodónom patria mióza, respiračná depresia, ospalosť prechádzajúca do apatie, hypotónia, bradykardia a hypotenzia. V závažnejších prípadoch sa môže vyskytnúť kóma, nekardiogénny pľúcny edém a obehové zlyhanie s fatálnymi následkami. Pri predávkovaní oxykodónom sa pozorovala toxická leukoencefalopatia.

Symptómy predávkovania samotným naloxónom sú nepravdepodobné.

#### *Liečba intoxikácie*

Abstinenčné príznaky predávkovania naloxónom je nutné liečiť symptomaticky v dobre kontrolovanom prostredí.

Klinické symptómy naznačujúce predávkovanie oxykodónom sa môžu liečiť podaním opioidných antagonistov (napr. 0,4-2 mg naloxónium-chloridu intravenózne). Podanie je potrebné opakovať podľa klinickej potreby v dvoj- až trojminútových intervaloch. Tiež je možné aplikovať infúziu 2 mg

naloxónium-chloridu v 500 ml 0,9 % chloridu sodného alebo 5 % dextrózy (0,004 mg/ml naloxónu). Infúzia sa má podávať v pomere k skôr podaným bolusovým dávkam a podľa reakcie pacienta.

Nutné je zvážiť výplach žalúdka.

V prípade potreby sa dajú použiť podporné prostriedky (umelé dýchanie, kyslík, vazopresory a infúzia) na zvládnutie obehového šoku spojeného s predávkovaním. Pri zástave srdca alebo arytmií je nutné urobiť masáž srdca alebo defibriláciu. Ak je to potrebné, treba zabezpečiť umelú ventiláciu. Musí sa zachovať metabolizmus tekutín a elektrolytov.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Analgetiká; opioidné analgetiká; prírodné ópiové alkaloidy, ATC kód: N02AA55

#### Mechanizmus účinku

Oxykodón a naloxón majú afinitu ku kappa, mí a delta receptorom opiátov v mozgu, v mieche a v periférnych orgánoch (napr. črevo). Oxykodón pôsobí ako agonista opioidného receptoru na týchto receptoroch a zmierňuje bolesť naviazaním sa na endogénne receptory v CNS. Naopak, naloxón je čistý antagonist pôsobiaci na všetky typy opioidných receptorov.

#### Farmakodynamické účinky

Z dôvodu výrazného first-pass metabolizmu je biologická dostupnosť naloxónu po perorálnom podaní < 3%, a preto je klinicky relevantný systémový účinok nepravdepodobný. Kvôli lokálnemu konkurenčnému antagonizmu opioidným receptorom sprostredkovaného oxykodónového účinku naloxónu v čreve, naloxón znižuje poruchu funkcie vyprázdňovania čreva typickú pre liečbu opioidmi.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Pre účinky opioidov na endokrinný systém pozri časť 4.4.

Predklinické štúdie ukazujú rozdielne účinky prírodných opioidov na zložky imunitného systému. Klinický význam týchto zistení nie je známy. Nie je známe, či oxykodón, polysyntetický opioid, má podobné účinky na imunitný systém ako prírodné opioidy.

#### Analgézia

Dvanásťtýždňová paralelná skupinová dvojito zaslepená štúdia uskutočnená u 322 pacientov trpiacich zápchou spôsobenou opioidmi preukázala, že pacienti liečení kombináciou oxykodónium-chloridu a naloxónium-chloridu mali v poslednom týždni liečby priemerne o jednu spontánnu stolicu (bez laxatív) viac v porovnaní s pacientmi, ktorí pokračovali v užívaní podobných dávok tabliet oxykodónium-chloridu s predĺženým uvoľňovaním ( $p < 0,0001$ ). V skupine pacientov liečených oxykodónom a naloxónom bolo užívanie laxatív počas prvých štyroch týždňov liečby podstatne nižšie ako v skupine liečenej iba oxykodónom (31 % oproti 55 %,  $p < 0,0001$ ). Podobné výsledky boli zistené v štúdiu uskutočnenej u 265 pacientov s nenádorovým ochorením, ktorí užívali denné dávky oxykodónium-chloridu a naloxónium-chloridu 60 mg/30 mg až 80 mg/40 mg v porovnaní s pacientmi liečenými len oxykodónium-chloridom v rovnakých dávkach.

#### Syndróm nepokojných nôh

V dvanásťtýždňovej randomizovanej dvojito zaslepenej štúdiu účinnosti, 150 pacientov s ťažkým až veľmi ťažkým idiopatickým syndrómom nepokojných nôh, boli pacienti náhodným výberom liečení oxykodónium-chloridom/naloxónium-chloridom. Ťažký syndróm je definovaný ako IRLS skóre medzi 21 a 30 a veľmi ťažký syndróm ako skóre medzi 31 a 40. U pacientov bolo preukázané klinicky

a štatisticky významné zlepšenie v priemerných IRLS skóre v porovnaní s placebom po celú dobu liečby, s poklesom priemerného IRSL skóre o 5,9 bodu v porovnaní s placebom v 12. týždni (u pacientov, ktorí prerušili štúdiu z dôvodu veľmi konzervatívneho prístupu, dokončili štúdiu za predpokladu podobného efektu ako pri placebe). Účinnosť bola preukázaná už od prvého týždňa liečby. Podobné výsledky boli uvádzané aj v súvislosti so zlepšením závažnosti RLS symptómov (merané na RLS-6-bodovej stupnici), s kvalitou života (merané prostredníctvom QoL-RLS dotazníka o kvalite života), s kvalitou spánku (merané MOS spánkovou stupnicou) a podielom IRLS skóre respondentov. Nevyskytol sa žiadny prípad zvýšenia IRSL skóre počas štúdie.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### *Oxykodónium-chlorid*

#### Absorpcia

Oxykodón má pri perorálnom podaní vysokú absolútnu biologickú dostupnosť až 87 %.

#### Distribúcia

Po absorpcii sa oxykodón distribuuje po celom tele. Približne 45 % sa viaže na plazmatické bielkoviny.

Oxykodón prechádza placentou a môže sa vyskytnúť v materskom mlieku.

#### Biotransformácia

Oxykodón sa metabolizuje v čreve a v pečeni na noroxykodón a oxymorfón a na rôzne glukuronidové konjugáty. Noroxykodón, oxymorfón a noroxymorfón sa vytvárajú pomocou systému cytochrómu P450. Chinidín znižuje tvorbu oxymorfónu u človeka bez podstatného ovplyvnenia farmakodynamiky oxykodónu. Vplyv metabolitov na celkový farmakodynamický účinok je bezvýznamný.

#### Eliminácia

Oxykodón a jeho metabolity sa vylučujú močom a stolicou.

### *Naloxónium-chlorid*

#### Absorpcia

Naloxón má pri perorálnom podaní veľmi nízku systémovú dostupnosť < 3 %.

#### Distribúcia

Naloxón prechádza do placenty. Nie je známe, či naloxón tiež prechádza do materského mlieka.

#### Biotransformácia a eliminácia

Po parenterálnom podaní je plazmatický polčas lieku približne 1 hodina. Doba účinku závisí od dávky a cesty podania, intramuskulárna injekcia má dlhší účinok ako intravenózne dávky.

Naloxónium-chlorid sa metabolizuje v pečeni a vylučuje sa močom. Hlavnými metabolitmi sú naloxóniumglukuronid, 6 $\beta$ -naloxol a jeho glukuronidy.

### *Kombinácia oxykodónium-chloridu/naloxónium-chloridu (Targin)*

#### Farmakokinetické/farmakodynamické súvislosti

Farmakokinetické vlastnosti oxykodónu z Targinu sú ekvivalentné vlastnostiam oxykodónu s predĺženým uvoľňovaním podávané spolu s tabletami naloxónium-chloridu s predĺženým uvoľňovaním.

Všetky sily Targinu sú zameniteľné.

Po perorálnom podaní lieku Targin zdravým jedincom v maximálnej dávke sú koncentrácie naloxónu v plazme také nízke, že nie je možné vykonať farmakokinetickú analýzu. Dá sa však uskutočniť



farmakokinetická analýza naloxón-3-glukuronidu ako náhradného markeru, pretože jeho koncentrácia v plazme je dostatočne vysoká na jeho stanovenie.

Celkovo, po výdatných raňajkách s vysokým obsahom tukov je biologická dostupnosť a maximálna koncentrácia oxykodónu v plazme ( $C_{max}$ ) zvýšená približne o 16 % a 30 % v porovnaní s podaním počas pôstu. Bolo to hodnotené ako klinicky irelevantné, a preto je možné užívať Targin s jedlom alebo bez jedla (pozri bod 4.2).

*In vitro* štúdie metabolizmu lieku preukázali, že výskyt klinicky relevantných interakcií týkajúcich sa Targinu je nepravdepodobný.

### Starší pacienti

#### *Oxykodón*

U starších pacientov v porovnaní s mladšími dobrovoľníkmi sa hodnota  $AUC_{\tau}$  oxykodónu zvýšila v priemere na 118 % (90 % C.I.: 103, 135). Hodnota  $C_{max}$  oxykodónu sa zvýšila v priemere na 128 % (90 % C.I.: 107, 152).

#### *Naloxón*

U starších pacientov v porovnaní s mladšími dobrovoľníkmi sa hodnota  $AUC_{\tau}$  naloxónu zvýšila v priemere na 182 % (90 % C.I.: 123, 270). Hodnota  $C_{max}$  naloxónu sa zvýšila v priemere na 173 % (90 % C.I.: 107, 280).

#### *Naloxón-3-glukuronid*

U starších pacientov v porovnaní s mladšími dobrovoľníkmi sa hodnota  $AUC_{\tau}$  naloxón-3-glukuronidu zvýšila v priemere na 128 % (90 % C.I.: 113, 147). Hodnota  $C_{max}$  naloxón-3-glukuronidu sa zvýšila v priemere na 127 % (90 % C.I.: 112, 144). Hodnota  $C_{min}$  naloxón-3-glukuronidu sa zvýšila v priemere na 125 % (90 % C.I.: 105, 148).

### Pacienti s poruchou funkcie pečene

#### *Oxykodón*

U pacientov s miernym, stredným a závažným poškodením pečene sa hodnota  $AUC_{INF}$  oxykodónu zvýšila v priemere na 143 % (90 % C.I.: 111, 184), 319 % (90 % C.I.: 248, 411) a 310 % (90 % C.I.: 241, 398) v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. Hodnota  $C_{max}$  oxykodónu sa u pacientov s miernym, stredne závažným a závažným poškodením pečene zvýšila v priemere na 120 % (90 % C.I.: 99, 144), 201 % (90 % C.I.: 166, 242) a 191 % (90 % C.I.: 158, 231) v porovnaní s mladšími dobrovoľníkmi. Hodnota  $t_{1/2Z}$  oxykodónu sa u pacientov s miernym, stredne závažným a závažným poškodením pečene zvýšila v priemere na 108 % (90 % C.I.: 70, 146), 176 % (90 % C.I.: 138, 215) a 183 % (90 % C.I.: 145, 221) v porovnaní s mladšími dobrovoľníkmi.

#### *Naloxón*

U pacientov s miernym, stredne závažným a závažným poškodením pečene sa hodnota  $AUC_{\tau}$  naloxónu zvýšila v priemere na 411 % (90 % C.I.: 152, 1112), 11518 % (90 % C.I.: 4259, 31149) a 10 666 % (90 % C.I.: 3 944, 28 847) porovnaním so zdravými dobrovoľníkmi. Hodnota  $C_{max}$  naloxónu sa u pacientov s miernym, stredne závažným a závažným poškodením pečene sa zvýšila v priemere na 193 % (90 % C.I.: 115, 324), 5 292 % (90 % C.I.: 3 148, 8 896) a 5 252 % (90 % C.I.: 3 124, 8 830) v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. Vzhľadom k nedostatočnému množstvu údajov sa  $t_{1/2Z}$  a odpovedajúci  $AUC_{INF}$  naloxónu nestanovovali. Porovnanie biologickej dostupnosti naloxónu bolo taktiež založené na hodnotách  $AUC_{\tau}$ .

#### *Naloxón-3-glukuronid*

U pacientov s miernym, stredne závažným a závažným poškodením pečene sa hodnota  $AUC_{INF}$  naloxón-3-glukuronidu zvýšila v priemere na 157 % (90 % C.I.: 89, 279), 128 % (90 % C.I.: 72, 227) a 125 %

(90 % C.I.: 71, 222 v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. Hodnota  $C_{max}$  naloxón-3-glukuronidu sa zvýšila v priemere na 141 % (90% C.I.: 100, 197) a 118 % (90 % C.I.: 84, 166) u pacientov s miernym, stredne závažným poškodením pečene a u pacientov so závažným poškodením pečene sa znížila na 98 % (90 % C.I.: 70, 137) v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. Hodnota  $t_{1/2Z}$  naloxón-3-glukuronidu sa u pacientov s miernym poškodením pečene zvýšila v priemere na 117 % (90 % C.I.: 72, 161) a u pacientov so stredne závažným poškodením pečene sa znížila na 77 % (90 % C.I.: 32, 121) respektíve na 94 % (90 % C.I.: 49, 139) u pacientov so závažným poškodením pečene porovnaním so zdravými dobrovoľníkmi.

### Pacienti s poruchou funkcie obličiek

#### *Oxykodón*

U pacientov s miernym, stredne závažným a závažným poškodením obličiek sa hodnota  $AUC_{INF}$  oxykodónu zvýšila v priemere na 153 % (90 % C.I.: 130, 182), 166 % (90 % C.I.: 140, 196) a 224 % (90 % C.I.: 190, 266) porovnaním so zdravými dobrovoľníkmi. Hodnota  $C_{max}$  oxykodónu sa u pacientov s miernym, stredne závažným a závažným poškodením obličiek zvýšila v priemere na 110 % (90 % C.I.: 94, 129), 135 % (90 % C.I.: 115, 159) a 167 % (90 % C.I.: 142, 196) porovnaním so zdravými dobrovoľníkmi. Hodnota  $t_{1/2Z}$  sa u pacientov s miernym, stredne závažným a závažným poškodením obličiek zvýšila v priemere na 149 %, 123 % a 142 % porovnaním so zdravými dobrovoľníkmi.

#### *Naloxón*

U pacientov s miernym, stredne závažným a závažným poškodením obličiek sa hodnota  $AUC_t$  naloxónu zvýšila v priemere na 2 850 % (90 % C.I.: 369, 22 042), 3 910 % (90 % C.I.: 506, 30 243) a 7 612 % (90 % C.I.: 984, 58 871) porovnaním so zdravými dobrovoľníkmi. Hodnota  $C_{max}$  naloxónu sa u pacientov s miernym, stredne závažným a závažným poškodením obličiek zvýšila v priemere na 1076 % (90 % C.I.: 154, 7 502), 858 % (90 % C.I.: 123, 5 981) a 1 675 % (90 % C.I.: 240, 11 676) porovnaním so zdravými dobrovoľníkmi. Vzhľadom na nedostatočné množstvo údajov sa  $t_{1/2Z}$  a odpovedajúci  $AUC_{INF}$  naloxónu nestanovovali. Z tohto dôvodu porovnanie biologickej dostupnosti naloxónu bolo založené na hodnotách  $AUC_t$ . Pomery mohli byť ovplyvnené nemožnosťou plne charakterizovať plazmatické profily naloxónu u zdravých jedincov.

#### *Naloxón-3-glukuronid*

U pacientov s miernym, stredne závažným a závažným poškodením obličiek sa hodnota  $AUC_{INF}$  naloxón-3-glukuronidu zvýšila v priemere na 220 % (90 % C.I.: 148, 327), 370 % (90 % C.I.: 249, 550) a 525 % (90 % C.I.: 354, 781) porovnaním so zdravými dobrovoľníkmi. Hodnota  $C_{max}$  naloxón-3-glukuronidu sa u pacientov s miernym, stredne závažným a závažným poškodením obličiek zvýšila v priemere na 148 % (90 % C.I.: 110, 197), 202 % (90 % C.I.: 151, 271) a 239 % (90 % C.I.: 179, 320) v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. Pri hodnote  $t_{1/2Z}$  naloxón-3-glukuronidu v priemere nedošlo k žiadnej významnej zmene medzi pacientmi s poškodením obličiek a zdravými jedincami.

#### *Zneužitie*

Aby sa zamedzilo narušeniu vlastností predĺženého uvoľňovania, nesmie sa Targin drviť, lámať na kúsky ani žuť, pretože to vedie k rýchlejšiemu uvoľňovaniu liečiv. Navyše naloxón, ak je podaný intranazálne, má pomalšiu eliminačnú rýchlosť. Obe tieto vlastnosti znamenajú, že zneužitie Targinu nebude mať zamýšľaný účinok. U potkanov závislých od oxykodónu viedlo intravenózne podanie naloxónu v pomere 2:1 k abstinenčným príznakom.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Nie sú k dispozícii žiadne údaje zo štúdií reprodukčnej toxicity kombinácie oxykodónu a naloxónu. Štúdie vykonané na jednotlivých zložkách preukázali, že oxykodón v dávkach do 8 mg/kg telesnej hmotnosti nemal vplyv na plodnosť a na ranný embryonálny vývoj u samcov a samíc potkanov a nespôsobil malformácie u potkanov v dávkach do 8 mg/kg a u králikov v dávkach do 125 mg/kg telesnej hmotnosti. Avšak u králikov, ak sa použilo štatistické hodnotenie jednotlivých plodov, bol pozorovaný nárast vývojových zmien súvisiaci s výškou dávky (zvýšený výskyt 27. presakrálneho stavca, nadbytočných párov rebier).

Pri štatistickom hodnotení týchto parametrov v rámci vrhov sa zvýšil len výskyt 27. presakrálneho stavca a to len v skupine, ktorej bola podávaná denná dávka 125 mg/kg, t. j. dávka, ktorá spôsobila silné farmakotoxické účinky brezivých zvierat. Štúdia prenatálneho a postnatálneho vývoja potkanov F1 preukázala, že telesná hmotnosť potkanov, ktorým bola podávaná denná dávka 6 mg/kg, bola nižšia v porovnaní s telesnou hmotnosťou kontrolnej skupiny pri dávkach znižujúcich hmotnosť matky a príjem potravy (NOAEL 2 mg/kg telesnej hmotnosti).

Nezistil sa žiaden účinok ani na fyzické, reflexologické a zmyslové vývojové parametre ani na ukazovatele správania sa a reprodukcie. Štandardné štúdie perorálnej reprodukčnej toxicity naloxónu preukázali, že vysoké perorálne dávky naloxónu neboli teratogénne a/alebo embryo/fetotoxické a nemajú nepriaznivý vplyv na perinatálny a postnatálny vývoj.

Naloxón vo veľmi vysokých dávkach (800 mg/kg/deň), ktoré vyvolali u samíc potkanov významnú toxicitu (napr. zníženie telesnej hmotnosti, kŕče), spôsobil zvýšenú úmrtnosť mláďat v období ihneď po pôrode. Avšak, v prežívaní mláďat, neboli pozorované žiadne účinky na vývoj alebo správanie sa.

Neuskutočnili sa žiadne dlhodobé štúdie karcinogenity pri podávaní kombinácie oxykodónu/naloxónu. Karcinogenita sa hodnotila v 2-ročnej štúdií s perorálnou sondou vykonanej na potkanoch Sprague-Dawley. Oxykodón nezvyšoval výskyt nádorov u samcov a samíc potkanov v dávkach do 6 mg/kg/deň. Dávky boli obmedzené farmakologickými účinkami oxykodónu súvisiacimi s opioidmi.

U naloxónu sa uskutočnila 24-mesačná štúdia perorálnej karcinogenity u potkanov za použitia dávkovania 100 mg/kg/deň a 6-mesačná štúdia karcinogenity sa uskutočnila na myšiach TgrasH2 v dávkach do 200 mg/kg/deň. Výsledky týchto dvoch štúdií poukázali na nekarcinogenitu naloxónu za týchto podmienok.

Oxykodón a naloxón ako samostatné prípravky v *in vitro* štúdiách vykazujú klastogénny potenciál. Žiadne podobné účinky však v štúdiách *in vivo* neboli zistené, a to ani pri toxických dávkach. Výsledky naznačujú, že mutagénne riziko Targinu u ľudí v terapeutických koncentráciách sa dá považovať za nepravdepodobné.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

*Targin 5 mg/2.5 mg*

Jadro tablety:

etylcelulóza  
stearylalkohol  
monohydrát laktózy  
mastenec  
stearát horečnatý  
hyprolóza

Obal tablety:

čiastočne hydrolyzovaný polyvinylalkohol  
oxid titaničitý (E171)  
makrogol 3350  
mastenec  
hlinitý lak brilantnej modrej FCF (E133)

*Targin 10 mg/5 mg*

Jadro tablety:

etylcelulóza  
stearylalkohol  
monohydrát laktózy

mastenec  
stearát horečnatý  
povidón K30

Obal tablety:

čiastočne hydrolyzovaný polyvinylalkohol  
oxid titaničitý (E171)  
makrogol 3350  
mastenec

*Targin 20 mg/10 mg*

Jadro tablety:

etylcelulóza  
stearylalkohol  
monohdrát laktózy  
mastenec  
stearát horečnatý  
povidón K30

Obal tablety:

čiastočne hydrolyzovaný polyvinylalkohol  
oxid titaničitý (E171)  
makrogol 3350  
mastenec  
červený oxid železa (E172)

*Targin 40 mg/20 mg*

Jadro tablety:

etylcelulóza  
stearylalkohol  
monohdrát laktózy  
mastenec  
stearát horečnatý  
povidón K30

Obal tablety:

čiastočne hydrolyzovaný polyvinylalkohol  
oxid titaničitý (E171)  
makrogol 3350  
mastenec  
žltý oxid železa (E172)

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

Blistre: 3 roky

Fľaše: 2 roky

Čas použiteľnosti po prvom otvorení: 6 mesiacov

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Targin 5 mg/2.5 mg

Uchovávajúce v originálnom balení na ochranu pred svetlom.

## 6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistre PVC/Al

[5mg/2,5mg; 10mg/5mg; 20mg/10mg]

Veľkosti balení: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98 alebo 100 tabliet

Nemocničné balenie: 100 (10 x 10) tabliet

[40mg/20mg]

Veľkosti balení: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98 alebo 100 tabliet

Multibalenia obsahujúce 100 (2 balenia po 50) tabliet

Nemocničné balenie: 100 (10 x 10) tabliet

HDPE fľaše s detským bezpečnostným polypropylénovým (PP) uzáverom:

100 tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## 7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Mundipharma Gesellschaft m.b.H.

Wiedner Gürtel 13

Turm 24, OG 15

1100 Viedeň

Rakúsko

## 8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Targin 5/2,5 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním: 65/0624/10-S

Targin 10/5 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním: 65/0625/10-S

Targin 20/10 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním: 65/0626/10-S

Targin 40/20 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním: 65/0627/10-S

## 9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 13. septembra 2010

Dátum posledného predĺženia registrácie: 26. marca 2015

## 10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2024