

**Sp. zn. sukls51129/2023**

## **SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

### **1. NÁZEV PŘÍPRAVKU**

Targin 10 mg /5 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
Targin 20 mg /10 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
Targin 40 mg /20 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

### **2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ**

Targin 10 mg /5 mg

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 10 mg oxykodon-hydrochloridu, což odpovídá 9 mg oxykodonu a 5 mg naloxon-hydrochloridu ve formě 5,45 mg dihydrátu naloxon-hydrochloridu, což odpovídá 4,5 mg naloxonu.

Targin 20 mg /10 mg

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 20 mg oxykodon-hydrochloridu, což odpovídá 18 mg oxykodonu a 10 mg naloxon-hydrochloridu ve formě 10,9 mg dihydrátu naloxon-hydrochloridu, což odpovídá 9 mg naloxonu.

Targin 40 mg /20 mg

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 40 mg oxykodon-hydrochloridu, což odpovídá 36 mg oxykodonu a 20 mg naloxon-hydrochloridu ve formě 21,8 mg dihydrátu naloxon-hydrochloridu, což odpovídá 18 mg naloxonu.

Targin 10 mg /5 mg

Pomocná látka se známým účinkem: Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 61,0 mg laktózy

Targin 20 mg /10 mg

Pomocná látka se známým účinkem: Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 51,8 mg laktózy

Targin 40 mg /20 mg

Pomocná látka se známým účinkem: Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 103,6 mg laktózy

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### **3. LÉKOVÁ FORMA**

Tableta s prodlouženým uvolňováním

Targin 10 mg /5 mg

Bílé, podlouhlé, potahované tablety o délce 9,5 mm s vyraženým "OXN" na jedné straně a "10" na straně druhé.

Targin 20 mg /10 mg

Růžové, podlouhlé, potahované tablety o délce 9,5 mm s vyraženým "OXN" na jedné straně a "20" na straně druhé.

Targin 40 mg /20 mg

Žluté, podlouhlé, potahované tablety o délce 14 mm s vyraženým "OXN" na jedné straně a "40" na straně druhé.

## **4. KLINICKÉ ÚDAJE**

### **4.1 Terapeutické indikace**

Silná bolest, kterou lze přiměřeně zvládnout pouze pomocí opioidních analgetik.

Symptomatická léčba pacientů se závažným až velmi závažným idiopatickým syndromem neklidných nohou ve druhé linii po selhání dopaminergní terapie.

Opioidní antagonista naloxon se přidává, aby působil proti zácpě způsobené opioidem tím, že blokuje lokální působení oxykodonu v opioidních receptorech ve střevech.

Targin je indikován k léčbě dospělých.

### **4.2 Dávkování a způsob podání**

#### Dávkování

##### Analgesie

Analgetický účinek přípravku Targin je ekvivalentní účinku přípravků s oxykodon-hydrochloridem s prodlouženým uvolňováním.

Dávkování má být upraveno podle intenzity bolesti a citlivosti každého jednotlivého pacienta. Nebude-li předepsáno jinak, mají se tyto tablety podávat následovně:

##### *Dospělí*

Obvyklá počáteční dávka u pacientů, kteří opioidy doposud nedostávali (opioid-naivní) činí 10 mg/5 mg oxykodon-hydrochloridu/naloxon-hydrochloridu ve 12hodinových intervalech.

Nižší síly jsou k dispozici k usnadnění titrace dávky při zahájení léčby opioidy a pro individuální úpravy dávky.

Pacienti, kteří již dostávají opioidy, mohou začít na vyšších dávkách, a to v závislosti na jejich předchozích zkušenostech s opioidy.

Maximální denní dávka těchto tablet je 160 mg oxykodon-hydrochloridu a 80 mg naloxon-hydrochloridu. Maximální denní dávka je vyhrazena pro pacienty, kterým již byla nastavena stabilní denní dávka a kteří potřebují zvýšení dávky. Zvláštní pozornost má být věnována pacientům s poruchou funkce ledvin a pacientům s lehkou poruchou funkce jater, pokud je zvýšení dávky zvažováno. U pacientů vyžadujících vyšší dávky je třeba zvážit podávání dodatečného oxykodon-hydrochloridu s prodlouženým uvolňováním ve stejných časových intervalech, přičemž je třeba vzít v úvahu maximální denní dávku 400 mg oxykodon-hydrochloridu s prodlouženým uvolňováním. V případě dodatečného dávkování oxykodon-hydrochloridu může dojít k narušení prospěšného účinku naloxon-hydrochloridu na funkci střev.

Po úplném ukončení léčby těmito tabletami s následným přechodem na jiný opioid lze očekávat zhoršení funkce střev.

Někteří pacienti, kteří užívají tyto tablety s prodlouženým uvolňováním podle pravidelného časového rozvrhu, vyžadují analgetika s okamžitým uvolňováním jako záchrannou medikaci při průlomové bolesti. Targin je přípravek s prodlouženým uvolňováním, proto není určen pro léčbu průlomové bolesti. Při léčbě průlomové bolesti by se jedna dávka záchranné medikace měla přibližně rovnat jedné šestině ekvivalentní denní dávky oxykodon-hydrochloridu. Potřeba více než dvou dávek pomocné medikace denně je obvykle signálem, že dávku je třeba zvýšit. Toto zvýšení je třeba provádět postupně, každý den nebo každý druhý den, dvakrát denně, přičemž se dávka oxykodon-hydrochloridu bude zvyšovat o 5 mg a dávka naloxon-hydrochloridu o 2,5 mg, nebo v případě potřeby o 2,5 mg a 1,25 mg nebo 10 mg a 5 mg, až do dosažení stabilní dávky. Cílem je stanovit specifickou dávku podávanou pacientovi dvakrát denně, která si zachová přiměřený analgetický účinek a při níž bude potřeba pomocné medikace minimální po celou dobu léčby bolesti. Mírně zvýšené maximální plazmatické koncentrace mají být vzaty v úvahu při použití tablet 2,5 mg/1,25 mg.

Přípravek Targin se užívá ve stanovené dávce dvakrát denně podle pevného časového rozvrhu. Pro většinu pacientů je vhodné symetrické podávání léku (ve stejných dávkách ráno a večer) podle pevného časového rozvrhu (každých 12 hodin), ale u některých pacientů může být v závislosti na individuální bolesti vhodné asymetrické dávkování uzpůsobené podle modelu bolesti. Obecně platí, že by měla být zvolena nejnižší účinná analgetická dávka.

Při léčbě nemaligní bolesti obvykle postačí dávky do 40 mg oxykodon-hydrochloridu a 20 mg naloxon-hydrochloridu, ale mohou být nutné i vyšší dávky.

Pro dávky nerealizovatelné s těmito silami léku jsou k dispozici jiné síly.

#### Syndrom neklidných nohou (restless legs syndrome, RLS)

Targin je indikován u pacientů, kteří trpí RLS po dobu alespoň 6 měsíců. RLS symptomy mají být přítomny denně a v průběhu dne ( $\geq 4$  dní / týden). Targin má být použit po selhání předchozí dopaminergní léčby. Selhání dopaminergní léčby je definováno jako neadekvátní iniciální odpověď, nedostatečná odpověď v průběhu léčby, výskyt tolerance nebo nesnášenlivost i přes adekvátní dávky. Předchozí léčba s alespoň jedním dopaminergním léčivým přípravkem by měla trvat celkem 4 týdny. Kratší doba může být přijatelná v případě nesnášenlivosti dopaminergní terapie.

Dávkování má být upraveno podle citlivosti každého jednotlivého pacienta.

Na léčbu syndromu neklidných nohou přípravkem Targin by měl dohlížet lékař se zkušenostmi s léčbou syndromu neklidných nohou.

Nebude-li předepsáno jinak, má se přípravek Targin podávat následovně:

#### *Dospělí*

Obvyklá počáteční dávka je 5 mg/2,5 mg oxykodon-hydrochloridu/naloxon-hydrochloridu ve 12hodinových intervalech.

Jestliže jsou potřebné vyšší dávky, doporučuje se titrace v týdenních intervalech. Nejčastější denní dávka v pivotní studii byla 20 mg/10 mg oxykodon-hydrochloridu/naloxon-hydrochloridu. Někteří pacienti mohou mít prospěch z vyšších denních dávek až do maximální dávky 60 mg/30 mg oxykodon-hydrochloridu/naloxon-hydrochloridu.

Přípravek Targin se užívá ve stanovené dávce dvakrát denně podle pevného časového rozvrhu. Pro většinu pacientů je vhodné symetrické podávání léku (ve stejných dávkách ráno a večer) podle pevného časového rozvrhu (každých 12 hodin), u některých pacientů může být v závislosti na individuální situaci vhodné asymetrické dávkování uzpůsobené individuálnímu pacientovi. Obecně platí, že by měla být zvolena nejnižší účinná analgetická dávka.

Pro dávky nerealizovatelné s těmito silami přípravku jsou k dispozici jiné síly jiných držitelů rozhodnutí o registraci.

### Analgesie / Syndrom neklidných nohou

#### *Starší pacienti*

Stejně jako u mladších dospělých se má dávkování upravit podle intenzity bolesti nebo RLS symptomů a citlivosti jednotlivých pacientů.

#### *Pacienti s poruchou funkce jater*

Klinický experiment prokázal, že plazmatické koncentrace oxykodonu a naloxonu se zvyšují u pacientů s poruchou funkce jater. Koncentrace naloxonu jsou ovlivněny ve vyšší míře než v případě oxykodonu (viz bod 5.2). Klinický význam relativně vysoké dávky naloxonu u pacientů s poruchou funkce jater není jasný. Je nutná opatrnost při podávání těchto tablet pacientům s mírnou poruchou funkce jater (viz bod 4.4). U pacientů se střední a těžkou poruchou funkce jater je kontraindikován (viz bod 4.3).

#### *Pacienti s poruchou funkce ledvin*

Klinický experiment prokázal, že plazmatické koncentrace oxykodonu a naloxonu se zvyšují u pacientů s poruchou funkce ledvin (viz bod 5.2). Koncentrace naloxonu jsou ovlivněny ve vyšší míře než v případě oxykodonu. Klinický význam relativně vysoké dávky naloxonu u pacientů s poruchou funkce ledvin není jasný. Je nutné být opatrný při podávání těchto tablet pacientům s poruchou funkce ledvin (viz bod 4.4).

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Targin nebyla u dětí do 18 let stanovena. K dispozici nejsou žádná data.

### Způsob podání

Perorální podání.

Tyto tablety s prodlouženým uvolňováním se užívají ve stanovených dávkách dvakrát denně podle pevného časového rozvrhu.

Tablety s prodlouženým uvolňováním je možné užívat s jídlem nebo bez jídla a zapíjejí se dostatečným množstvím tekutiny. Tyto tablety se musí polykat celé, nerozlomené, nerozkousané ani nerozdrcené (viz bod 4.4).

### Cíle léčby a ukončení léčby (analgezie)

Před zahájením léčby přípravkem Targin má být s pacientem v souladu s metodickými pokyny pro léčbu bolesti dohodnuta strategie léčby včetně délky léčby a cílů léčby a plán ukončení léčby. Během léčby má být lékař v častém kontaktu s pacientem, aby mohl vyhodnotit potřebu další léčby, zvážit její ukončení a v případě potřeby upravit dávkování. Když pacient již léčbu oxykodonem nepotřebuje, může být prospěšné snižovat dávku postupně, aby se předešlo příznakům z vysazení. Není-li dosaženo dostatečné kontroly bolesti, má se zvážit možnost hyperalgie, tolerance a progresu primárního onemocnění (viz bod 4.4).

### Délka užívání

Přípravek Targin se nemá podávat déle, než je absolutně nezbytné.

### Syndrom neklidných nohou

Nejméně jednou za tři měsíce v průběhu léčby přípravkem Targin mají být u pacientů posouzeny přínosy a rizika. Léčba přípravkem Targin má pokračovat pouze tehdy, pokud je účinná a pokud její přínos převyšuje nad nežádoucími účinky a možným poškozením jednotlivých pacientů. Dříve než délka léčby přípravkem Targin překročí 1 rok, má být zvážen režim vysazení léčby s postupným snižováním dávky po dobu přibližně jednoho týdne, aby bylo možné stanovit, zda je pokračování léčby přípravkem Targin indikováno.

Pokud již pacient nepotřebuje léčbu opioidy, je doporučeno přibližně během jednoho týdne dávku postupně snižovat, aby se předešlo abstinenčním příznakům (viz bod 4.4).

### 4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Závažné dýchací obtíže s hypoxií a/nebo hyperkapnií
- Závažná chronická obstrukční plicní nemoc
- Cor pulmonale
- Závažné bronchiální astma
- Paralytický ileus nevyvolaný opioidy
- Středně těžká až těžká porucha funkce jater

Navíc pro syndrom neklidných nohou:

- Zneužívání opioidů v anamnéze

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Je třeba podávat s opatrností pacientům:

- se závažně zhoršenou funkcí plic
- se spánkovou apnoí
- užívajících léky tlumící CNS (viz níže a bod 4.5)
- užívajících inhibitory monoaminoxidázy (IMAO, viz níže a bod 4.5)
- s tolerancí, fyzickou závislostí a při vysazení (viz níže)
- s psychickou závislostí, zneužíváním a anamnézou zneužívání návykových látek (viz níže)
- starším a oslabeným
- s poraněním hlavy, intrakraniální lézí nebo zvýšeným intrakraniálním tlakem, sníženou úrovní vědomí nejasného původu
- s epileptickými záchvaty nebo predispozicí ke křečím
- s hypotenzí
- s hypertenzí
- s pankreatitidou
- s lehkou poruchou funkce jater
- s poruchou funkce ledvin
- s paralytickým ileem vyvolaným opioidy
- s myxedémem
- s hypotyreózou
- s Addisonovou nemocí (nedostatečnost kůry nadledvin)
- s hypertrofií prostaty
- s toxickou psychózou
- s alkoholismem
- s delirium tremens
- s cholelitiázou
- s preexistujícím kardiovaskulárním onemocněním

#### *Respirační deprese*

Hlavním rizikem nadměrného užití opioidů je respirační deprese.

#### *Poruchy dýchání související se spánkem*

Opioidy mohou způsobit poruchy dýchání související se spánkem, včetně centrální spánkové apnoe (CSA) a hypoxemie související se spánkem. Používání opioidů může zvýšit riziko CSA v závislosti na dávce. U pacientů s CSA je třeba zvážit snížení celkové dávky opioidů.

*Riziko plynoucí ze současného užívání se sedativy, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky*  
Současné užívání opioidů, včetně oxykodon-hydrochloridu, a sedativ, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky, může vést k sedaci, respirační depresi, kómatu a úmrtí. Vzhledem k těmto rizikům je současné předepisování těchto sedativ vyhrazeno pro pacienty, u nichž nejsou alternativní možnosti léčby. V případě rozhodnutí předepsat přípravek Targin současně se sedativy, je nutné předepsat nejnižší účinnou dávku na nejkratší možnou dobu léčby.  
Pacienty je nutné pečlivě sledovat kvůli možným známkám a příznakům respirační deprese a sedace. V této souvislosti se důrazně doporučuje informovat pacienty a jejich pečovatele, aby o těchto symptomech věděli (viz bod 4.5).

#### *Inhibitory MAO*

Přípravek Targin má být podáván s opatrností pacientům užívajícím inhibitory monoaminoxidázy (IMAO) nebo v průběhu 14 dnů od jejich vysazení.

Při léčbě těmito tabletami se u pacientů se syndromem neklidných nohou a navíc se syndromem spánkové apnoe doporučuje vzhledem ke zvýšenému riziku respirační deprese opatrnost. Údaje o riziku nejsou k dispozici, neboť z klinické studie byli pacienti se syndromem spánkové apnoe vyloučeni.

Také je třeba dávat pozor při podávání těchto tablet pacientům s lehkou poruchou funkce jater nebo ledvin. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin je obzvlášť nutné pečlivé lékařské sledování.

Výskyt průjmu může být považován za možný důsledek působení naloxonu.

#### *Porucha z užívání opioidů (zneužívání a závislost)*

Při opakovaném podávání opioidů, jako je oxykodon, se může vyvinout tolerance a fyzická a/nebo psychická závislost.

Opakované používání přípravku Targin může vést k poruše z užívání opioidů (opioid use disorder, OUD). Vyšší dávkování a delší léčba opioidy mohou zvýšit riziko vývoje OUD. Zneužívání nebo úmyslné nesprávné použití přípravku Targin může vést k předávkování a/nebo úmrtí. U pacientů s osobní nebo rodinnou anamnézou (rodíče nebo sourozenci) zahrnující poruchy ze zneužívání návykové látky (včetně onemocnění z užívání alkoholu), u současných uživatelů tabáku nebo u pacientů s jinými poruchami duševního zdraví v osobní anamnéze (např. deprese, úzkost a poruchy osobnosti) je zvýšené riziko vývoje OUD.

Před zahájením léčby přípravkem Targin i během ní je třeba s pacientem dohodnout cíle léčby a plán jejího ukončení (viz bod 4.2). Před léčbou i během ní má být pacient také informován o rizicích a známkách OUD. Pokud se tyto známky objeví, musí být pacienti poučeni, aby kontaktovali svého lékaře.

Pacienti budou vyžadovat sledování zaměřené na známky chování vedoucí k vyhledávání léku (např. příliš časté žádosti o doplnění). To se týká i kontroly souběžně podávaných opioidů a psychoaktivních léků (jako jsou benzodiazepiny). U pacientů se známkami a příznaky OUD se má zvážit konzultace se specialistou na léčbu závislostí.

#### *Přerušení léčby a abstinenční syndrom*

Opakované užívání přípravku Targin může vést k fyzické závislosti a při náhlém ukončení léčby se může objevit abstinenční syndrom. Pokud již léčba není nutná, je žádoucí snižovat denní dávky postupně, aby se předešlo abstinenčním příznakům (viz bod 4.2).

Přípravek Targin není vhodný k léčbě abstinenčních příznaků.

Klinické zkušenosti s přípravkem Targin při léčbě syndromu neklidných nohou delší než 1 rok jsou omezené (viz bod 4.2).

Aby se nenarušilo prodloužené uvolňování, musí se tablety užívat celé, nerozlámané na kousky, nerozdrčené a nerozžvýkané. Rozlámání, rozžvýkání nebo rozdrčení tablet kvůli usnadnění spolknutí vede k rychlejšímu uvolnění léčivých látek a k absorpci možné letální dávky oxykodonu (viz bod 4.9).

Pacienti, u kterých se vyskytla somnolence a/nebo epizody náhlého nástupu spánku, se musí zdržet řízení vozidel nebo obsluhy strojů. Dále je nutno zvážit snížení dávky nebo ukončení léčby. Vzhledem k možným aditivním účinkům je nutná opatrnost v případech, kdy pacienti v kombinaci s přípravkem Targin užívají jiné přípravky se sedativním působením (viz body 4.5 a 4.7).

Souběžné užívání alkoholu a přípravku Targin může zvýšit nežádoucí účinky přípravku. Je třeba se vyvarovat jejich souběžného užívání.

U dětí a dospívajících do 18 let se neprováděly studie bezpečnosti a účinnosti přípravku Targin. Proto se použití tohoto přípravku u dětí a dospívajících do 18 let nedoporučuje.

Neexistují klinické zkušenosti s pacienty s rakovinou spojenou s peritoneální karcinomatózou nebo se subokluzivním syndromem v pokročilém stadiu rakoviny trávicího traktu nebo pánve. Proto se užívání těchto tablet u těchto pacientů nedoporučuje.

Před operací a během prvních 12-24 hodin po operaci se tyto tablety se nedoporučují. Přesné načasování zahájení pooperační léčby pomocí těchto tablet závisí na druhu a rozsahu chirurgického zákroku, zvoleném anesteziologickém postupu, další medikaci a individuálním stavu pacienta a dále na pečlivém posouzení rizik a prospěchu pro každého jednotlivého pacienta.

Má se zabránit jakémukoliv zneužití těchto tablet drogově závislými osobami.

Jsou-li tyto tablety zneužity parenterálně, intranazálně nebo perorálně osobami závislými na agonistech opioidů, jako je heroin, morfin nebo methadon, očekává se, že se dostaví výrazné abstinenní příznaky (vzhledem k charakteristice naloxonu jako antagonisty opioidních receptorů) nebo se zesílí již existující abstinenní příznaky (viz bod 4.9).

Tyto tablety obsahují dvojitou polymerovou matici určenou výhradně pro perorální podávání. Lze očekávat, že parenterální injekce složek tablet (zejména mastku) povedou k lokální nekróze a plicním granulomům nebo mohou vést k jiným závažným a případně fatálním nežádoucím účinkům.

Prázdnou matici tablet s prodlouženým uvolňováním je možné vidět ve stolici.

Opioidy, jako například oxykodon, mohou ovlivňovat osu hypothalamus-hypofýza-nadledviny nebo osu gonád. Některé změny zahrnují zvýšení hladiny prolaktinu v séru a snížení hladin kortizolu a testosteronu v plazmě. Klinické příznaky se mohou projevit těmito hormonálními změnami.

U pacientů léčených dlouhodobě opioidy může přechod na přípravek Targin zpočátku vyvolat abstinenní příznaky nebo průjem.

Při podávání vysokých dávek oxykodonu se může vyskytnout hyperalgie bez odezvy na další zvýšení dávky. V tomto případě je třeba snížit dávku oxykodonu nebo změnit opioid.

#### *Poruchy žlučových cest*

Oxykodon může způsobit zvýšení intrabiliárního tlaku a spazmy v důsledku jeho účinků na Oddiho svěrač; proto pacienti s onemocněním žlučových cest mají být během podávání oxykodonu sledováni kvůli zhoršení příznaků.

Používání přípravku Targin vést k pozitivním výsledkům při dopingových kontrolách. Používání přípravku Targin jako dopingu může způsobit zdravotní rizika.

Tento přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají přípravek Targin užívat.

#### 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Současné užívání opioidů spolu se sedativy, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky, zvyšuje riziko sedace, respirační deprese, kómatu a úmrtí v důsledku aditivního tlumivého účinku na CNS. Je nutné omezit dávku a délku trvání jejich současného užívání (viz bod 4.4).

Léky, které mají tlumivý účinek na CNS, zahrnují mimo jiné: další opioidy, gagapentinoidy (např. pregabalin), anxiolytika, hypnotika a sedativa (včetně benzodiazepinů), antidepressiva, antipsychotika, antihistaminika a antiemetika.

Přípravek Targin musí být podáván s opatrností pacientům užívajícím IMAO nebo v průběhu 14 dnů od jejich vysazení.

Současné podávání oxykodonu se serotoninovými látkami, jako je selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nebo inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a norepinefrinu (SNRI), může způsobit serotoninovou toxicitu. Příznaky serotoninové toxicity mohou zahrnovat změny v psychickém stavu (např. agitovanost, halucinace, kóma), nestabilitu autonomního nervového systému (např. tachykardie, nestálý tlak krve, hypertermie), neuromuskulární abnormality (např. hyperreflexie, ztráta koordinace, ztuhlost) a/nebo gastrointestinální příznaky (např. nauzea, zvracení, průjem). U pacientů užívajících tyto přípravky je třeba používat oxykodon s opatrností a může být nutné snížit dávku.

Alkohol může zesilovat farmakodynamické účinky přípravku Targin; je třeba se vyvarovat jejich souběžného užívání.

Klinicky relevantní změny v mezinárodním normalizovaném poměru (INR nebo Quick) v obou směrech byly pozorovány u jednotlivců, pokud se společně aplikoval oxykodon a kumarinová antikoagulační léčiva.

Oxykodon je primárně metabolizován cestami CYP3A4 a částečně cestou CYP2D6 (viz bod 5.2). Aktivita těchto metabolických drah mohou být inhibovány nebo indukovány různými současně podávanými přípravky nebo dietními složkami. Může být proto nutné upravit dávky Targinu.

Inhibitory CYP3A4 jako makrolidová antibiotika (např. klarithromycin, erythromycin, telithromycin), azolová antimykotika (např. ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol), inhibitory proteáz (např. ritonavir, indinavir, nelfinavir, sachinavir), cimetidin a grepfruitová šťáva mohou způsobit snížení clearance oxykodonu, což může vést ke zvýšení koncentrací oxykodonu v plazmě. Může být nezbytné snížení dávky těchto tablet a následná opakovaná titrace.

Induktory CYP3A4 jako rifampicin, karbamazepin, fenytoin a třezalka tečkovaná mohou indukovat metabolismus oxykodonu a způsobit zvýšení clearance přípravku, což má za následek snížení koncentrací oxykodonu v plazmě. Doporučuje se zvýšená opatrnost a může být nutná další titrace, aby bylo dosaženo odpovídající úrovně tlumení symptomů.

Teoreticky mohou léčivé přípravky, které inhibují aktivitu CYP2D6, jako paroxetin, fluoxetin a chinidin, způsobit snížení clearance oxykodonu, což může vést ke zvýšení koncentrace oxykodonu v plazmě. Souběžné podávání s CYP2D6 inhibitory mělo nevýznamný vliv na eliminaci oxykodonu a také nemělo vliv na farmakodynamiku oxykodonu.

*In vitro* studie metabolismu ukazují, že se neočekávají žádné klinicky významné interakce mezi oxykodonem a naloxonem. Pravděpodobnost klinicky relevantních interakcí mezi paracetamolem, kyselinou acetylsalicylovou nebo naltrexonem a kombinací oxykodonu a naloxonu je v případě terapeutických koncentrací minimální.

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

### Těhotenství

Neexistují žádné údaje o užívání přípravku Targin těhotnými ženami a při porodu. Omezené údaje o užívání oxykodonu v těhotenství u člověka nepřinášejí důkaz o zvýšení rizika vrozených vad. O užívání naloxonu v těhotenství nejsou k dispozici dostatečné klinické údaje. Nicméně systémová expozice žen naloxonu po užívání těchto tablet je poměrně nízká (viz bod 5.2). Oxykodon i naloxon přecházejí placentou. Studie kombinace oxykodonu a naloxonu na zvířatech nebyla provedena (viz bod 5.3). Studie s oxykodonem a naloxonem podávaných samostatně zvířatům neprokázaly teratogenní ani embryotoxické účinky.

Dlouhodobé užívání oxykodonu v těhotenství může vést k abstinenčním příznakům u novorozence. Pokud se podává při porodu, může oxykodon způsobit u novorozence respirační depresi.

Tyto tablety se mají užívat v těhotenství pouze v případě, že prospěch převáží nad možnými riziky pro nenarozené dítě nebo novorozence.

### Kojení

Oxykodon přechází do mateřského mléka. Byl naměřen poměr koncentrace mezi mlékem a plazmou 3,4:1, proto jsou možné účinky oxykodonu na kojence. Není známo, zda naloxon také přechází do mateřského mléka. Nicméně po užití těchto tablet jsou systémové hladiny naloxonu velmi nízké (viz bod 5.2).

Riziko pro kojence však nelze vyloučit, především pokud kojící matka užila více dávek těchto tablet. Kojení má být během léčby přípravkem Targin přerušeno.

### Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku oxykodonu a naloxonu na fertilitu člověka. Při užívání přípravku Targin nebyl u potkanů pozorován žádný účinek na páření nebo fertilitu (viz bod 5.3).

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Targin má mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. To platí zejména na počátku léčby, po zvýšení dávky nebo změně přípravku nebo v případě, že se tyto tablety kombinují s jinými látkami tlumícími CNS. Pacienti, kteří jsou stabilizováni na dané dávce, nemusí být nutně omezováni. Proto se pacienti mají poradit se svým lékařem, zda mohou řídit nebo obsluhovat stroje.

Pacienti léčení přípravkem Targin, u nichž se vyskytla somnolence a/nebo epizody náhlého nástupu spánku, musí být informováni, aby neřídili vozidla a nevykonávali aktivity, kde zhoršená pozornost může vystavit je samotné nebo ostatní riziku vážného úrazu nebo úmrtí (například při obsluze strojů), dokud tyto opakující se epizody a somnolence nevymizí (viz též body 4.4 a 4.5).

## 4.8 Nežádoucí účinky

Níže uvedené frekvence jsou podkladem pro posouzení nežádoucích účinků:

Velmi časté ( $\geq 1/10$ )

Časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ )

Méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ )

Vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ )

Velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ )

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

U každé skupiny jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti.

## **Nežádoucí účinky při léčbě bolesti**

### **Poruchy imunitního systému**

Méně časté:      Hypersensitivita

### **Poruchy metabolismu a výživy**

Časté:              Snížená chuť k jídlu nebo ztráta chuti k jídlu

### **Psychiatrické poruchy**

Časté:              Insomnie

Méně časté:      Abnormální myšlení, úzkost, stav zmatenosti, deprese, snížené libido, nervozita, neklid

Vzácné:            Závislost na léku (viz bod 4.4)

Není známo:      Euforická nálada, halucinace, noční můry, agresivita

### **Poruchy nervového systému**

Časté:              Závrať, bolest hlavy, somnolence

Méně časté:      Konvulze (zvláště u pacientů s epilepsií nebo s predispozicí ke křečím), porucha pozornosti, dysgeusie, porucha řeči, synkopa, tremor, letargie

Není známo:      Parestezie, sedace

### **Poruchy oka**

Méně časté:      Porucha zraku

### **Poruchy ucha a labyrintu**

Časté:              Vertigo

### **Srdeční poruchy**

Méně časté:      Angina pectoris (zvláště u pacientů s anamnézou koronární nemoci), palpitace

Vzácné:            Tachykardie

### **Cévní poruchy**

Časté:              Návaly horka

Méně časté:      Snížený krevní tlak, zvýšený krevní tlak

### **Respirační, hrudní a mediastinální poruchy**

Méně časté:      Dyspnoe, rinorea, kašel

Vzácné:            Zívání

Není známo:      Respirační deprese, syndrom centrální spánkové apnoe

### **Gastrointestinální poruchy**

Časté:              Bolest břicha, zácpa, průjem, sucho v ústech, dyspepsie, zvracení, nauzea, flatulence

Méně časté:      Břišní distenze

Vzácné:            Porucha zubu

Není známo:      Říhání

### **Poruchy jater a žlučových cest**

Méně časté:      Zvýšené jaterní enzymy, biliární kolika

### **Poruchy kůže a podkožní tkáně**

Časté:              Pruritus, kožní reakce, hyperhidróza

### **Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně**

Méně časté:      Svalové spasmy, svalové fascikulace, myalgie

**Poruchy ledvin a močových cest**

Méně časté: Urgentní močení

Není známo: Močová retence

**Poruchy reprodukčního systému a prsu**

Není známo: Erektální dysfunkce

**Celkové poruchy a reakce v místě aplikace**

Časté: Astenie, únava

Méně časté: Bolest na hrudi, třesavka, syndrom z vysazení léku, malátnost, bolest, periferní edém, žízeň

**Vyšetření**

Méně časté: Snížení tělesné hmotnosti

Vzácné: Zvýšení tělesné hmotnosti

**Poranění, otravy a procedurální komplikace**

Méně časté: Náhodný úraz

**U léčivé látky oxykodon-hydrochloridu jsou známy další nežádoucí účinky**

Vzhledem ke svým farmakologickým vlastnostem může oxykodon-hydrochlorid způsobit respirační depresi, miózu, bronchiální spasmy a spasmy hladkého svalstva a může potlačit kašlací reflex.

**Infekce a infestace**

Vzácné: Herpes simplex

**Poruchy imunitního systému**

Není známo: Anafylaktická reakce

**Poruchy metabolismu a výživy**

Méně časté: Dehydratace

Vzácné: Zvýšená chuť k jídlu

**Psychiatrické poruchy**

Časté: Změněná nálada a změna osobnosti, snížená aktivita, psychomotorická hyperaktivita

Méně časté: Agitovanost, poruchy vnímání (např. derealizace)

**Poruchy nervového systému**

Méně časté: Zhoršená koncentrace, migréna, hypertonie, mimovolní svalové kontrakce, hypestezie, abnormální koordinace

Není známo: Hyperalgezie

**Poruchy ucha a labyrintu**

Méně časté: Porucha sluchu

**Cévní poruchy**

Méně časté: Vazodilatace

**Respirační, hrudní a mediastinální poruchy**

Méně časté: Dysfonie

**Gastrointestinální poruchy**

Časté: Škytavka

Méně časté: Dysfagie, ileus, vřed v ústech, stomatitida

Vzácné: Meléna, krvácení z dásně  
Není známo: Zubní kaz

#### **Poruchy jater a žlučových cest**

Není známo: Cholestáza  
Dysfunkce Oddiho svěrače

#### **Poruchy kůže a podkožní tkáně**

Méně časté: Suchá kůže  
Vzácné: Kopřivka

#### **Poruchy ledvin a močových cest**

Časté: Dysurie

#### **Poruchy reprodukčního systému a prsu**

Méně časté: Hypogonadismus  
Není známo: Amenorea

#### **Celkové poruchy a reakce v místě aplikace**

Méně časté: Edém, léková tolerance  
Není známo: Syndrom z vysazení léku u novorozenců

#### **Nežádoucí účinky při léčbě syndromu neklidných nohou**

Níže uvedený seznam zahrnuje nežádoucí účinky pozorované u přípravku Targin ve 12týdenní, randomizované, placebem kontrolované klinické studii zahrnující celkem 150 pacientů užívajících přípravek Targin s denními dávkami mezi 10 mg/5 mg a 80 mg/40 mg oxykodon-hydrochloridu/naloxon-hydrochloridu a 154 pacientů užívajících placebo. Nežádoucí účinky spojené s těmito tabletami pozorované při léčbě bolesti, které nebyly pozorovány v RLS studii, byly přidány s frekvencí není známo.

#### **Poruchy imunitního systému**

Není známo: Hypersensitivita

#### **Poruchy metabolismu a výživy**

Časté: Snížená chuť k jídlu nebo ztráta chuti k jídlu

#### **Psychiatrické poruchy**

Časté: Insomnie, deprese  
Méně časté: Snížení libida, spánkové ataky  
Není známo: Abnormální myšlení, úzkost, stav zmatenosti, nervozita, neklid, euforická nálada, halucinace, noční můry, závislost na léku, agresivita

#### **Poruchy nervového systému**

Velmi časté: Bolest hlavy, somnolence  
Časté: Závrať, porucha v pozornosti, tremor, parestzie  
Méně časté: Dysgeuzie  
Není známo: Konvulze (zvláště u pacientů s epilepsií nebo s predispozicí ke křečím), sedace, porucha řeči, synkopa, letargie

#### **Poruchy oka**

Časté: Porucha zraku

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

Časté: Vertigo

**Srdeční poruchy**

Není známo: Angina pectoris (zvláště u pacientů s anamnézou koronární nemoci), palpitace, tachykardie

**Cévní poruchy**

Časté: Nával horka, snížený krevní tlak, zvýšený krevní tlak

**Respirační, hrudní a mediastinální poruchy**

Méně časté: Dyspnoe

Není známo: Kašel, rinorea, respirační deprese, zívání

**Gastrointestinální poruchy**

Velmi časté: Zápna, nauzea

Časté: Bolest břicha, sucho v ústech, zvracení

Méně časté: Flatulence

Není známo: Břišní distenze, průjem, dyspepsie, říhání, porucha zubu

**Poruchy jater a žlučových cest**

Časté: Zvýšené jaterní enzymy (zvýšení alaninaminotransferázy, zvýšení gammaglutamyltransferázy)

Není známo: Biliární kolika

**Poruchy kůže a podkožní tkáně**

Velmi časté: Hyperhidróza

Časté: Pruritus, kožní reakce

**Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně**

Není známo: Svalové spasmy, svalové fascikulace, myalgie

**Poruchy ledvin a močových cest**

Není známo: Urgentní močení, močová retence

**Poruchy reprodukčního systému a prsu**

Méně časté: Erektální dysfunkce

**Celkové poruchy a reakce v místě aplikace**

Velmi časté: Únava

Časté: Bolest na hrudi, zimnice, žízeň, bolest

Méně časté: Syndrom z vysazení léku, periferní edém

Není známo: Malátnost, astenie

**Vyšetření**

Není známo: Snížení tělesné hmotnosti, zvýšení tělesné hmotnosti

**Poranění, otravy a procedurální komplikace**

Méně časté: Náhodný úraz

**Závislost**

Opakované používání přípravku Targin, a to i v terapeutických dávkách, může vést k závislosti. Riziko závislosti se u jednotlivých pacientů může lišit podle rizikových faktorů, dávkování a délky léčby opioidy (viz bod 4.4).

**Hlášení podezření na nežádoucí účinky**

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

### *Symptomy intoxikace*

Podle anamnézy pacienta se předávkování přípravkem Targin může projevit symptomy, které jsou způsobeny buď oxykodonem (agonista opioidních receptorů) nebo naloxonem (antagonista opioidních receptorů).

Symptomy předávkování oxykodonem zahrnují miózu, respirační depresi, somnolenci přecházející do stuporu, hypotonii, bradykardii a hypotenzi. V závažnějších případech se může vyskytnout kóma, nekardiogenní plicní edém a oběhové selhání s fatálními následky.

Při předávkování oxykodonem byla pozorována toxická leukoencefalopatie.

Symptomy předávkování samotným naloxonem nejsou pravděpodobné.

### *Léčba intoxikace*

Abstinenci příznaky z předávkování naloxonem je třeba léčit symptomaticky v dobře kontrolovaném prostředí.

Klinické symptomy naznačující předávkování oxykodonem lze léčit podáním opioidních antagonistů (např. 0,4-2 mg naloxon-hydrochloridu intravenózně). Podání je třeba opakovat ve dvou až tříminutových intervalech dle klinické potřeby. Také je možné aplikovat infuzi 2 mg naloxon-hydrochloridu v 500 ml 0,9% roztoku chloridu sodného nebo 5% roztoku glukózy (0,004 mg/ml naloxonu). Infuzi je třeba podat v poměru k dříve podaným bolusovým dávkám a podle odpovědi pacienta.

Je třeba zvážit výplach žaludku.

V případě potřeby lze použít podpůrné prostředky (umělá ventilace, kyslík, vazopresory a infuze) ke zvládnutí oběhového šoku při předávkování. Při srdeční zástavě nebo arytmií je třeba provést srdeční masáž nebo defibrilaci. V případě potřeby je nutno aplikovat umělou ventilaci. Je třeba udržet metabolismus tekutin a elektrolytů.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Analgetika, opioidní analgetika (anodyna), přírodní opiové alkaloidy

ATC kód: N02AA55

#### *Mechanismus účinku*

Oxykodon a naloxon mají afinitu pro kappa, mí a delta opioidní receptory v mozku, míše a v periferních orgánech (např. střevo). Oxykodon působí jako agonista opioidního receptoru na těchto receptorech a váže se na endogenní opioidní receptory v CNS. Naloxon je naopak čistý antagonist, působící na všechny typy opioidních receptorů.

#### *Farmakodynamické účinky*

Kvůli výraznému first-pass metabolismu je biologická dostupnost naloxonu po perorálním podání < 3 %, a proto není klinicky relevantní systémový účinek pravděpodobný. Kvůli lokálnímu konkurenčnímu antagonismu opioidním receptorem zprostředkovaného oxykodonového účinku naloxonu ve střevu snižuje naloxon poruchy funkce vyprazdňování, které jsou typické při léčbě opioidy.

#### *Klinická účinnost a bezpečnost*

Účinky opioidů na endokrinní systém, viz bod 4.4.

Preklinické studie předkládají různé účinky přírodních opioidů na složky imunitního systému. Klinický význam těchto nálezů není znám. Není známo, zda oxykodon, semisyntetický opioid, má podobné účinky na imunitní systém jako opioidy přírodní.

#### Analgesie

Dvanáctitýdenní paralelní dvojitě zaslepená studie provedená u 322 pacientů trpících zácpou způsobenou opioidy ukázala, že pacienti léčení kombinací oxykodon-hydrochloridu a naloxon-hydrochloridu měli v posledním týdnu léčby průměrně o jednu spontánní stolicí (bez laxativ) více ve srovnání s pacienty, kteří pokračovali v užívání podobných dávek tablet oxykodon-hydrochloridu s prodlouženým uvolňováním ( $p < 0,0001$ ). Užívání laxativ v prvních čtyřech týdnech bylo ve skupině léčené oxykodonem a naloxonem významně nižší než ve skupině léčené pouze oxykodonem (31 % oproti 55 %,  $p < 0,0001$ ). Podobných výsledků bylo dosaženo ve studii provedené na 265 pacientech bez rakoviny, kteří užívali oxykodon-hydrochlorid/naloxon-hydrochlorid v denních dávkách 60 mg/30 mg až 80 mg/40 mg, ve srovnání s pacienty léčenými pouze oxykodon-hydrochloridem ve stejných dávkách.

#### Syndrom neklidných nohou

Ve 12týdenní dvojitě zaslepené studii účinnosti bylo 150 pacientů s těžkým až velmi těžkým idiopatickým syndromem neklidných nohou (IRSL) randomizováno k léčbě oxykodon-hydrochloridem/naloxon-hydrochloridem. Těžký syndrom je definován jako IRLS skóre mezi 21 a 30, a velmi těžký má skóre mezi 31 a 40. U pacientů bylo ve 12. týdnu prokázáno klinicky a statisticky významné zlepšení v průměrném IRLS skóre ve srovnání s placebem po celou dobu léčby s poklesem průměrného IRLS skóre o 5,9 bodu ve srovnání s placebem (za předpokladu, že efekt je podobný placebo u pacientů, kteří přerušili studii, což představuje velmi konzervativní přístup). Nástup účinnosti byl prokázán již od 1. týdne léčby. Podobné výsledky byly zjištěny ve zlepšení závažnosti RLS symptomů (měřeno RLS-6-Rating Scale), v kvalitě života měřené QoL-RLS dotazníkem, kvalitě spánku (měřeno MOS stupnicí spánku) a v procentech IRLS skóre. Žádný subjekt neměl potvrzené zvýšení v průběhu studie.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Oxykodon-hydrochlorid

#### *Absorpce*

Oxykodon má při perorálním podání vysokou absolutní biologickou dostupnost až 87 %.

#### *Distribuce*

Po absorpci je oxykodon distribuován do celého těla. Přibližně 45 % je vázáno na plazmatické proteiny. Oxykodon rovněž prochází placentou a může být detekován v mateřském mléce.

#### *Biotransformace*

Oxykodon je metabolizován ve střevech a játrech na noroxykodon a oxymorfon a na různé glukuronidové konjugáty. Noroxykodon, oxymorfon a noroxymorfon se vytvářejí pomocí systému cytochromu P450. Chinidin snižuje tvorbu oxymorfonu u člověka bez podstatného ovlivnění farmakodynamiky oxykodonu. Vliv metabolitů na celkový farmakodynamický účinek není významný.

### *Eliminace*

Oxykodon a jeho metabolity jsou vylučovány močí a stolicí.

### **Naloxon-hydrochlorid**

#### *Absorpce*

Po perorálním podání má naloxon velmi nízkou systémovou dostupnost < 3 %.

#### *Distribuce*

Naloxon přechází do placenty. Není známo, zda naloxon také přechází do mateřského mléka.

#### *Biotransformace a eliminace*

Po parenterálním podání je plazmatický poločas přibližně jedna hodina. Délka účinku závisí na dávce a cestě podání, intramuskulární injekce má delší účinek než intravenózní dávky. Naloxon je metabolizován v játrech a vylučuje se močí. Hlavními metabolity jsou naloxon-glukuronid, 6β-naloxol a jeho glukuronidy.

### **Kombinace oxykodon-hydrochloridu/ naloxon-hydrochloridu (Targin)**

#### *Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy*

Farmakokinetické vlastnosti oxykodonu z přípravku Targin jsou ekvivalentní vlastnostem tablet oxykodon-hydrochloridu s prodlouženým uvolňováním podávanými společně s tabletami naloxon-hydrochloridu u s prodlouženým uvolňováním.

Všechny síly přípravku Targin jsou zaměnitelné.

Po perorálním podání přípravku Targin v maximální dávce zdravým subjektům jsou koncentrace naloxonu v plazmě tak nízké, že není možné provést farmakokinetickou analýzu. Je ovšem možné provést farmakokinetickou analýzu naloxon-3-glukuronidu jako náhradní marker, protože jeho koncentrace v plazmě je dostatečně vysoká pro měření.

Po vysoce tučné snídani je biologická dostupnost a maximální koncentrace oxykodonu v plazmě ( $C_{\max}$ ) přibližně o 16 – 30 % vyšší ve srovnání s podáním nalačno. To bylo hodnoceno jako klinicky irelevantní, a proto je možné užívat tablety s prodlouženým uvolňováním přípravku Targin s jídlem nebo bez jídla (viz bod 4.2).

*In vitro* studie metabolismu léku ukázaly, že výskyt klinicky relevantních interakcí s přípravkem Targin není pravděpodobný.

### **Starší pacienti**

#### *Oxykodon*

U starších pacientů se hodnota  $AUC_{\tau}$  oxykodonu zvýšila ve srovnání s mladšími dobrovolníky průměrně na 118 % (90% CI: 103, 135). Hodnota  $C_{\max}$  oxykodonu se zvýšila průměrně na 114 % (90% CI: 102, 127). Hodnota  $C_{\min}$  oxykodonu se zvýšila průměrně na 128 % (90% CI: 107, 152).

#### *Naloxon*

U starších pacientů se hodnota  $AUC_{\tau}$  naloxonu zvýšila ve srovnání s mladšími dobrovolníky průměrně na 182 % (90% CI: 123, 270). Hodnota  $C_{\max}$  naloxonu se zvýšila průměrně na 173 % (90% CI: 107, 280). Hodnota  $C_{\min}$  naloxonu se zvýšila průměrně na 317 % (90% CI: 142, 708).

#### *Naloxon-3-glukuronid*

U starších pacientů se hodnota  $AUC_{\tau}$  naloxon-3-glukuronidu zvýšila ve srovnání s mladšími dobrovolníky průměrně na 128 % (90% CI: 113, 147). Hodnota  $C_{\max}$  naloxon-3-glukuronidu se zvýšila

průměrně na 127 % (90% CI: 112, 144). Hodnota  $C_{\min}$  naloxon-3-glukuronidu se zvýšila průměrně na 125 % (90% CI: 105, 148).

#### Pacienti s poruchou funkce jater

##### *Oxykodon*

U pacientů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater se hodnota  $AUC_{\text{INF}}$  oxykodonu zvýšila průměrně na 143 % (90% CI: 111, 184), 319 % (90% CI: 248, 411) a 310 % (90% CI: 241, 398) ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Hodnota  $C_{\max}$  oxykodonu se u pacientů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater zvýšila průměrně na 120 % (90% CI: 99, 144), 201% (90 % CI: 166, 242) a 191% (90 % CI: 158, 231) ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Hodnota  $t_{1/2Z}$  oxykodonu se u pacientů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater zvýšila průměrně na 108 % (90% CI: 70, 146), 176 % (90% CI: 138, 215) a 183 % (90% CI: 145, 221) ve srovnání se zdravými dobrovolníky.

##### *Naloxon*

U pacientů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater se hodnota  $AUC_t$  naloxonu zvýšila průměrně na 411 % (90% CI: 152, 1112), 11518 % (90% CI: 4259, 31149) a 10666 % (90% CI: 3944, 28847) ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Hodnota  $C_{\max}$  naloxonu se u pacientů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater zvýšila průměrně na 193 % (90% CI: 115, 324), 5292 % (90% CI: 3148, 8896) a 5252 % (90% CI: 3124, 8830) ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Vzhledem k nedostatečnému množství dat se  $t_{1/2Z}$  a odpovídající  $AUC_{\text{INF}}$  naloxonu nepočítaly. Srovnání biologické dostupnosti naloxonu bylo tudíž založeno na hodnotách  $AUC_t$ .

##### *Naloxon-3-glukuronid*

U pacientů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater se hodnota  $AUC_{\text{INF}}$  naloxon-3-glukuronidu zvýšila průměrně na 157 % (90% CI: 89, 279), 128 % (90% CI: 72, 227) a 125 % (90% CI: 71, 222) ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Hodnota  $C_{\max}$  naloxon-3-glukuronidu se zvýšila průměrně na 141 % (90% CI: 100, 197) a 118 % (90% CI: 84, 166) u pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater a u pacientů s těžkou poruchou funkce jater se snížila na 98 % (90% CI: 70, 137) ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Hodnota  $t_{1/2Z}$  naloxon-3-glukuronidu se u pacientů s lehkou poruchou funkce jater zvýšila průměrně na 117 % (90% CI: 72, 161) a u pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater se snížila na 77 % (90% CI: 32, 121) a 94 % (90% CI: 49, 139) ve srovnání se zdravými dobrovolníky.

#### Pacienti s poruchou funkce ledvin

##### *Oxykodon*

U pacientů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin se hodnota  $AUC_{\text{INF}}$  oxykodonu zvýšila průměrně na 153 % (90% CI: 130, 182), 166 % (90% CI: 140, 196) a 224 % (90% CI: 190, 266) ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Hodnota  $C_{\max}$  oxykodonu se u pacientů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin zvýšila průměrně na 110 % (90% CI: 94, 129), 135 % (90% CI: 115, 159) a 167 % (90% CI: 142, 196) ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Hodnota  $t_{1/2Z}$  se u pacientů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin zvýšila průměrně na 149 %, 123 % a 142 % ve srovnání se zdravými dobrovolníky.

##### *Naloxon*

U pacientů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin se hodnota  $AUC_t$  naloxonu zvýšila průměrně na 2850 % (90% CI: 369, 22042), 3910 % (90% CI: 506, 30243) a 7612 % (90% CI: 984, 58871) ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Hodnota  $C_{\max}$  naloxonu se u pacientů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin zvýšila průměrně na 1076 % (90% CI: 154, 7502), 858 % (90% CI: 123, 5981) a 1675 % (90% CI: 240, 11676) ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Vzhledem k nedostatečnému množství dat se  $t_{1/2Z}$  a odpovídající  $AUC_{\text{INF}}$  naloxonu nepočítaly. Srovnání biologické dostupnosti naloxonu bylo tudíž založeno na hodnotách  $AUC_t$ . Poměry mohly být ovlivněny nemožností plně charakterizovat plazmatické profily naloxonu u zdravých jedinců.

### *Naloxon-3-glukuronid*

U pacientů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin se hodnota  $AUC_{INF}$  naloxon-3-glukuronidu zvýšila průměrně na 220 % (90% CI: 148, 327), 370 % (90% CI: 249, 550) a 525 % (90% CI: 354, 781) ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Hodnota  $C_{max}$  naloxon-3-glukuronidu se u pacientů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin zvýšila průměrně na 148 % (90% CI: 110, 197), 202 % (90% CI: 151, 271) a 239 % (90% CI: 179, 320) ve srovnání se zdravými dobrovolníky. U hodnoty  $t_{1/2Z}$  naloxon-3-glukuronidu nedošlo v průměru k žádné významné změně mezi pacienty s poruchou funkce ledvin a zdravými jedinci.

### *Zneužití*

Aby se zabránilo narušení vlastností prodlouženého uvolňování, nesmí se přípravek Targin lámat, drtit ani žvýkat, protože to vede k rychlejšímu uvolňování léčivých látek. Kromě toho má naloxon pomalé vylučování, je-li podán intranasálně. Obě tyto vlastnosti znamenají, že zneužití přípravku Targin nebude mít zamýšlený účinek. U potkanů, závislých na oxykodonu, vedlo intravenózní podání oxykodon-hydrochloridu/naloxon-hydrochloridu v poměru 2 : 1 k abstinčním příznakům.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Nejsou k dispozici žádné údaje ze studií reprodukční toxicity pro kombinaci oxykodonu a naloxonu. Studie provedené s jednotlivými složkami na samicích i samcích potkanů ukázaly, že oxykodon v dávkách do 8 mg/kg tělesné hmotnosti nemá vliv na fertilitu a raný vývoj embrya a nezpůsobil malformace u potkanů v dávkách do 8 mg/kg a u králíků v dávkách 125 mg/kg tělesné hmotnosti. Ale u králíků bylo při statistickém hodnocení jednotlivých plodů pozorováno zvýšení vývojových změn v souvislosti s dávkou (zvýšený výskyt 27 presakrálních obratlů, nadbytečné páry žeber). Při statistickém hodnocení těchto parametrů pomocí vrhů se zvýšil pouze výskyt 27 presakrálních obratlů a pouze ve skupině, které byla podávána dávka 125 mg/kg, což je dávka, která vyvolala silné farmakotoxické účinky u březích zvířat. Studie prenatálního a postnatálního vývoje F1 potkanů ukázala, že tělesná hmotnost potkanů, kterým byla podávána denní dávka 6 mg/kg, byla nižší ve srovnání s tělesnou hmotností kontrolní skupiny při dávkách snižujících tělesnou hmotnost matky a příjem potravy (NOAEL 2 mg/kg tělesné hmotnosti). Nebyl pozorován účinek na fyzické, reflexologické a smyslové vývojové parametry ani na indexy chování a reprodukce. Standardní studie perorální reprodukční toxicity naloxonu ukazují, že vysoké perorální dávky naloxonu nebyly teratogenní a/nebo embryo/fetotoxické a nemají nepříznivý vliv na perinatální a postnatální vývoj. Naloxon ve velmi vysokých dávkách (800 mg/kg/den), které vyvolaly významnou toxicitu u samic potkanů (např. snížení tělesné hmotnosti, křeče), způsobil zvýšenou úmrtnost mláďat v období ihned po porodu. Ale u přeživších mláďat nebyly pozorovány žádné účinky na vývoj nebo chování.

Dlouhodobé studie kancerogenity kombinace oxykodon/naloxon se neprováděly. Kancerogenita byla hodnocena ve 2leté studii s perorální sondou prováděné na potkanech Sprague-Dawley. Oxykodon nezvyšoval výskyt nádorů u samců a samic potkanů v dávkách až 6 mg/kg/den. Dávky byly omezeny farmakologickými účinky oxykodonu souvisejícími s opioidy.

U naloxonu se prováděla 24měsíční perorální studie kancerogenity na potkanech při dávkování až 100 mg/kg/den a 6měsíční studie kancerogenity byla provedena u myší TgrasH2 v dávkách do 200 mg/kg/den. Výsledky těchto dvou studií ukazují, že naloxon nebyl za těchto podmínek kancerogenní.

Oxykodon a naloxon jako samostatné přípravky vykazují klastogenní potenciál v případě *in vitro* studií. Žádné podobné účinky ovšem nebyly zjištěny za podmínek *in vivo*, a to ani při toxických dávkách. Výsledky naznačují, že mutagenní riziko přípravku Targin není u člověka v případě terapeutických koncentrací považováno za pravděpodobné a je to možné stanovit s odpovídající jistotou.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

*Targin 10 mg/ mg*

Jádro tablety:

Ethylcelulóza

Stearylalkohol

Monohydrát laktózy

Mastek

Magnesium-stearát

Povidon K30

Potahová vrstva tablety:

Částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol

Oxid titaničitý (E 171)

Makrogol 3350

Mastek

*Targin 20 mg/10 mg*

Jádro tablety:

Ethylcelulóza

Stearylalkohol

Monohydrát laktózy

Mastek

Magnesium-stearát

Povidon K30

Potahová vrstva tablety:

Částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol

Oxid titaničitý (E 171)

Makrogol 3350

Mastek

Červený oxid železitý (E 172)

*Targin 40 mg/20 mg*

Jádro tablety:

Ethylcelulóza

Stearylalkohol

Monohydrát laktózy

Mastek

Magnesium-stearát

Povidon K30

Potahová vrstva tablety:

Částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol

Oxid titaničitý (E 171)

Makrogol 3350

Mastek

Žlutý oxid železitý (E 172)

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

Blistr: 3 roky

Lahvičky: 2 roky. Po prvním otevření: 6 měsíců.

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Blistr z polyvinylchlorid/hliníkové fólie (PVC/Al)

Velikost balení: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98 nebo 100 tablet

Nemocniční balení: 100 (10 x 10) tablet s prodlouženým uvolňováním

HDPE lahvičky s dětským bezpečnostním PP uzávěrem

Obsah balení: 100 tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Mundipharma Gesellschaft m.b.H.  
Wiedner Gürtel 13  
Turm 24, OG 15  
1100 Vídeň  
Rakousko

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Targin 10 mg /5 mg tablety s prodlouženým uvolňováním: 65/468/09-C

Targin 20 mg /10 mg tablety s prodlouženým uvolňováním: 65/469/09-C

Targin 40 mg /20 mg tablety s prodlouženým uvolňováním: 65/470/09-C

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 10. 6. 2009

Datum posledního prodloužení registrace: 16. 1. 2014

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

8. 9. 2023