RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Targinact 5 mg/2,5 mg, comprimés à libération prolongée
Targinact 10 mg/5 mg, comprimés à libération prolongée
Targinact 20 mg/10 mg, comprimés à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Targinact 5 mg/2,5 mg
Chaque comprimé à libération prolongée contient 5 mg de chlorhydrate d'oxycodone équivalant à 4,5 mg d'oxycodone et 2,5 mg de chlorhydrate de naloxone pour 2,73 mg de chlorhydrate de naloxone dihydraté équivalant à 2,25 mg de naloxone.

Targinact 10 mg/5 mg
Chaque comprimé à libération prolongée contient 10 mg de chlorhydrate d'oxycodone équivalant à 9 mg d'oxycodone, et 5 mg de chlorhydrate de naloxone pour 5,45 mg de chlorhydrate de naloxone dihydraté équivalant à 4,5 mg de naloxone.

Targinact 20 mg/10 mg
Chaque comprimé à libération prolongée contient 20 mg de chlorhydrate d'oxycodone équivalant à 18 mg d'oxycodone, et 10 mg de chlorhydrate de naloxone pour 10,9 mg de chlorhydrate de naloxone dihydraté équivalant à 9,0 mg de naloxone.

Targinact 5 mg/2,5 mg
Excipients: Chaque comprimé à libération prolongée contient 71,8 mg de lactose monohydraté.

Targinact 10 mg/5 mg
Excipients: Chaque comprimé à libération prolongée contient 64,3 mg de lactose monohydraté.

Targinact 20 mg/10 mg
Excipients: Chaque comprimé à libération prolongée contient 54,5 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés à libération prolongée

Targinact 5 mg/2,5 mg
Comprimés bleus, de forme allongée, ayant une longueur nominale de 9,5 mm et un pelliculage, portant les marques « OXN » sur une face et « 5 » sur l'autre face.

Targinact 10 mg/5 mg
Comprimés blancs, de forme allongée, ayant une longueur nominale de 9,5 mm et un pelliculage, portant les marques « OXN » sur une face et « 10 » sur l'autre face.

Targinact 20 mg/10 mg
Comprimés roses, de forme allongée, ayant une longueur nominale de 9,5 mm et un pelliculage, portant les marques « OXN » sur une face et « 20 » sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Douleur sévère ne pouvant être prise en charge de manière adéquate que par des analgésiques opioïdes.

Traitement symptomatique de seconde ligne des patients atteints d'un syndrome des jambes sans repos idiopathique sévère à très sévère, après un échec de la thérapie dopaminergique.

La naloxone, un antagoniste opioïde, est ajoutée afin de lutter contre la constipation induite par les opioïdes en inhibant l'effet de l'oxycodone sur les récepteurs opioïdes locaux du tube digestif.

Targinact est indiqué chez le patient adulte.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Analgésie
L'efficacité analgésique de Targinact est équivalente à celle des formulations à libération prolongée de chlorhydrate d'oxycodone.

La posologie doit être adaptée à l'intensité de la douleur et à la sensibilité de chaque patient. Sauf prescription contraire, ces comprimés doivent être administrés de la manière suivante :

Adultes
La dose initiale habituelle pour un patient naïf d'opioïdes est de 10 mg/5 mg de chlorhydrate d'oxycodone / chlorhydrate de naloxone, administrée à intervalle de 12 heures.

Des dosages inférieurs sont disponibles afin de faciliter la titration lors de l'initiation d'un traitement par opioïde et lors de l'ajustement des doses.

Les patients qui reçoivent déjà des opioïdes peuvent commencer par des doses plus élevées de ces comprimés, en fonction de leur expérience préalable des opioïdes.

La dose journalière maximale de ces comprimés est limitée à 160 mg de chlorhydrate d'oxycodone et 80 mg de chlorhydrate de naloxone. La dose journalière maximale est réservée aux patients qui ont été maintenus précédemment à une dose journalière stable et qui ont besoin d'une dose plus élevée. Une attention particulière doit être donnée aux patients dont la fonction rénale est compromise ainsi qu'aux patients souffrant d'une insuffisance hépatique modérée si une dose plus élevée est envisagée. Pour les patients qui nécessitent des doses plus élevées, il convient d'envisager l'utilisation complémentaire de chlorhydrate d'oxycodone à libération prolongée aux mêmes moments, tout en tenant compte de la dose journalière maximale de 400 mg de chlorhydrate d'oxycodone à libération prolongée. En cas d'administration de chlorhydrate d'oxycodone en supplément, l'effet bénéfique du chlorhydrate de la naloxone sur la fonction intestinale peut être altéré.

Après l'arrêt complet du traitement avec ces comprimés et la transition vers un autre opioïde, on peut s'attendre à une aggravation de la fonction intestinale.

Certains patients qui prennent comprimés à libération prolongée selon un schéma régulier nécessitent des analgésiques à libération immédiate comme médicaments « de secours » en cas d'accès douloureux paroxystiques. Targinact est une formulation à libération prolongée et ne convient donc pas au traitement des accès douloureux paroxystiques. Pour le traitement d'un accès douloureux, une seule dose du « médicament de secours » doit être équivalente à environ un sixième de la dose journalière de chlorhydrate d'oxycodone. La nécessité de plus de deux doses « de secours » par jour indique généralement la nécessité d'augmenter le dosage. Cette adaptation de la posologie doit être effectuée tous les 1 à 2 jours, par palier de 5 mg/2,5 mg deux fois par jour, ou si nécessaire par palier de 10 mg/5 mg de chlorhydrate d'oxycodone / chlorhydrate de naloxone 2 x par jour, jusqu'à ce qu'une dose stable soit atteinte. L'objectif est de déterminer une dose biquotidienne spécifique au patient, capable de maintenir une analgésie suffisante et d'entraîner l'utilisation la moins fréquente possible du médicament de secours tant que le traitement analgésique est nécessaire. Il faut prendre en compte que la concentration plasmatique maximale (dose corrigée) peut légèrement augmenter lorsqu'un comprimé de 2,5 mg/1,25 mg est utilisé.

Targinact s'administre selon un horaire fixe, deux fois par jour, à la dose établie. Alors qu'une administration symétrique (la même dose le matin et le soir) selon un horaire fixe (toutes les 12 heures) convient à la majorité des patients, une administration asymétrique adaptée aux caractéristiques individuelles de la douleur, peut s'avérer bénéfique chez certains patients, en fonction de leur propre schéma de douleur. En général, il convient de choisir la plus faible dose analgésique efficace.

Lors du traitement des douleurs non malignes, des doses journalières allant jusqu'à 40 mg/20 mg de chlorhydrate d'oxycodone/chlorhydrate de naloxone sont habituellement suffisantes, mais des doses plus élevées peuvent s'avérer nécessaires.
Pour les posologies impossibles à obtenir avec ce dosage, d'autres dosages de ce médicament sont disponibles.

Syndrome des jambes sans repos (SJSR)
Targinact est indiqué pour le traitement des patients souffrant d'un SJSR depuis au moins 6 mois. Les symptômes du SJSR doivent être présents quotidiennement et durant la journée (≥ 4 jours/semaine). Targinact doit être utilisé après un échec d'un traitement dopaminergique antérieur. Un échec du traitement dopaminergique est défini comme étant une réponse initiale inadéquate, une réponse qui est devenue inadéquate avec le temps, l'apparition d'une augmentation ou d'une intolérance inacceptable malgré l'utilisation des doses adéquates. En général, le traitement antérieur par au moins un médicament dopaminergique doit avoir duré 4 semaines. Une durée plus courte pourrait s'avérer acceptable en cas d'intolérance inacceptable de la thérapie dopaminergique.

La posologie doit être ajustée en fonction de la sensibilité individuelle de chaque patient.

Le traitement des patients atteints d'un syndrome des jambes sans repos par Targinact doit s'effectuer sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de ce syndrome.
Sauf indication contraire du médecin, Targinact doit s'administrer de la manière suivante :

Adultes
La dose initiale habituelle est de 5 mg/2,5 mg de chlorhydrate d'oxycodone/chlorhydrate de naloxone, à administrer toutes les 12 heures.

Si des doses plus élevées sont nécessaires, il est recommandé d'augmenter progressivement la dose chaque semaine. Au cours de l'étude pivot, la dose quotidienne moyenne était de 20 mg/10 mg de chlorhydrate d'oxycodone/chlorhydrate de naloxone. Certains patients peuvent tirer profit de doses quotidiennes plus élevées allant jusqu'à maximum 60 mg/30 mg de chlorhydrate d'oxycodone/chlorhydrate de naloxone.

Targinact se prend à une posologie déterminée, deux fois par jour, selon un horaire fixe. Alors qu'une administration symétrique (c.-à-d. prise de la même dose, matin et soir) selon un horaire fixe (toutes les 12 heures) convient à la majorité des patients, en fonction de la situation individuelle, certains patients peuvent tirer profit d'une administration asymétrique, adaptée aux besoins personnels du patient. En général, il faut opter pour la dose efficace la plus faible possible.

Pour les doses qui ne sont pas réalisables/pratiques avec ce dosage, d'autres dosages de ce médicament sont disponibles.

Analgésie/Syndrome des jambes sans repos
Patients âgés
Comme chez les adultes plus jeunes, la posologie doit être adaptée à l'intensité de la douleur et à la sensibilité individuelle de chaque patient.

Patients atteints d'une insuffisance hépatique
Une étude clinique a montré que les concentrations plasmatiques de l'oxycodone et de la naloxone sont toutes deux élevées chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique. Les concentrations de naloxone étaient plus affectées que celles de l'oxycodone (voir rubrique 5.2). La signification clinique d'une exposition relativement élevée à la naloxone chez des patients souffrant de troubles de la fonction hépatique n'est pas connue à ce jour. La prudence s'impose lors de l'administration de ces comprimés chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère (voir rubrique 4.4). Targinact est contre-indiqué chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée et sévère (voir rubrique 4.3).

Patients atteints d'une insuffisance rénale
Une étude clinique a montré que les concentrations plasmatiques de l'oxycodone et de la naloxone sont toutes deux élevées chez les patients atteints d'une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2). Les concentrations de naloxone étaient plus affectées que celles de l'oxycodone. La signification clinique d'une exposition relativement élevée à la naloxone chez des patients souffrant de troubles de la fonction rénale n'est pas connue à ce jour. Ces comprimés doivent être administrés avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité de Targinact chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale.

Ces comprimés à libération prolongée doit être pris deux fois par jour, à heures fixes, selon la posologie établie.

Les comprimés à libération prolongée peuvent être pris avec ou sans nourriture, avec une quantité suffisante de liquide. Ces comprimés doivent être avalés en entier et ne peuvent être coupés, mâchés ou écrasés (voir rubrique 4.4).

Objectifs et arrêt du traitement (analgésie)

Avant d'instaurer un traitement par Targinact, une stratégie thérapeutique comprenant la durée et les objectifs du traitement, ainsi qu'un plan d'arrêt du traitement, doivent être convenus avec le patient, conformément aux directives de prise en charge de la douleur. Au cours du traitement, le médecin et le patient doivent s'entretenir régulièrement afin d'évaluer la nécessité de poursuivre le traitement, d'envisager son interruption et d'adapter les doses si nécessaire. Lorsqu'un patient n'a plus besoin d'un traitement à l'oxycodone, il peut être conseillé de diminuer progressivement

la dose pour prévenir les symptômes de sevrage. En l'absence d'un contrôle adéquat de la douleur, il convient de réfléchir à la survenue possible d'une hyperalgésie, d'une tolérance et d'une progression de la maladie sous-jacente (voir rubrique 4.4).

Durée de l'administration

Ces comprimés ne doivent pas être administrés pendant une plus longue période que l'absolue nécessité.

Syndrome des jambes sans repos
Pendant un traitement par Targinact, les patients doivent faire l'objet d'une évaluation clinique au moins tous les trois mois. Le traitement ne doit être poursuivi que si l'on considère que Targinact est efficace et que les bénéfices sont supérieurs aux effets indésirables et aux risques potentiels pour chaque patient. Avant de poursuivre le traitement du SJSR au-delà de un an, un schéma de réduction progressive de la dose de Targinact, sur une période d'environ une semaine, doit être envisagé afin d'établir si la poursuite du traitement par Targinact est indiquée.

Lorsqu'un patient ne nécessite plus l'administration d'opioïdes, il est recommandé d'arrêter le traitement en diminuant progressivement la dose, sur une période d'environ une semaine, afin de réduire le risque de réactions de sevrage (voir rubrique 4.4).

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;
- Dépression respiratoire sévère accompagnée d'hypoxie et/ou d'hypercapnie ;
- Maladie pulmonaire obstructive chronique sévère ;
- Cœur pulmonaire ;
- Asthme bronchique sévère ;
- Iléus paralytique non induit par les opioïdes ;
- Insuffisance hépatique modérée à sévère.

De plus, pour le syndrome des jambes sans repos :

- Antécédents d'abus d'opioïdes

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La prudence s'impose en cas d'administration de ces comprimés chez les patients suivants :

- Fonction respiratoire gravement altérée
- Apnée du sommeil
- Co-administration de dépresseurs du SNC (voir ci-dessous et rubrique 4.5)
- Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO, voir ci-dessous et rubrique 4.5)
- Tolérance, dépendance physique et sevrage (voir ci-dessous)
- Dépendance psychologique [addiction], profil d'abus et antécédents d'abus de substances et / ou d'alcool (voir ci-dessous)
- Personnes âgées ou infirmes
- Blessure à la tête, lésions intracrâniennes ou augmentation de la pression intracrânienne, diminution du niveau de conscience d'origine incertaine
- Trouble épileptique ou prédisposition aux convulsions
- Hypotension
- Hypertension
- Pancréatite
- Insuffisance hépatique légère
- Insuffisance rénale
- Iléus paralytique induit par les opioïdes
- Myxoedème
- Hypothyroïdie
- Maladie d'Addison (insuffisance corticosurrénalienne)
- Hypertrophie de la prostate
- Psychose toxique
- Alcoolisme

- Delirium tremens
- Cholélithiase
- Maladies cardiovasculaires préexistantes

Dépression respiratoire
Le principal risque inhérent à une utilisation abusive d'opioïdes est une dépression respiratoire.

Troubles respiratoires liés au sommeil
Les opioïdes peuvent provoquer des troubles respiratoires liés au sommeil, tels que l'apnée du sommeil centrale (ASC) et l'hypoxémie liée au sommeil. L'utilisation d'opioïdes augmente de façon dose-dépendante le risque d'ASC. Chez les patients présentant une ASC, une diminution de la dose totale d'opioïdes doit être envisagée.

Risque lié à l'utilisation concomitante de médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou médicaments associés :
L'utilisation concomitante d'opioïdes, y compris de chlorhydrate d'oxycodone, et de médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou médicaments associés, peut induire une sédation, une dépression respiratoire, un coma et le décès. En raison de ces risques, la prescription concomitante de ces médicaments sédatifs doit être réservée aux patients ne pouvant pas bénéficier d'autres options thérapeutiques. Si l'on devait décider de prescrire simultanément Targinact avec des médicaments sédatifs, la dose efficace la plus faible possible doit être utilisée pendant la durée de traitement la plus courte possible.

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite en vue de détecter les éventuels signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation. Pour cette raison, il est fortement recommandé d'informer les patients et leurs dispensateurs de soins au sujet de ces symptômes (voir rubrique 4.5).

IMAO
Targinact doit être administré avec prudence chez les patients prenant des IMAO ou ayant reçu des IMAO au cours des deux semaines précédentes.

La prudence est de rigueur lorsqu'on traite par ces comprimés un syndrome des jambes sans repos chez des patients ayant un syndrome d'apnées du sommeil, vu le risque additif de dépression respiratoire. Il n'existe aucune donnée concernant ce risque car les patients atteints d'un syndrome d'apnées du sommeil ont été exclus de l'étude clinique.

Ces comprimés doivent également être administrés avec précaution chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique ou rénale légère. Un suivi médical étroit est particulièrement essentiel chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale sévère.

La diarrhée peut être considérée comme un effet possible de la naloxone.

Trouble d'utilisation d'opioïde (abus et dépendance)
Une accoutumance (tolérance) et une dépendance physique et/ou psychologique peuvent apparaître lors de l'administration répétée d'opioïdes comme l'oxycodone. L'utilisation répétée de Targinact peut conduire à un trouble d'utilisation d'opioïde (TUO). Une dose plus élevée et une durée plus longue du traitement par opioïdes peuvent augmenter le risque de développer un TUO. L'abus ou le mésusage intentionnel de Targinact peut entraîner un surdosage et/ou le décès. Les risque de développement d'un TUO est accru chez les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux (parents ou fratrie) de troubles d'utilisation d'opioïde (y compris de troubles liés à l'utilisation d'alcool), en cas de tabagisme actif ou chez les patients ayant des antécédents personnels d'autres troubles de la santé mentale (par exemple, dépression majeure, anxiété et troubles de la personnalité).

Avant d'instaurer un traitement par Targinact et pendant le traitement, les objectifs du traitement et un plan d'arrêt doivent être convenus avec le patient (voir rubrique 4.2). Avant et pendant le traitement, le patient doit être informé des risques et des signes de TUO. En cas d'apparition de ces signes, il doit être conseillé au patient de contacter son médecin.

Les patients devront être surveillés afin de détecter tout signe de comportements de recherche compulsive du produit (par exemple, demande de renouvellement trop précoce de la prescription). Dans ce cadre, les opioïdes et les médicaments psychoactifs (tels que les benzodiazépines) utilisés en concomitance devront être passés en revue. Pour les patients présentant des signes et symptômes de TUO, une consultation auprès d'un addictologue devra être envisagée.

Arrêt du traitement et symptômes de sevrage
L'utilisation répétée de Targinact peut entraîner une dépendance physique et des symptômes de sevrage peuvent se manifester en cas d'arrêt brutal du traitement. Si le traitement n'est plus nécessaire, il est recommandé de diminuer progressivement la dose journalière afin de prévenir l'apparition de symptômes de sevrage (voir rubrique 4.2).

Targinact ne convient pas au traitement des symptômes de sevrage.

Il n'existe qu'une expérience clinique limitée avec Targinact concernant le traitement à long terme du SJSR au-delà de 1 an (voir rubrique 4.2).

Afin de ne pas entraver les propriétés de libération prolongée des comprimés à libération prolongée, ceux-ci doivent être avalés en entier et ne peuvent être ni coupés, ni mâchés, ni écrasés. Le fait de couper, de mâcher ou d'écraser les comprimés à libération prolongée pour leur ingestion entraîne une libération plus rapide des substances actives, ce qui peut conduire à l'absorption d'une dose d'oxycodone éventuellement fatale (voir rubrique 4.9).

Les patients ayant présenté une somnolence et/ou un épisode d'endormissement soudain, doivent s'abstenir de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines. Une réduction de la dose ou l'interruption du traitement peut également être envisagée. En raison des éventuels effets additifs, il est conseillé d'être prudent chez les patients prenant d'autres médicaments sédatifs en association avec Targinact (voir rubriques 4.5 et 4.7).

La prise concomitante d'alcool et de Targinact elle peut entraîner une augmentation des effets indésirables du Targinact. L'utilisation concomitante doit être évitée.

Aucune étude évaluant la sécurité et à l'efficacité de Targinact n'a été réalisée chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans. Par conséquent, l'utilisation de ce médicament est déconseillée chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans.

Il n'existe pas d'expérience clinique chez les patients souffrant d'un cancer s'accompagnant d'une carcinose péritonéale ou d'un syndrome sub-occlusif aux stades avancés des cancers pelviens et de l'appareil digestif. Dès lors, l'utilisation de ces comprimés est déconseillée dans cette population.

Ces comprimés ne sont pas recommandés pour une utilisation en période préopératoire ni au cours des 12 à 24 premières heures suivant une

intervention. En fonction du type et de l'importance de la chirurgie, du protocole anesthésique choisi, des médicaments administrés simultanément et de la situation individuelle du patient, le moment précis et adéquat pour l'instauration du traitement postopératoire par ces comprimés repose sur une évaluation minutieuse du rapport bénéfice/risque pour chaque patient particulier.

Tout mésusage de ces comprimés par des personnes toxicomanes est fortement déconseillé.

Si ces comprimés sont utilisés de manière inappropriée par voie parentérale, intranasale ou orale par des personnes dépendantes aux agonistes des récepteurs opioïdes, tels que l'héroïne, la morphine ou la méthadone, il provoquera très probablement des symptômes de sevrage marqués – en raison des propriétés antagonistes de la naloxone sur les récepteurs opioïdes – ou accentuera les symptômes de sevrage déjà présents (voir rubrique 4.9).

Ces comprimés se présentent sous la forme d'une matrice de polymère double et est uniquement destiné à un usage oral. L'administration inappropriée, par injections parentérales, des composants du comprimé à libération prolongée (en particulier le talc) peut entraîner une nécrose locale des tissus et des granulomes pulmonaires ou provoquer d'autres effets indésirables sévères et potentiellement fatals.

La matrice vide du comprimé à libération prolongée peut être retrouvée dans les selles.

Les opioïdes tels que l'oxycodone peuvent avoir un effet sur les axes hypothalamo-hypophyso-surrénalien ou gonadique. Certaines modifications pouvant être constatées sont une augmentation des taux sériques de prolactine et une diminution des taux plasmatiques de cortisol et de testostérone. Ces modifications hormonales peuvent se manifester par des symptômes cliniques.

Chez les patients sous traitement opioïde à long terme, le passage à Targinact peut initialement provoquer des symptômes de sevrage ou une diarrhée.

Une hyperalgésie qui ne répondra pas à une nouvelle augmentation de dose d'oxycodone peut survenir en particulier à des doses élevées. Une réduction de la dose d'oxycodone ou un changement d'opioïde peut être nécessaire.

Affections hépatobiliaires
L'oxycodone peut provoquer un dysfonctionnement et un spasme du sphincter d'Oddi, ce qui accroît le risque de symptômes des voies biliaires et de pancréatite. L'association oxycodone/naloxone doit donc être administrée avec précaution chez les patients atteints de pancréatite et de maladies des voies biliaires.

L'utilisation de Targinact peut entraîner des résultats positifs lors d'un contrôle antidopage. L'utilisation de Targinact comme agent de dopage peut nuire à la santé.

Ce médicament contient du lactose. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit complet en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

4.5 Interactions avec d' autres médicaments et autres formes d' interactions

L'utilisation concomitante d'opioïdes et de médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou médicaments associés, augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès en raison des effets additifs de dépression du SNC. La dose et la durée de l'utilisation concomitante doivent être limitées (voir rubrique 4.4).
Les médicaments déprimant le SNC incluent mais ne se limitent pas aux médicaments suivants : autres opioïdes, gabapentinoïdes tels que la prégabaline, anxiolytiques, hypnotiques et sédatifs (y compris benzodiazépines), antidépresseurs, antipsychotiques, antihistaminiques et antiémétiques.

L'administration concomitante de l'oxycodone avec des anticholinergiques ou des médicaments ayant une activité anticholinergique (par exemple antidépresseurs tricycliques, antihistaminiques, antipsychotiques, relaxants musculaires, antiparkinsoniens) peut entraîner une augmentation des effets indésirables anticholinergiques.

Targinact doit être administré avec prudence chez les patients prenant des IMAO ou ayant reçu des IMAO au cours des deux semaines précédentes.

L'administration concomitante de l'oxycodone et d'agents sérotoninergiques, tels qu'un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) peut entraîner une toxicité sérotoninergique. Les symptômes de la toxicité sérotoninergique peuvent inclure des modifications de l'état mental (par ex., agitation, hallucinations, coma), une instabilité du système nerveux autonome (par ex., tachycardie, pression artérielle labile, hyperthermie), des anomalies neuromusculaires (par ex., hyperréflexie, manque de coordination, rigidité) et/ou des symptômes gastro-intestinaux (par ex., nausées, vomissements, diarrhée). L'oxycodone doit être utilisée avec prudence et il peut être nécessaire de diminuer la posologie chez les patients utilisant ces médicaments.

L'alcool pouvant renforcer les effets pharmacodynamiques du Targinact, la prise concomitante d'alcool et de Targinact doit être évitée.

Des modifications cliniquement significatives, dans un sens ou dans l'autre, du rapport international normalisé (INR ou temps de Quick) ont été observées chez des patients en cas d'administration simultanée d'oxycodone et d'anticoagulants coumariniques.

L'oxycodone est principalement métabolisée par le CYP3A4 et en partie par le CYP2D6 (voir rubrique 5.2). L'usage simultané d'autres médicaments ou de compléments alimentaires peut inhiber ou induire ces voies métaboliques. Il est possible que la posologie de Targinact doive être adaptée.

Les inhibiteurs du CYP3A4, tels que les antibiotiques macrolides (par ex. clarithromycine, érythromycine, télithromycine), les antifongiques azolés (par ex. kétoconazole, voriconazole, itraconazole, posaconazole), les inhibiteurs de la protéase (par ex. ritonavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir), la cimétidine et le jus de pamplemousse, peuvent diminuer la clairance de l'oxycodone et entraîner ainsi une augmentation des taux plasmatiques d'oxycodone. Une diminution de la dose de ces comprimés et un nouveau titrage peuvent être nécessaires.

Les inducteurs du CYP3A4, tels que la rifampicine, la carbamazépine, la phénytoïne et le millepertuis, peuvent induire le métabolisme de l'oxycodone et augmenter la clairance du médicament, provoquant ainsi une diminution des taux plasmatiques d'oxycodone. La prudence s'impose et une poursuite du titrage peut être nécessaire afin d''obtenir un niveau adéquat de maîtrise des symptômes.

En théorie, les médicaments inhibant l'activité du CYP2D6, tels que la paroxétine, la fluoxétine et la quinidine, peuvent diminuer la clairance de l'oxycodone et entraîner ainsi une augmentation des taux plasmatiques d'oxycodone. L'administration simultanée d'inhibiteurs du CYP2D6 n'a pas eu d'influence significative sur l'élimination de l'oxycodone ou sur les effets pharmacodynamiques de l'oxycodone.

Des études métaboliques réalisées *in vitro* indiquent l'absence d'interactions cliniquement significatives entre l'oxycodone et la naloxone. Aux concentrations thérapeutiques, le risque d'interactions cliniquement significatives entre le paracétamol, l'acide acétylsalicylique ou la naltrexone et l'association d'oxycodone et de naloxone est minime.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
Il n'existe pas de données sur l'utilisation de Targinact chez la femme enceinte et durant l'accouchement. Des données limitées concernant l'utilisation de l'oxycodone chez la femme enceinte ne montrent aucune augmentation du risque d'anomalies congénitales. Concernant la naloxone, il n'existe pas de données cliniques suffisantes concernant sur l'exposition à la au cours de la grossesse. Cependant, l'exposition systémique de la femme à la naloxone est relativement faible après l'utilisation de ces comprimés (voir rubrique 5.2). L'oxycodone et la naloxone traversent la barrière placentaire. Aucune étude animale n'a été effectuée sur l'association d'oxycodone et de naloxone (voir rubrique 5.3). Les études effectuées chez l'animal sur l'oxycodone et la naloxone utilisées en monothérapie ne mettent en évidence aucun effet tératogène ou embryotoxique.

L'administration à long terme de l'oxycodone pendant la grossesse peut entraîner des symptômes de sevrage chez le nouveau-né. En cas d'administration au cours de l'accouchement, l'oxycodone peut provoquer une dépression respiratoire chez le nouveau-né.

Ces comprimés ne doivent pas être utilisés pendant la grossesse que si les bénéfices l'emportent sur les risques éventuels pour le fœtus ou le nouveau-né.

Allaitement
L'oxycodone est excrétée dans le lait maternel. Un rapport de concentration lait-plasma de 3,4:1 a été mesuré. Il est donc possible que l'oxycodone exerce des effets sur l'enfant allaité. On ne sait pas si la naloxone est également excrétée dans le lait maternel. Cependant, après l'utilisation de ces comprimés, les taux systémiques de naloxone sont très faibles (voir rubrique 5.2).

Un risque pour l'enfant allaité ne peut par conséquent pas être exclu, surtout si plusieurs doses de ces comprimés sont ingérées par la mère allaitante.

L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec Targinact.

Fertilité
Il n'y a pas de données disponibles chez l'homme concernant l'effet de l'oxycodone et de la naloxone sur la fertilité. Chez le rat, aucun effet sur l'accouplement ou la fertilité n'a été observé avec le traitement par Targinact (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l' aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Targinact a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cette influence est particulièrement probable au début du traitement, après une augmentation de la dose ou après la transition à partir d'un autre produit et si ces comprimés sont utilisés simultanément avec d'autres substances inhibitrices du système nerveux central. Les patients stabilisés par une dose spécifique ne présenteront pas forcément une diminution de leur aptitude. Les patients doivent donc consulter leur médecin afin de vérifier s'ils peuvent conduire des véhicules et utiliser des machines.

Les patients sous Targinact présentant une somnolence et/ou des épisodes d'endormissement soudain doivent être avertis qu'ils doivent s'abstenir de conduire un véhicule ou de réaliser des activités au cours desquelles une altération de la vigilance pourrait comporter un risque de lésions graves ou de décès (p. ex. l'utilisation de machines), pour eux-mêmes ou pour autrui, jusqu'à ce que ces épisodes récurrents et cette somnolence soient résolus (voir également rubriques 4.4 et 4.5).

4.8 Effets indésirables

La classification des effets indésirables repose sur les fréquences suivantes :

Très fréquent	(≥1/10)
Fréquent	(≥1/100, <1/10)
Peu fréquent	(≥1/1 000, <1/100)
Rare	(≥1/10 000, <1/1 000)
Très rare	(<1/10 000)
Fréquence indéterminée	ne peut être estimée sur la base des données disponibles

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Effets indésirables survenus au cours du traitement de la douleur

Affections du système immunitaire
Peu fréquent : hypersensibilité

Troubles du métabolisme et de la nutrition
Fréquent : diminution de l'appétit allant jusqu'à une anorexie

Affections psychiatriques
Fréquent : insomnie
Peu fréquent : agitation, troubles de la pensée, anxiété, état de confusion, dépression, diminution de la libido, nervosité
Rare : pharmacodépendance (voir rubrique 4.4)
Fréquence indéterminée : euphorie, hallucinations, cauchemars, agression

Affections du système nerveux
Fréquent : vertiges, céphalées, somnolence
Peu fréquent : convulsions (en particulier chez les personnes atteintes d'un trouble épileptique ou prédisposées aux convulsions), troubles de l'attention, dysgueusie, trouble d'élocution, syncopes, tremblements, léthargie
Fréquence indéterminée : paresthésies, sédation

Affections oculaires
Peu fréquent : troubles de la vue

Affections de l'oreille et du labyrinthe
Fréquent : vertiges

Affections cardiaques
Peu fréquent : angine de poitrine (en particulier chez les patients présentant des antécédents de maladie artérielle coronaire), palpitations
Rare : tachycardie

Affections vasculaires
Fréquent : bouffées de chaleur
Peu fréquent : hypotension, hypertension

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales
Peu fréquent : dyspnée, rhinorrhée, toux
Rare : bâillements
Fréquence indéterminée : dépression respiratoire, syndrome d'apnée du sommeil centrale

Affections gastro-intestinales
Fréquent : douleur abdominale, constipation, diarrhée, sécheresse buccale, dyspepsie, vomissements, nausées, flatulence
Peu fréquent : gonflement abdominal
Rare : affections dentaires
Fréquence indéterminée : éructations

Affections hépatobiliaires
Peu fréquent: augmentation des enzymes hépatiques, colique hépatique

Affections de la peau et du tissu sous-cutané
Fréquent : prurit, réactions cutanées, hyperhidrose

Affections musculo-squelettiques et systémiques
Peu fréquent : spasmes musculaires, fasciculations musculaires, myalgie

Affections du rein et des voies urinaires
Peu fréquent : urgence mictionnelle
Fréquence indéterminée : rétention urinaire

Affections des organes de reproduction et du sein
Fréquence indéterminée : Dysfonction érectile

Troubles généraux et anomalies au site d'administration
Fréquent : asthénie, fatigue
Peu fréquent : syndrome de sevrage médicamenteux, douleur thoracique, frissons, malaise, douleur, œdème périphérique, soif

Investigations
Peu fréquent : perte de poids
Rare : prise de poids

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures
Peu fréquent : lésions accidentelles

Pour la substance active chlorhydrate d'oxycodone, les effets indésirables supplémentaires suivants sont connus :
En raison de ses propriétés pharmacologiques, le chlorhydrate d'oxycodone peut provoquer une dépression respiratoire, un myosis, un spasme bronchique et des spasmes des muscles lisses ainsi qu'une inhibition du réflexe de toux.

Infections et infestations
Rare : infection à Herpes simplex

Affections du système immunitaire
Fréquence indéterminée : réaction anaphylactique

Troubles du métabolisme et de la nutrition
Peu fréquent : déshydratation
Rare : augmentation de l'appétit

Affections psychiatriques
Fréquent : altération de l'humeur et modification de la personnalité, diminution de l'activité, hyperactivité psychomotrice
Peu fréquent : agitation, troubles de la perception (p. ex. : déréalisation)

Affections du système nerveux

Peu fréquent : diminution de la concentration, migraine, hypertonie, contractions musculaires involontaires, hypoesthésie, anomalies de coordination
Fréquence indéterminée :hyperalgésie

Affections de l'oreille et du labyrinthe
Peu fréquent : troubles de l'audition

Affections vasculaires
Peu fréquent : vasodilatation

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales
Peu fréquent : modification de la voix

Affections gastro-intestinales
Fréquent : hoquet
Peu fréquent : dysphagie, iléus, ulcérations buccales, stomatite
Rare : méléna, saignements gingivaux
Fréquence indéterminée : carries dentaires

Affections hépatobiliaires
Fréquence indéterminée : cholestase, dysfonction du sphincter d'Oddi

Affections de la peau et du tissu sous-cutané
Peu fréquent : sécheresse cutanée
Rare : urticaire

Affections du rein et des voies urinaires
Fréquent : dysurie

Affection des organes de reproduction et du sein
Peu fréquent : hypogonadisme
Fréquence indéterminée : aménorrhée

Troubles généraux et anomalies au site d'administration
Peu fréquent : œdème, accoutumance au médicament
Fréquence indéterminée : syndrome de sevrage du nouveau-né

Effets indésirables survenus au cours du traitement du syndrome des jambes sans repos
La liste suivante mentionne les effets indésirables observés avec Targinact au cours d'une étude clinique contrôlée par placebo, randomisée et réalisée durant 12 semaines sur un total de 150 patients sous Targinact et 154 patients sous placebo, à des posologies quotidiennes comprises entre 10 mg/5 mg et 80 mg/40 mg de chlorhydrate d'oxycodone/chlorhydrate de naloxone. Les effets indésirables associés à ces comprimés au cours du traitement de la douleur et n'ayant pas été observés dans la population de l'étude traitant du SJSR, ont été ajoutés et repris comme étant de « fréquence indéterminée ».

Affections du système immunitaire
Fréquence indéterminée : hypersensibilité

Troubles du métabolisme et de la nutrition
Fréquent : diminution de l'appétit allant jusqu'à une perte d'appétit.

Affections psychiatriques
Fréquent : insomnie, dépression
Peu fréquent : diminution de la libido, crises d'endormissement soudain
Fréquence indéterminée : pensées anormales, anxiété, état de confusion, nervosité, agitation, humeur euphorique, hallucinations, cauchemars, pharmacodépendance, agression

Affections du système nerveux
Très fréquent : céphalées, somnolence
Fréquent : étourdissements, troubles de l'attention, tremblements, paresthésies
Peu fréquent : dysgueusie
Fréquence indéterminée : convulsions (en particulier chez les personnes ayant une affection épileptique ou une prédisposition aux convulsions), sédation, troubles de l'élocution, syncope, léthargie

Affections oculaires
Fréquent : troubles de la vision

Affections de l'oreille et du labyrinthe
Fréquent : vertiges

Affections cardiaques
Fréquence indéterminée : angor (en particulier chez les patients ayant des antécédents de coronaropathie), palpitations, tachycardie

Affections vasculaires
Fréquent : bouffées vasomotrices, diminution de la tension artérielle, augmentation de la tension artérielle

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales
Peu fréquent : dyspnée
Fréquence indéterminée : toux, rhinorrhée, dépression respiratoire, bâillements

Affections gastro-intestinales
Très fréquent : constipation, nausées
Fréquent : douleur abdominale, sécheresse buccale, vomissements
Peu fréquent : flatulence

Fréquence indéterminée : distension abdominale, diarrhée, dyspepsie, éructations, affection dentaire

Affections hépatobiliaires
Fréquent : augmentation des taux d'enzymes hépatiques (augmentation des taux d'alanine aminotransférase, augmentation des taux de gamma-glutamyltransférase),
Fréquence indéterminée : colique hépatique

Affections de la peau et du tissu sous-cutané
Très fréquent : hyperhidrose
Fréquent : prurit, réactions cutanées

Affections musculo-squelettiques et systémiques
Fréquence indéterminée : spasmes musculaires, secousses musculaires, myalgies

Affections du rein et des voies urinaires
Fréquence indéterminée : urgences mictionnelles, rétention urinaire

Affections des organes de reproduction et du sein
Peu fréquent : dysfonction érectile

Troubles généraux et anomalies au site d'administration
Très fréquent : fatigue
Fréquent : douleur thoracique, frissons, soif, douleur
Peu fréquent : syndrome de sevrage médicamenteux, œdème périphérique
Fréquence indéterminée : malaise, asthénie

Investigations
Fréquence indéterminée : perte de poids, prise de poids

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures
Peu fréquent : lésions secondaires à des accidents

Pharmacodépendance
L'utilisation répétée de Targinact peut entraîner une pharmacodépendance, même à des doses thérapeutiques. Le risque de pharmacodépendance peut varier en fonction des facteurs de risque individuels du patient, de la posologie et de la durée du traitement opioïde (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance :
Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail : adr@fagg-afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Symptômes d'intoxication
En fonction des antécédents du patient, un surdosage de Targinact peut se manifester par des symptômes provoqués soit par l'oxycodone (agoniste des récepteurs opioïdes), soit par la naloxone (antagoniste des récepteurs opioïdes).

Les symptômes associés au surdosage d'oxycodone comprennent un myosis, une dépression respiratoire, une somnolence évoluant en stupeur, une hypotonie, une bradycardie ainsi qu'une hypotension. Un coma, un œdème pulmonaire non cardiogénique et une insuffisance circulatoire peuvent survenir dans les cas plus sévères et entraîner la mort.
Une leucoencéphalopathie toxique a été observée en cas de surdosage d'oxycodone.

Les symptômes associés au surdosage de naloxone seule sont peu probables.

Traitement d'une intoxication
Les symptômes de sevrage résultant d'un surdosage de naloxone doivent être traités de manière symptomatique au sein d'un environnement étroitement surveillé.

Les symptômes cliniques suggérant un surdosage d'oxycodone peuvent être traités par l'administration d'un antagoniste opioïde (p. ex. : chlorhydrate de naloxone 0,4-2 mg par voie intraveineuse). Cette administration doit être répétée toutes les 2-3 minutes en fonction des besoins cliniques. Il est également possible d'administrer une perfusion de 2 mg chlorhydrate de naloxone dans 500 ml de chlorure de sodium à 0,9 % ou du dextrose à 5 % (0,004 mg/ml de naloxone). Cette perfusion doit être administrée à un débit calculé en fonction des doses précédentes administrées en bolus et en fonction de la réponse du patient.

Un lavage gastrique peut être envisagé.

Il convient d'appliquer les mesures de soutien (ventilation artificielle, oxygène, vasopresseurs et perfusions de liquide) adaptées aux besoins, afin de traiter le choc circulatoire accompagnant un surdosage. Un arrêt cardiaque ou des arythmies peuvent nécessiter un massage cardiaque ou une défibrillation. Une ventilation artificielle sera mise en œuvre si nécessaire. Le métabolisme hydrique et électrolytique doit être maintenu.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : Analgésiques : Opiacés ; Alcaloïdes naturels de l'opium
Code ATC : N02AA55

Mécanisme d'action
L'oxycodone et la naloxone possèdent une affinité pour les récepteurs opioïdes kappa, mu et delta du cerveau, de la moelle épinière et des organes périphériques (p. ex. intestin). L'oxycodone agit comme un agoniste au niveau de ces récepteurs opioïdes et se lie aux récepteurs opioïdes endogènes du SNC. A l'opposé, la naloxone est un antagoniste pur agissant sur tous les types de récepteurs opioïdes.

Effets pharmacodynamiques
En raison de son métabolisme de premier passage prononcé, la biodisponibilité de la naloxone après administration orale est de <3 % ; un effet systémique cliniquement significatif est donc peu probable. En raison du caractère antagoniste compétitif local de la naloxone sur l'effet induit par l'oxycodone au niveau des récepteurs opioïdes dans l'intestin, la naloxone diminue les troubles de la fonction intestinale caractéristiques du traitement par opioïdes.

Efficacité et sécurité clinique
Pour des informations sur les effets des opioïdes sur le système endocrinien, voir rubrique 4.4.

Des études précliniques ont mis en évidence différents effets des opioïdes naturels sur les composants du système immunitaire. On ignore la pertinence clinique de ces résultats. On ignore également si l'oxycodone, un opioïde semi-synthétique, exerce des effets similaires à ceux des opioïdes naturels sur le système immunitaire.

Analgésie
Au cours d'une étude en groupes parallèles, en double aveugle, d'une durée de 12 semaines, réalisée chez 322 patients souffrant de constipation induite par les opioïdes, les patients traités par l'association chlorhydrate d'oxycodone/chlorhydrate de naloxone présentaient en moyenne 1 émission de selles spontanée complète supplémentaire (sans laxatifs) au cours de la dernière semaine de traitement, par rapport aux patients recevant un traitement à doses comparables de chlorhydrate d'oxycodone comprimés à libération prolongée (p<0,0001). L'utilisation de laxatifs au cours des quatre premières semaines était significativement moindre dans le groupe oxycodone-naloxone par rapport à la monothérapie d'oxycodone (respectivement 31 % contre 55 %, p<0,0001). Des résultats similaires ont été observés au cours d'une étude incluant 265 patients non cancéreux comparant des posologies journalières de chlorhydrate d'oxycodone – chlorhydrate de naloxone allant de 60 mg/30 mg à 80 mg/40 mg à une monothérapie de chlorhydrate d'oxycodone dans la même fourchette de doses.

Syndrome des jambes sans repos
Au cours d'une étude d'efficacité réalisée en double aveugle durant 12 semaines, 150 patients atteints d'un syndrome des jambes sans repos idiopathique sévère à très sévère à la randomisation, ont été traités par chlorhydrate d'oxycodone/chlorhydrate de naloxone. Un syndrome sévère est défini par un score IRLS compris entre 21 et 30, et un syndrome très sévère par un score compris entre 31 et 40. Les patients présentaient une amélioration clinique significative et une amélioration statistiquement significative du score IRLS moyen, par comparaison au placebo, pendant toute la période de traitement, avec une diminution du score IRLS moyen de 5,9 points par rapport au placebo, à la semaine 12 (en supposant un effet similaire chez les patients sous placebo ayant terminé l'étude et chez les patients ayant interrompu l'étude, ce qui correspond à une approche très conservatrice). On a démontré que l'efficacité du traitement apparaissait déjà après 1 semaine de traitement. Des résultats similaires ont été obtenus au niveau de l'amélioration de la sévérité des symptômes du SJSR (évaluation au moyen de l'échelle RLS-6), de la qualité de vie (évaluation par le questionnaire QoL-RLS), de la qualité du sommeil (évaluation par l'échelle du sommeil MOS) et de la proportion de sujets présentant une amélioration du score IRLS. Aucun sujet n'a présenté un cas confirmé d'aggravation de l'affection durant l'étude.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Chlorhydrate d'oxycodone
Absorption
L'oxycodone présente une biodisponibilité absolue élevée, allant jusqu'à 87 % après administration orale.

Distribution
Suite à son absorption, l'oxycodone est distribuée dans tout l'organisme. Environ 45 % sont liés aux protéines plasmatiques. L'oxycodone traverse également la barrière placentaire et peut être détectée dans le lait maternel.

Biotransformation
L'oxycodone est métabolisée dans l'intestin et le foie en noroxycodone et en oxymorphone ainsi qu'en différents glucuronoconjugués. La noroxycodone, l'oxymorphone et la noroxymorphone sont formées par le système du cytochrome P450. La quinidine diminue la formation d'oxymorphone chez l'homme sans influencer substantiellement la pharmacodynamique de l'oxycodone La contribution des métabolites à l'effet pharmacodynamique général n'est pas significative.

Elimination
L'oxycodone et ses métabolites sont excrétés à la fois dans l'urine et dans les selles.

Chlorhydrate de naloxone
Absorption
Après administration orale, la naloxone présente une très faible disponibilité systémique, soit <3 %.

Distribution
La naloxone traverse la barrière placentaire. On ne sait pas si la naloxone est excrétée dans le lait maternel.

Biotransformation et élimination
Après administration parentérale, la demi-vie plasmatique de la naloxone est d'une heure environ. La durée d'action dépend de la dose et de la voie d'administration ; l'injection intramusculaire entraîne un effet de plus longue durée que les doses administrées par voie intraveineuse. La naloxone est métabolisée au niveau du foie et excrétée dans l'urine. Les métabolites principaux sont la naloxone glucuroconjugée, le 6β-Naloxol et son glucuroconjugué.

Combinaison de chlorhydrate d'oxycodone / chlorhydrate de naloxone (Targinact)
Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique
Les propriétés pharmacocinétiques de l'oxycodone contenue dans Targinact sont identiques à celles des comprimés de chlorhydrate d'oxycodone à libération prolongée administrés simultanément à des comprimés de chlorhydrate de naloxone à libération prolongée.

Tous les dosages de Targinact sont interchangeables.

Après l'administration orale de Targinact à dose maximale à des volontaires sains, les concentrations plasmatiques de naloxone sont si faibles qu'il est impossible d'effectuer une analyse pharmacocinétique. Cependant, il est possible de réaliser une analyse pharmacocinétique du naloxone-3-glucuronide en tant que marqueur de substitution, étant donné que la concentration plasmatique de ce métabolite est suffisante pour permettre un dosage.

De manière générale, après l'ingestion d'un petit-déjeuner riche en graisse, la biodisponibilité et le pic de concentration plasmatique (C_{max}) de l'oxycodone ont augmenté respectivement de 16 % et 30 % en moyenne par rapport à une administration à jeun. Cette observation n'a pas été considérée comme cliniquement significative. Targinact peut donc être pris avec et sans nourriture (voir rubrique 4.2).

Les études métaboliques *in vitro* ont montré que des interactions cliniquement significatives avec Targinact sont peu probables.

Patients âgés
Oxycodone
Chez les patients âgés, l'ASC_{τ} de l'oxycodone a augmenté en moyenne jusqu'à 118 % (IC à 90 % : 103 - 135) par rapport à des volontaires plus jeunes. La C_{max} de l'oxycodone a augmenté en moyenne jusqu'à 114 % (IC à 90 % : 102 - 127). La C_{min} a augmenté en moyenne jusqu'à 128 % (IC à 90 % : 107 - 152).

Naloxone
Chez les patients âgés, l'ASC_{τ} de la naloxone a augmenté en moyenne jusqu'à 182 % (IC à 90 % : 123 - 270) par rapport à des volontaires plus jeunes. La C_{max} de la naloxone a augmenté en moyenne jusqu'à 173 % (IC à 90 % : 107 - 280). La C_{min} de la naloxone a augmenté en moyenne jusqu'à 317 % (IC à 90 % : 142 - 708).

Naloxone-3-glucuronide
Chez les patients âgés, l'ASC_{τ}du naloxone-3-glucuronide a augmenté en moyenne jusqu'à 128 % (IC à 90 % : 113 - 147) par rapport à des volontaires plus jeunes. La C_{max} du naloxone-3-glucuronide a augmenté en moyenne jusqu'à 127 % (IC à 90 % : 112 - 114). La C_{min} du naloxone-3-glucuronide a augmenté en moyenne jusqu'à 125 % (IC à 90 % : 105 - 148).

Patients souffrant d'une insuffisance hépatique

Oxycodone
L'ASC_{INF} de l'oxycodone augmentait en moyenne jusqu'à 143 % (IC à 90 % : 111 - 184), 319 % (IC à 90 % : 248 - 411) et 310 % (IC à 90 % : 241 - 398) respectivement chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère, modérée et sévère par rapport à des volontaires sains. La C_{max} de l'oxycodone augmentait en moyenne jusqu'à 120 % (IC à 90 % : 99 - 144), 201 % (IC à 90 % : 166 - 242) et 191 % (IC à 90 % : 158 - 231) respectivement chez les sujets atteints d'une insuffisance hépatique légère, modérée et sévère par rapport à des volontaires sains. La $T_{1/2}$ d'élimination de l'oxycodone augmentait en moyenne jusqu'à 108 % (IC à 90 % : 70 - 146), 176 % (IC à 90 % : 138 - 215) et 183 % (IC à 90 % : 145 - 221) respectivement chez les sujets atteints d'une insuffisance hépatique légère, modérée et sévère par rapport à des volontaires sains.

Naloxone
L'ASC_t de la naloxone augmentait en moyenne jusqu'à 411 % (IC à 90 % : 152 - 1 112), 11 518 % (IC à 90 % : 4 259 - 31 149) et 10 666 % (IC à 90 % : 3 944 - 28 847) respectivement chez les sujets atteints d'une insuffisance hépatique légère, modérée et sévère par rapport à des volontaires sains. La C_{max} de la naloxone augmentait en moyenne jusqu'à 193 % (IC à 90 % : 115 - 324), 5 292 % (IC à 90 % : 3 148 - 8 896) et 5 252 % (IC à 90 % : 3 124 - 8 830) respectivement chez les sujets atteints d'une insuffisance hépatique légère, modérée et sévère par rapport à des volontaires sains. En raison de la quantité insuffisante de données disponibles, la $T_{1/2}$ d'élimination et l'ASC_{INF} correspondante de la naloxone n'ont pas été calculées. Les comparaisons de biodisponibilité de la naloxone se sont donc basées sur les valeurs de l'ASC_t.

Naloxone-3-glucuronide
L'ASC_{INF} du naloxone-3-glucuronide augmentait en moyenne jusqu'à 157 % (IC à 90 % : 89 - 279), 128 % (IC à 90 % : 72 - 227) et 125 % (IC à 90 % : 71 - 222) respectivement chez les sujets atteints d'une insuffisance hépatique légère, modérée et sévère par rapport à des volontaires sains. La C_{max} du naloxone-3-glucuronide augmentait en moyenne jusqu'à 141 % (IC à 90 % : 100 - 197), 118 % (IC à 90 % : 84 - 166) et diminuait jusqu'à 98 % (IC à 90 % : 70 - 137) respectivement chez les sujets atteints d'une insuffisance hépatique légère, modérée et sévère par rapport à des volontaires sains. La $T_{1/2}$ d'élimination du naloxone-3-glucuronide augmentait en moyenne jusqu'à 117 % (IC à 90 % : 72 - 161), diminuait jusqu'à 77 % (IC à 90 % : 32 - 121) et diminuait jusqu'à 94 % (IC à 90 % : 49 - 139) respectivement chez les sujets atteints d'une insuffisance hépatique légère, modérée et sévère par rapport à des volontaires sains.

Patients souffrant d'une insuffisance rénale
Oxycodone
L'ASC_{INF} de l'oxycodone augmentait en moyenne jusqu'à 153 % (IC à 90 % : 130 - 182), 166 % (IC à 90 % : 140 - 196) et 224 % (IC à 90 % : 190 - 266) respectivement chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère, modérée et sévère par rapport à des volontaires sains. La C_{max} de l'oxycodone augmentait en moyenne jusqu'à 110 % (IC à 90 %: 94 - 129), 135 % (IC à 90 % : 115 - 159) et 167 % (IC 90 % : 142 - 196) respectivement chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère, modérée et sévère par rapport à des volontaires sains. La $T_{1/2}$ d'élimination de l'oxycodone augmentait en moyenne jusqu'à 149 %, 123 % et 142 % respectivement chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère, modérée et sévère par rapport à des volontaires sains.

Naloxone
L'ASC_t de la naloxone augmentait en moyenne jusqu'à 2 850 % (IC à 90 % : 369 - 22 042), 3 910 % (IC à 90 % : 506 - 30 243) et 7 612 % (IC à 90 % : 984 - 58 871) respectivement chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère, modérée et sévère par rapport à des volontaires sains. La C_{max} de la naloxone augmentait en moyenne jusqu'à 1 076 % (IC à 90 % : 154 - 7 502), 858 % (IC à 90 % : 123 - 5 981) et 1 675 % (IC à 90 % : 240 - 11 676) respectivement chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère, modérée et sévère par rapport à des volontaires sains. En raison de la quantité insuffisante de données disponibles, la $T_{1/2}$ d'élimination et l'ASC_{INF} correspondante de la naloxone n'ont pas été calculées. Les comparaisons de biodisponibilité de la naloxone ont donc été basées sur les valeurs de l'ASC_t. Les rapports peuvent avoir été

influencés par l'incapacité de caractériser entièrement les profils plasmatiques de la naloxone chez les sujets sains.

Naloxone-3-glucuronide
L'ASC_{INF} du naloxone-3-glucuronide augmentait en moyenne jusqu'à 220 % (IC à 90 % : 148 - 327), 370 % (IC à 90 % : 249 - 550) et 525 % (IC à 90 % : 354 - 781) respectivement chez les sujets atteints d'une insuffisance rénale légère, modérée et sévère par rapport à des volontaires sains. La C_{max} du naloxone-3-glucuronide augmentait en moyenne jusqu'à 148 % (IC à 90 % : 110 - 197), 202 % (IC à 90 % : 151 - 271) et 239 % (IC à 90 % : 179 - 320) respectivement chez les sujets atteints d'une insuffisance rénale légère, modérée et sévère par rapport à des volontaires sains. La $T_{1/2}$ d'élimination du naloxone-3-glucuronide ne présentait en moyenne aucune modification significative entre les sujets en insuffisance rénale et les sujets sains.

Mésusage
Afin de ne pas entraver le mécanisme de libération prolongée des comprimés, Targinact doit être avalés en entier et ne peut pas être cassé, écrasé ou mâché, car cela induirait une libération rapide des substances actives. En outre, la naloxone présente une vitesse d'élimination plus lente lorsqu'elle est administrée par voie intranasale. Ces deux propriétés signifient qu'en cas de mésusage, Targinact n'aura pas l'effet souhaité. Chez les rats dépendants à l'oxycodone, l'administration intraveineuse de chlorhydrate d'oxycodone / chlorhydrate de naloxone selon un rapport de 2:1 a entraîné des symptômes de sevrage.

5.3 Données de sécurité préclinique

Il n'existe aucune donnée émanant d'études évaluant la toxicité sur la reproduction de l'association d'oxycodone et de naloxone. Des études effectuées avec chacune de ces substances individuelles ont montré que l'oxycodone n'avait aucun effet sur la fertilité ou sur le développement embryonnaire précoce chez les rats mâles et femelles à des doses allant jusqu'à 8 mg/kg de poids corporel, et n'induisait aucune malformation chez les rats à des doses allant jusqu'à 8 mg/kg et chez les lapins à des doses allant jusqu'à 125 mg/kg de poids corporel. Cependant, chez le lapin, lors de l'évaluation statistique des fœtus individuels, une augmentation des variations de développement corrélée à la dose a été observée (augmentation de l'incidence de 27 vertèbres présacrées et d'une paire de côtes supplémentaire). Lorsque ces paramètres ont été évalués de manière statistique par nichée, seule l'incidence des 27 vertèbres présacrées était augmentée et uniquement dans le groupe recevant 125 mg/kg, à savoir une dose provoquant des effets pharmacotoxiques sévères chez les animaux gestants. Au cours d'une étude sur le développement pré- et post-natal chez le rat, les poids corporels de la F1 étaient plus faibles à la dose de 6 mg/kg par rapport aux poids corporels du groupe témoin à des doses induisant une perte de poids et une diminution de la prise alimentaire de la mère (NOAEL 2 mg/kg de poids corporel). Aucun effet sur les paramètres de développement physique, sensoriel et des réflexes n'a été observé ; aucun effet n'a été observé non plus sur les indices comportementaux et reproducteurs. Les études standards évaluant la toxicité sur la reproduction après administration orale de naloxone montrent que la naloxone n'est ni tératogène, ni toxique pour l'embryon ou le fœtus à des doses orales élevées et que le développement péri- et post natal n'est pas altéré. En cas de doses très élevées (800 mg/kg/jour), la naloxone a entraîné une mortalité accrue chez les nouveau-nés au cours de la période post-partum précoce à des doses responsables d'une toxicité significative chez les rates mères (p. ex perte de poids, convulsions). Cependant, aucun effet sur le développement ou le comportement n'a été observé chez les survivants de ces portées.

Aucune étude à long terme évaluant la carcinogénicité de l'association oxycodone/naloxone n'a été réalisée. La cancérogénicité a été évaluée dans une étude de gavage oral d'une durée de 2 ans menée chez des rats Sprague-Dawley. L'oxycodone n'a pas augmenté l'incidence de tumeurs chez les rats mâles et femelles à des doses allant jusqu'à 6 mg/kg/jour. Les doses ont été limitées par des effets pharmacologiques de l'oxycodone liés aux opioïdes.
Concernant la naloxone, une étude de 24 mois sur la carcinogénicité orale a été réalisée chez des rats à des doses allant jusqu'à 100 mg/kg/jour et une étude de carcinogénicité de 6 mois a été réalisée chez les souris Tg-rasH2 à des doses allant jusqu'à 200 mg/kg/jour. Les résultats des deux études indiquent que la naloxone n'était pas carcinogène dans ces conditions.

L'oxycodone et la naloxone, évaluées séparément, montrent un potentiel clastogène au cours des essais réalisés *in vitro*. Cependant, aucun effet similaire n'a été observé en conditions *in vivo*, même à doses toxiques. Les résultats montrent que le risque mutagène de Targinact utilisé à concentrations thérapeutiques peut être exclu avec une certitude suffisante chez l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Targinact 5 mg/2,5 mg
Noyau du comprimé
Ethylcellulose
Alcool stéarylique
Lactose monohydraté
Talc
Stéarate de magnésium
Hydroxypropylcellulose

Enrobage du comprimé
Alcool de polyvinyle, partiellement hydrolysé
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol 3350
Talc
Brilliant Blue FCF aluminium lake (E133)

Targinact 10 mg/5 mg
Noyau du comprimé
Ethylcellulose
Alcool stéarylique
Lactose monohydraté
Talc
Stéarate de magnésium
Povidone K30

Enrobage du comprimé
Alcool de polyvinyle, partiellement hydrolysé
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol 3350
Talc

Targinact 20 mg/10 mg
Noyau du comprimé
Ethylcellulose
Alcool stéarylique
Lactose monohydraté
Talc
Stéarate de magnésium
Povidone K30

Enrobage du comprimé
Alcool de polyvinyle, partiellement hydrolysé
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol 3350
Talc
Oxyde de fer rouge (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Plaquette : 3 ans
Flacons : 2 ans : durée de vie après la première ouverture : 6 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Targinact 5 mg/2,5 mg
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette thermoformée operculée en PVC/aluminium

5 mg/2,5 mg; 10 mg/5 mg; 20 mg/10 mg
Emballages : 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98 or 100 comprimés
Emballage hospitalier : 100 (10 x 10) comprimés

Flacons (HDPE) avec fermeture de sécurité enfant
Emballage : 100 comprimés

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Mundipharma BV
De Kleetlaan 4
1831 Diegem

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Belgique
Targinact 5 mg/2,5 mg : BE341914 – BE434305
Targinact 10 mg/5 mg : BE330626 – BE434271
Targinact 20 mg/10 mg : BE330635 – BE434287

Luxembourg
Targinact 10 mg/5 mg : 2009030016

- 0509311 : 10 comprimés
- 0509325 : 14 comprimés
- 0509339 : 20 comprimés
- 0509342 : 28 comprimés

- 0509356 : 30 comprimés
- 0509373 : 50 comprimés
- 0509387 : 56 comprimés
- 0509391 : 60 comprimés
- 0509406 : 98 comprimés
- 0509423 : 100 comprimés
- 0509437 : 10*10 comprimés
- 3904748 : 1 comprimé

Targinact 20 mg/10 mg : 2009030017

- 0509441 : 10 comprimés
- 0509454 : 14 comprimés
- 0509468 : 20 comprimés
- 0509471 : 28 comprimés
- 0509485 : 30 comprimés
- 0509499 : 50 comprimés
- 0509504 : 56 comprimés
- 0509518 : 60 comprimés
- 0509521 : 98 comprimés
- 0509535 : 100 comprimés
- 0509549 : 10*10 comprimés
- 3904166 : 1 comprimé

Targinact 5 mg/2,5 mg : 2009110048

- 0533348 : 10 comprimés
- 0533351 : 14 comprimés
- 0533365 : 20 comprimés
- 0533379 : 28 comprimés
- 0533382 : 30 comprimés
- 0533396 : 50 comprimés
- 0533401 : 56 comprimés
- 0533415 : 60 comprimés
- 0533429 : 98 comprimés
- 0533432 : 100 comprimés
- 0533446 : 10*10 comprimés

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 2 juin 2009
Date de dernier renouvellement :

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de révision : 03/2026
Date d'approbation : 06/2026