SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Targinact 5 mg/2,5 mg, tabletten met verlengde afgifte
Targinact 10 mg/5 mg, tabletten met verlengde afgifte
Targinact 20 mg/10 mg, tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

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

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

Targinact 5 mg/2,5 mg
Hulpstof(fen) met bekend effect: Iedere tablet met verlengde afgifte bevat 71,8 mg lactosemonohydraat.

Targinact 10 mg/5 mg
Hulpstof(fen) met bekend effect: Iedere tablet met verlengde afgifte bevat 64,3 mg lactosemonohydraat.

Targinact 20 mg/10 mg
Hulpstof(fen) met bekend effect: Iedere tablet met verlengde afgifte bevat 54,5 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten met verlengde afgifte

Targinact 5 mg/2,5 mg
Blauwe, langwerpige tabletten, met een nominale lengte van 9,5 mm en met een filmomhulling, met 'OXN' aan de ene zijde gedrukt en '5' aan de andere zijde.

Targinact 10 mg/5 mg
Witte, langwerpige tabletten, met een nominale lengte van 9,5 mm en met een filmomhulling, met 'OXN' aan de ene zijde gedrukt en '10' aan de andere zijde.

Targinact 20 mg/10 mg
Roze, langwerpige tabletten, met een nominale lengte van 9,5 mm en met een filmomhulling, met 'OXN' aan de ene zijde gedrukt en '20' aan de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

Tweedelijns symptomatische behandeling van patiënten met ernstig tot zeer ernstig idiopathisch rustelozebenensyndroom nadat een dopaminerge therapie heeft gefaald.

De opioïde-antagonist naloxon is toegevoegd om opioïde-geïnduceerde constipatie tegen te gaan door het effect van oxycodon op lokale opioïdereceptoren in het darmkanaal te blokkeren.

Targinact is bestemd voor volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Analgesie
De analgetische werkzaamheid van Targinact is equivalent aan formuleringen van oxycodonhydrochloride met verlengde afgifte.

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

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

De beschikbare lagere dosissen maken een individuele aanpassing van de dosis mogelijk en vergemakkelijken dosistitratie bij aanvang van een therapie met opioïden.

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

De maximale dagelijkse dosis van deze tabletten is 160 mg oxycodonhydrochloride en 80 mg naloxonhydrochloride. De maximum dagelijkse dosis is voorbehouden voor patiënten die al eerder behandeld werden met een stabiele dagelijkse dosis en die nood hebben aan een verhoogde dosis. Patiënten met gecompromitteerde nierfunctie en matige leverfunctiestoornis bij wie een dosisverhoging wordt overwogen, dienen nauwkeurig gemonitord te worden. Voor patiënten die hogere doseringen van deze tabletten nodig hebben, dient aanvullend gebruik van oxycodonhydrochloride met verlengde afgifte op dezelfde tijdstippen te worden overwogen, daarbij rekening houdend met de maximale dagelijkse dosering van 400 mg oxycodonhydrochloride met verlengde afgifte. Indien er aanvullend oxycodonhydrochloride gegeven moet worden, kan het voordelige effect van naloxonhydrochloride op de darmfunctie verminderd zijn.

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

Sommige patiënten die deze tabletten met verlengde afgifte innemen volgens een normaal tijdsschema, hebben analgetica met directe afgifte nodig

als noodmedicatie voor doorbraakpijn. Targinact is een formulering met verlengde afgifte en daarom niet bedoeld voor de behandeling van doorbraakpijn. Voor de behandeling van doorbraakpijn dient een enkelvoudige dosis noodmedicatie overeen te komen met ongeveer één zesde van de equivalente dagelijkse dosis oxycodonhydrochloride. De behoefte aan meer dan twee toedieningen van noodmedicatie per dag is meestal een aanwijzing dat de dosis moet worden opgehoogd. Deze aanpassing dient iedere 1-2 dagen in stappen van 5 mg/2,5 mg 2 maal daags of indien nodig 10 mg/ 5mg oxycodonhydrochloride/naloxonhydrochloride te worden gemaakt tot een stabiele dosering is bereikt. De doelstelling is om een, op de patiënt afgestemde, tweemaal daagse dosering te bereiken die adequate pijnstilling geeft, waarbij zo min mogelijk noodmedicatie gebruikt wordt voor zolang als pijnbehandeling nodig is. Er moet rekening worden gehouden met licht verhoogde (dosisafhankelijke) piekplasmaconcentraties wanneer de tablet van 2,5 mg/1,25 mg wordt gebruikt.

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

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

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

Rustelozebenensyndroom (RBS)
Targinact is geïndiceerd voor gebruik bij patiënten die gedurende ten minste 6 maanden lijden aan RBS. Symptomen van RBS moeten dagelijks en overdag aanwezig zijn (≥4 dagen/week). Targinact moet worden gebruikt nadat een eerdere dopaminerge behandeling heeft gefaald. Falen van dopaminerge behandeling wordt gedefinieerd als een ontoereikende aanvankelijke respons, een respons die na verloop van tijd ontoereikend is geworden, het optreden van augmentatie of onaanvaardbare verdraagbaarheid ondanks toereikende doses. Eerdere behandeling met ten minste één dopaminerg geneesmiddel moet doorgaans 4 weken hebben geduurd. Een kortere periode kan aanvaardbaar zijn in geval van onaanvaardbare verdraagbaarheid van een dopaminerge therapie.

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

Behandeling van patiënten met rustelozebenensyndroom met Targinact dient plaats te vinden onder het toezicht van een clinicus met ervaring in de behandeling van rustelozebenensyndroom.
Tenzij anders voorgeschreven, dient Targinact als volgt te worden toegediend:

Volwassenen
De gebruikelijke startdosering is 5 mg/2,5 mg oxycodon hydrochloride / naloxon hydrochloride per 12 uur.

Wekelijkse titratie wordt aanbevolen ingeval hogere doses noodzakelijk zijn. De gemiddelde dagelijkse dosis in de belangrijkste studie was 20 mg/10 mg oxycodon hydrochloride / naloxon hydrochloride. Sommige patiënten kunnen baat vinden bij hogere dagelijkse doses tot maximaal 60 mg/30 mg oxycodon hydrochloride / naloxon hydrochloride.

Targinact wordt bij de vastgelegde dosering tweemaal daags volgens een vast tijdsschema ingenomen. Hoewel een symmetrische toediening (dezelfde dosis 's ochtends en 's avonds) volgens een vast tijdsschema (iedere 12 uur) geschikt is voor de meeste patiënten, kunnen sommige patiënten, afhankelijk van de individuele situatie, baat vinden bij een asymmetrische dosering die aan de individuele patiënt is aangepast. In het algemeen dient de laagste effectieve dosis gekozen te worden.

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

Analgesie/rustelozebenensyndroom
Oudere patiënten
Net zoals geldt voor jongere volwassenen, dient de dosering te worden aangepast aan de intensiteit van de pijn en de gevoeligheid van de individuele patiënt.

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

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

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

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

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

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

Behandeldoelen en stopzetting (analgesie)

Voordat de behandeling met Targinact wordt gestart, dient samen met de patiënt een behandelstrategie, inclusief behandelduur en behandeldoelen, en een plan voor het beëindigen van de behandeling te worden overeengekomen, in overeenstemming met de richtlijnen voor pijnmanagement. Tijdens de behandeling moet er regelmatig contact zijn tussen de arts en de patiënt om de noodzaak van voortzetting van de behandeling te evalueren, stopzetting te overwegen en, indien nodig, de dosering aan te passen. Wanneer een patiënt geen behandeling met oxycodon meer nodig

heeft, kan het raadzaam zijn de dosis geleidelijk af te bouwen om ontwenningsverschijnselen te voorkomen. Bij gebrek aan adequate pijnbestrijding moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van hyperalgesie, tolerantie en progressie van de onderliggende ziekte (zie rubriek 4.4).

Duur van gebruik

Deze tabletten dienen niet langer dan absoluut noodzakelijk te worden toegediend.

Rustelozebenensyndroom
Ten minste om de drie maanden tijdens behandeling met Targinact moeten patiënten klinisch worden geëvalueerd. Behandeling mag alleen worden voortgezet als Targinact doeltreffend wordt beschouwd, en het voordeel opweegt tegen de bijwerkingen en mogelijke schadelijke effecten bij individuele patiënten. Voordat een behandeling van RBS langer dan 1 jaar wordt voortgezet, moet een afbouwschema overwogen worden, waarbij Targinact geleidelijk aan over een periode van ongeveer één week wordt afgebouwd, om na te gaan of verdere behandeling met Targinact aangewezen is.
Wanneer een patiënt niet langer met een opioïde behandeld hoeft te worden, is het aan te raden de behandeling te staken door deze af te bouwen over een periode van ongeveer één week om het risico op een ontwenningsreactie tot een minimum te beperken (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen);
- Ernstige ademhalingsdepressie met hypoxie en/of hypercapnie;
- Ernstige chronisch obstructieve longaandoeningen;
- Cor pulmonale;
- Ernstige astma bronchiale;
- Niet-door-opioïde geïnduceerde paralytische ileus;
- Matige tot ernstige leverfunctiestoornissen.

Bijkomend voor rustelozebenensyndroom:

- Voorgeschiedenis van misbruik van opioïden.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voorzichtigheid is geboden bij het toedienen van deze tabletten aan patiënten met:

- Ernstig verminderde ademhalingsfunctie
- Slaapapneu
- Gelijktijdige toediening van middelen die het CZS onderdrukken (zie hieronder en rubriek 4.5)
- Mono-amino-oxidaseremmers (MAO-remmers, zie hieronder en rubriek 4.5)
- Tolerantie, fysieke afhankelijkheid en ontwenning (zie hieronder)
- Psychische afhankelijkheid [verslaving], misbruikprofiel en geschiedenis van middelen- en / of alcoholmisbruik (zie hieronder)
- Ouderen of minder validen
- Hoofdletsel, intracraniële laesies of verhoogde intracraniële druk, verminderd bewustzijn met onbekende oorzaak
- Epileptische stoornis of aanleg voor convulsies
- Hypotensie
- Hypertensie
- Pancreatitis
- Milde leverfunctiestoornis
- Nierfunctiestoornis
- Opioïde-geïnduceerde paralytische ileus
- Obstructieve en inflammatoire darmziekten
- Myxoedeem
- Hypothyreoïdie
- De ziekte van Addison (bijnierschorsinsufficiëntie)
- Prostaathypertrofie
- Toxische psychose
- Alcoholisme

- Delirium tremens
- Galstenen
- Reeds bestaande cardiovasculaire aandoeningen

Ademhalingsdepressie
Het voornaamste risico van overmatig gebruik van opioïden is ademhalingsdepressie.

Slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen
Opioïden kunnen slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen veroorzaken, waaronder centrale slaapapneu (CSA) en slaapgerelateerde hypoxemie. Het gebruik van opioïden verhoogt het risico op CSA op een dosisafhankelijke manier. Overweeg bij patiënten met CSA om de totale dosering opioïden te verlagen.

Risico bij gelijktijdig gebruik van sedativa zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen:
Gelijktijdig gebruik van opioïden, waaronder oxycodonhydrochloride en sedativa zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen, kan leiden tot sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's moet het gelijktijdig voorschrijven met deze sedativa voorbehouden blijven voor patiënten voor wie geen andere behandelingsopties mogelijk zijn. Als wordt besloten om Targinact gelijktijdig voor te schrijven met sedativa, moet de laagst mogelijke dosis worden gebruikt en moet de duur van de behandeling zo kort mogelijk zijn.

De patiënten moeten zorgvuldig worden opgevolgd voor tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. In dit verband wordt sterk aanbevolen om de patiënten en hun zorgverleners te informeren waakzaam te zijn voor deze symptomen (zie rubriek 4.5).

MAO-remmers
Targinact dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij gelijktijdige toediening van MAO-remmers of korter dan 2 weken na staken van het gebruik van MAO-remmers.

Voorzichtigheid is geboden wanneer patiënten met rustelozebenensyndroom en met bijkomend slaapapneusyndroom worden behandeld met deze tabletten vanwege het bijkomende risico van ademhalingsdepressie. Er zijn geen gegevens over het risico omdat in de klinische studie patiënten met slaapapneusyndroom werden uitgesloten.

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

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

Opiaatgebruiksstoornis (misbruik en afhankelijkheid)
Tolerantie en lichamelijke en/of psychologische afhankelijkheid kunnen optreden bij herhaalde toediening van opioïden zoals oxycodon. Herhaald gebruik van Targinact kan leiden tot opiaatgebruiksstoornis (OUD, *Opioid Use Disorder*). Een hogere dosis en langere duur van de behandeling met opioïden kan het risico op de ontwikkeling van OUD verhogen. Misbruik of opzettelijk gebruik van Targinact kan leiden tot een overdosis en/of overlijden. Het risico op het ontwikkelen van OUD is verhoogd bij patiënten met een persoonlijke of familiegeschiedenis (ouders of broers en zussen) van middelengebruiksstoornis (waaronder alcoholgebruiksstoornis), bij huidige tabaksgebruikers of bij patiënten met een persoonlijke geschiedenis van andere geestelijke gezondheidsstoornissen (bijv. depressie, angst- en persoonlijkheidsstoornissen).

Voordat de behandeling met Targinact wordt gestart en tijdens de behandeling, dienen de behandeldoelen en een stopzettingsplan te worden overeengekomen met de patiënt (zie rubriek 4.2). Voor en tijdens de behandeling dient de patiënt tevens te worden geïnformeerd over de risico's en tekenen van OUD. Patiënten moeten worden geadviseerd om contact met hun arts op te nemen als deze tekenen optreden.

Patiënten dienen gecontroleerd te worden op tekenen van drugszoekend gedrag (bijv. te vroege verzoeken om bijvullingen). Dit omvat de beoordeling van gelijktijdige opioïden en psychoactieve middelen (zoals benzodiazepinen). Voor patiënten met tekenen en symptomen van OUD dient overleg met een verslavingsdeskundige te worden overwogen.

Stopzetting van de behandeling en ontwenningsverschijnselen
Herhaald gebruik van Targinact kan leiden tot lichamelijke afhankelijkheid en ontwenningsverschijnselen kunnen optreden bij abrupte beëindiging van de behandeling. Als behandeling niet langer nodig is, wordt aangeraden de dagelijkse dosis stapsgewijs te verlagen om het optreden van ontwenningsverschijnselen te voorkomen (zie rubriek 4.2).

Targinact is niet geschikt voor de behandeling van ontwenningsverschijnselen.

Er is beperkte klinische ervaring met Targinact bij de langdurige behandeling van RBS gedurende meer dan 1 jaar (zie rubriek 4.2).

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

Patiënten die last hadden van somnolentie en/of een episode van plots in slaap vallen, mogen geen voertuig besturen of machines bedienen. Bovendien kan een vermindering van de dosis of stopzetting van de behandeling worden overwogen. Vanwege mogelijke bijkomende effecten is voorzichtigheid geboden wanneer patiënten andere sedativa innemen in combinatie met Targinact (zie rubriek 4.5 en 4.7).

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

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

Er is geen klinische ervaring bij patiënten met kanker die gepaard gaat met peritoneale carcinomatosa of met sub-occlusief syndroom in een gevorderd stadium van spijsverterings- en bekkenkanker. Daarom wordt het gebruik van deze tabletten in deze populatie niet aangeraden.

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

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

Wanneer deze tabletten parenteraal, intranasaal of oraal misbruikt worden door individuen die verslaafd zijn aan opioïdagonisten, zoals heroïne, morfine of methadon, zullen er duidelijke ontwenningsverschijnselen optreden vanwege de opioïdreceptor-antagonistische eigenschappen van naloxon – of zullen al aanwezige ontwenningsverschijnselen verergeren (zie rubriek 4.9).

Deze tabletten bevatten een duale polymeermatrix die alleen voor orale toediening bedoeld is. Abusievelijke parenterale injectie van de stoffen in de tabletten met verlengde afgifte (vooral talk) kan leiden tot lokale weefselnecrose, pulmonaire granulomen of andere ernstige, mogelijk fatale, bijwerkingen.

De lege matrix van de tabletten met verlengde afgifte kan worden teruggevonden in de ontlasting.

Opioïden zoals oxycodon kunnen de hypothalame-hypofysaire-adrenale of gonadale assen beïnvloeden. Sommige veranderingen die kunnen worden waargenomen, zijn een verhoging van het serumprolactine en verlagingen van de plasmacortisol en -testosteron. Deze hormonale veranderingen kunnen klinische symptomen teweegbrengen.

Bij patiënten die langdurig met opioïden worden behandeld, kan de overschakeling naar Targinact in eerste instantie ontwenningsverschijnselen of diarree veroorzaken.

Hyperalgesie die niet reageert op een verdere dosisverhoging van oxycodon kan voorkomen, in het bijzonder bij hoge dosissen. Een dosisverlaging van oxycodon of veranderen van opiaat kan nodig zijn.

Lever- en galaandoeningen
Oxycodon kan disfunctie en spasme van de sfincter van Oddi veroorzaken, waardoor het risico op symptomen van de galwegen en pancreatitis toeneemt. Daarom dient oxycodon/naloxon met voorzichtigheid te worden toegediend bij patiënten met pancreatitis en aandoeningen van de galwegen.

Het gebruik van Targinact kan bij dopingcontrole tot positieve resultaten leiden. Het gebruik van Targinact als dopingmiddel kan een gezondheidsrisico vormen.

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik van opioïden met sedativa zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen verhoogt het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden door versterking van het CZS-onderdrukkend effect. De dosis en duur van gelijktijdig gebruik moet worden beperkt (zie rubriek 4.4).
Geneesmiddelen die het CZS onderdrukken omvatten, maar zijn niet beperkt tot: andere opioïden, gabapentinoiden zoals pregabaline, anxiolytica, hypnotica en sedativa (waaronder benzodiazepinen), antidepressiva, antipsychotica, antihistaminica en anti-emetica.

Gelijktijdige toediening van oxycodon met anticholinergica of geneesmiddelen met anticholinerge werking (bijv. tricyclische antidepressiva, antihistaminica, antipsychotica, spierverslappers, geneesmiddelen tegen Parkinson) kan leiden tot verhoogde anticholinerge bijwerkingen.

Targinact dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij gelijktijdige toediening van MAO-remmers of korter dan 2 weken na staken van het gebruik van MAO-remmers.

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

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

Klinisch relevante veranderingen in de ‘International Normalized Ratio’ (INR of Quick-waarde) in beide richtingen zijn waargenomen bij patiënten die tegelijkertijd met oxycodon en coumarinederivaten werden behandeld.

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

CYP3A4-remmers, zoals macrolide antibiotica (bijv. claritromycine, erytromycine, telitromycine), schimmeldodende middelen van het azool-type (bijv. ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol), proteaseremmers (bijv. ritonavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir), cimetidine en grapefruitsap kunnen de klaring van oxycodon verminderen, wat kan leiden tot verhoogde oxycodon-plasmaconcentraties. Een verlaging van de dosering van deze tabletten en aansluitend een hertitratie kunnen noodzakelijk zijn.

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

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

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

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

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

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

Borstvoeding
Oxycodon wordt uitgescheiden in de moedermelk. Er is een melk-plasmaconcentratieratio van 3,4:1 gemeten. Het is daarom mogelijk dat het zogende kind effecten ondervindt van oxycodon. Het is niet bekend of naloxon in de moedermelk wordt uitgescheiden. Na gebruik van deze tabletten zijn de systemische spiegels van naloxon echter erg laag (zie rubriek 5.2).

Risico voor het zogende kind kan niet worden uitgesloten, vooral wanneer meerdere doseringen van deze tabletten door de borstvoeding gevende moeder worden ingenomen.

Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met Targinact.

Vruchtbaarheid
Er zijn geen gegevens over het effect van oxycodon en naloxon op de vruchtbaarheid bij de mens beschikbaar. Bij ratten was er geen effect op paring of vruchtbaarheid bij behandeling met Targinact (zie rubriek 5.3).

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

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

Patiënten die worden behandeld met Targinact en die somnolentie vertonen en/of episodes van plots in slaap vallen, moeten worden geïnformeerd dat ze geen voertuig mogen besturen of activiteiten ondernemen (bijvoorbeeld machines bedienen) waarbij zij of anderen het risico kunnen lopen op ernstig letsel of overlijden door een verminderde alertheid totdat dergelijke terugkerende episodes en somnolentie verdwenen zijn (zie ook rubriek 4.4 en 4.5).

4.8 Bijwerkingen

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

Zeer vaak (≥1/10)
Vaak (≥1/100, <1/10)
Soms (≥1/1.000, <1/100)
Zelden (≥1/10.000, <1/1.000)
Zeer zelden (<1/10.000)
Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Bijwerkingen bij de behandeling van pijn

Immuunsysteemaandoeningen
Soms: overgevoeligheid

Voedings- en stofwisselingsstoornissen
Vaak: verminderde eetlust tot verlies van eetlust

Psychische stoornissen
Vaak: slapeloosheid
Soms: rusteloosheid, abnormale gedachten, angst, verwardheid, depressie, verminderde libido, nerveusheid
Zelden: geneesmiddel-afhankelijkheid (zie rubriek 4.4)
Niet bekend: euforie, hallucinaties, nachtmerries, agressie

Zenuwstelselaandoeningen
Vaak: duizeligheid, hoofdpijn, sufheid
Soms: convulsies (met name bij epileptische aandoeningen of met een predispositie tot convulsies), concentratiestoornissen, dysgeusie, spraakstoornis, syncope, tremor, lethargie
Niet bekend: paraesthesie, sedatie

Oogaandoeningen
Soms: visus stoornissen

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen
Vaak: vertigo

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

Bloedvataandoeningen
Vaak: opvlieging
Soms: bloeddruk verlaagd, bloeddruk verhoogd

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen
Soms: dyspnoe, rhinorrhoe, hoesten
Zelden: geeuwen
Niet bekend: ademhalingsdepressie, centraal slaap apneu syndroom

Maagdarmstelselaandoeningen
Vaak: abdominale pijn, constipatie, diarree, droge mond, dyspepsie, braken, misselijkheid, flatulentie
Soms: opgezwollen buik
Zelden: afwijkingen aan de tanden
Niet bekend: eructatie

Lever- en galaandoeningen
Soms: verhoging leverenzymen, galkoliek

Huid- en onderhuidaandoeningen
Vaak: jeuk, huidreacties, zweten

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen
Soms: spierspasmen, spiertrekkingen, myalgie

Nier- en urinewegaandoeningen
Soms: toegenomen behoefte tot urineren
Niet bekend: urineretentie

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen
Niet bekend: erectiele disfunctie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen
Vaak: asthenie, vermoeidheid
Soms: ontwenningsverschijnselen, pijn op de borst, rillingen, malaise, pijn, oedeem perifeer, dorst

Onderzoeken
Soms: gewicht gedaald
Zelden: gewicht toegenomen

Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties
Soms: verwonding door ongelukken

<u>Aanvullend zijn voor de werkzame stof oxycodonhydrochloride de volgende bijwerkingen bekend:</u>
Voortkomend uit de farmacologische eigenschappen kan oxycodonhydrochloride ademhalingsdepressie, miosis, bronchiale spasmen en spasmen van glad spierweefsel alsook onderdrukking van de hoestreflex veroorzaken.

Infecties en parasitaire aandoeningen
Zelden: herpes simplex

Immuunsysteemaandoeningen
Niet bekend: anafylactische reactie

Voedings- en stofwisselingsstoornissen
Soms: dehydratie
Zelden: toegenomen eetlust

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

Zenuwstelselaandoeningen:

Soms: verminderde concentratie, migraine, hypertonie, onwillekeurige spiercontracties, hypoaesthesia, coördinatiestoornissen
Niet bekend: hyperalgesie

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:
Soms: verminderd gehoor

Bloedvataandoeningen:
Soms: vaatverwijding

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:
Soms: verandering van stem

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

Lever- en galaandoeningen:
Niet bekend: cholestasis, sfincter van Oddi-dysfunctie

Huidaandoeningen:
Soms: droge huid
Zelden: urticaria

Nier- en urinewegaandoeningen:
Vaak: dysurie

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:
Soms: hypogonadisme
Niet bekend: amenorrhoea

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:
Soms: oedeem, tolerantie
Niet bekend: neonataal onthoudingssyndroom

Bijwerkingen bij de behandeling van rustelozebenensyndroom
De lijst hieronder geeft de bijwerkingen die zijn waargenomen met Targinact in een 12 weken durende, gerandomiseerde, placebogecontroleerde klinische studie, waarbij in totaal 150 patiënten Targinact kregen en 154 patiënten placebo en waarbij dagelijkse doseringen tussen 10 mg/5 mg en 80 mg/40 mg oxycodon hydrochloride / naloxon hydrochloride lagen. Bijwerkingen die verband hielden met deze tabletten bij pijn en die niet werden waargenomen in de studiepopulatie met RBS werden toegevoegd met de frequentie ‘niet bekend’.

Immuunsysteemaandoeningen
Niet bekend: overgevoeligheid

Voedings- en stofwisselingsstoornissen
Vaak: verminderde eetlust tot verlies van eetlust

Psychische stoornissen
Vaak: slapeloosheid, depressie
Soms: verminderd libido, slaapaanvallen
Niet bekend: abnormaal denken, angst, verwardheid, nerveusheid, rusteloosheid, euforische stemming, hallucinatie, nachtmerries, geneesmiddelafhankelijkheid, agressie

Zenuwstelselaandoeningen
Zeer vaak: hoofdpijn, somnolentie
Vaak: duizeligheid, aandachtsstoornis, tremor, paresthesie
Soms: dysgeusie
Niet bekend: convulsies (met name bij personen met epileptische stoornis of predispositie op convulsies), sedatie, spraakstoornis, syncope, lethargie

Oogaandoeningen
Vaak: visus stoornissen

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen
Vaak: vertigo

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

Bloedvataandoeningen
Vaak: opvlieging, bloeddruk verlaagd, bloeddruk verhoogd

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen
Soms: dyspneu
Niet bekend: hoesten, rhinorrhoe, ademhalingsdepressie, geeuwen

Maagdarmstelselaandoeningen
Zeer vaak: constipatie, misselijkheid
Vaak: abdominale pijn, droge mond, braken
Soms: flatulentie
Niet bekend: opgezwollen buik, diarree, dyspepsie, eructatie, afwijkingen aan de tanden

Lever- en galaandoeningen
Vaak: verhoging leverenzymen (alanineaminotransferase verhoogd, gamma-glutamyltransferase verhoogd)
Niet bekend: galkoliek

Huid- en onderhuidaandoeningen
Zeer vaak: hyperhidrose
Vaak: pruritus, huidreacties

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen
Niet bekend: spierspasmen, spiertrekkingen, myalgie

Nier- en urinewegaandoeningen
Niet bekend: toegenomen behoefte tot urineren, urineretentie

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen
Soms: erectiele disfunctie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen
Zeer vaak: vermoeidheid
Vaak: pijn op de borst, rillingen, dorst, pijn
Soms: ontwenningsverschijnselen, oedeem perifeer
Niet bekend: malaise, asthenie

Onderzoeken
Niet bekend: gewicht gedaald, gewicht toegenomen

Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties
Soms: verwonding door ongelukken

Drugsafhankelijkheid
Herhaald gebruik van Targinact kan leiden tot drugsafhankelijkheid, zelfs bij therapeutische doses. Het risico op drugsafhankelijkheid kan variëren afhankelijk van de individuele risicofactoren van de patiënt, dosering en duur van de behandeling met opioïden (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Symptomen van intoxicatie
Afhankelijk van de voorgeschiedenis van de patiënt kan een overdosis Targinact zich manifesteren in de vorm van symptomen die veroorzaakt worden door oxycodon (opioïdereceptor-agonist) of door naloxon (opioïdereceptor-antagonist).

Symptomen van oxycodon-overdosering zijn miosis, ademhalingsdepressie, sufheid verergerend tot stupor, hypotonie, bradycardie alsook hypotensie. Coma, non-cardiogeen pulmonair oedeem en circulatoir falen kunnen voorkomen in meer ernstige gevallen en kunnen fataal aflopen. Toxische leuko-encefalopathie is waargenomen bij een overdosis oxycodon.

Symptomen van een naloxon-overdosering alleen zijn onwaarschijnlijk.

Behandeling van intoxicatie
Ontwenningsverschijnselen veroorzaakt door een overdosering naloxon dienen symptomatisch te worden behandeld onder strikte supervisie.

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

Het leegpompen van de maag dient te worden overwogen.

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Analgetica; Opioïden; Natuurlijke opiumalkaloïden
ATC code: N02AA55

Werkingsmechanisme
Oxycodon en naloxon hebben affiniteit voor de kappa-, mu- en delta-opiaatreceptoren in de hersenen, het ruggenmerg en de perifere organen (bijv. de darmen). Oxycodon gedraagt zich als een opioïdereceptor-agonist op deze receptoren en bindt aan de endogene opioïdereceptoren in het centraal zenuwstelsel. In tegenstelling hiermee, is naloxon een volledige antagonist voor alle typen opioïdereceptoren.

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid
Voor effecten van opioïden op het endocriene systeem, zie rubriek 4.4.
Preklinische studies tonen verschillende effecten aan van natuurlijke opioïden op onderdelen van het immuunsysteem. De klinische significantie van deze bevindingen is niet bekend. Het is niet bekend of oxycodon, een semisynthetisch opioïde, met natuurlijke opioïden vergelijkbare effecten heeft op het immuunsysteem.

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

Rustelozebenensyndroom
In een 12 weken durende, dubbelblinde studie naar de werkzaamheid werden 150 patiënten met ernstig tot zeer ernstig idiopathisch rustelozebenensyndroom willekeurig behandeld met oxycodon hydrochloride / naloxon hydrochloride. Ernstig syndroom wordt gedefinieerd met een IRLS-score tussen 21 en 30, en zeer ernstig met een score tussen 31 en 40. Patiënten vertoonden tijdens de gehele behandelingsperiode een klinisch relevante en een statistisch significante verbetering voor de gemiddelde IRLS-score in vergelijking met placebo, met een daling van de gemiddelde IRLS-score van 5,9 punten in vergelijking met placebo in week 12 (in de veronderstelling van een effect dat vergelijkbaar is met patiënten met placebo voor patiënten die de studie stopzetten met een zeer conservatieve benadering). De eerste werkzaamheid werd al vanaf week 1 van behandeling waargenomen. Vergelijkbare resultaten werden aangetoond voor de verbetering van ernst van RBS-symptoom (zoals gemeten met de beoordelingsschaal RLS-6), van levenskwaliteit (zoals gemeten aan de hand van een vragenlijst QoL-RLS), van slaapkwaliteit (gemeten aan de hand van de MOS-slaapschaal) en het aantal patiënten met een remitterende IRLS-score. Voor geen enkele persoon werd een geval van augmentatie bevestigd tijdens de studie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

Distributie
Na absorptie wordt oxycodon verdeeld over het gehele lichaam. Ongeveer 45% is gebonden aan plasma-eiwitten. Oxycodon passeert de placenta en kan worden waargenomen in moedermelk.

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

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

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

Distributie

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

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

Oxycodonhydrochloride / naloxonhydrochloride combinatie (Targinact)
Farmacokinetische/farmacodynamische relaties
De farmacokinetische eigenschappen van oxycodon in Targinact zijn gelijk aan die van oxycodonhydrochloride tabletten met verlengde afgifte die gelijktijdig worden toegediend met naloxonhydrochloride tabletten met verlengde afgifte.

Alle doseringssterkten van Targinact zijn uitwisselbaar.

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

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

In vitro geneesmiddelmetabolismestudies hebben aangegeven dat klinisch relevante interacties met Targinact onwaarschijnlijk zijn.

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

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

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

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

Naloxon
De AUC_t van naloxon nam, vergeleken met gezonde vrijwilligers, gemiddeld met respectievelijk 411% (90% BI: 152, 1112), 11518% (90% BI: 4259, 31149) en 10666% (90% BI: 3944, 28847) toe bij milde, matige en ernstige leverfunctiestoornissen. De C_{max} van naloxon nam, vergeleken met gezonde vrijwilligers, gemiddeld met respectievelijk 193% (90% BI: 115, 324), 5292% (90% BI: 3148, 8896) en 5252% (90% BI: 3124, 8830) toe bij milde, matige en ernstige leverfunctiestoornissen. De $T_{1/2Z}$ en daarmee samenhangende AUC_{INF} van naloxon kon niet berekend worden vanwege onvoldoende gegevens. De biologische beschikbaarheid van naloxon is daarom gebaseerd op AUC_t-waarden.

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

Patiënten met nierfunctiestoornissen
Oxycodon
De AUC_{INF} van oxycodon nam, vergeleken met gezonde vrijwilligers, gemiddeld met respectievelijk 153% (90% BI: 130, 182), 166% (90% BI: 140, 196) en 224% (90% BI: 190, 266) toe bij milde, matige en ernstige nierfunctiestoornissen. De C_{max} van oxycodon nam, vergeleken met gezonde vrijwilligers, gemiddeld met respectievelijk 110% (90% BI: 94, 129), 135% (90% BI: 115, 159) en 167% (90% BI: 142, 196) toe bij milde, matige en ernstige nierfunctiestoornissen. De $T_{1/2Z}$ van oxycodon nam, vergeleken met gezonde vrijwilligers, gemiddeld met respectievelijk 149%, 123% en 142% toe bij milde, matige en ernstige nierfunctiestoornissen.

Naloxon
De AUC_t van naloxon nam, vergeleken met gezonde vrijwilligers, gemiddeld met respectievelijk 2850% (90% BI: 369, 22.042), 3910% (90% BI: 506, 30.243) en 7612% (90% BI: 984, 58871) toe bij milde, matige en ernstige nierfunctiestoornissen. De C_{max} van naloxon nam, vergeleken met gezonde vrijwilligers, gemiddeld met respectievelijk 1076% (90% BI: 154, 7502), 858% (90% BI: 123, 5981) en 1675% (90% BI: 240, 11.676) toe bij milde, matige en ernstige nierfunctiestoornissen. De $T_{1/2Z}$ en daarmee samenhangende AUC_{INF} van naloxon kon niet berekend worden vanwege onvoldoende gegevens. De biologische beschikbaarheid van naloxon is daarom gebaseerd op AUC_t waarden. De ratio's zijn mogelijk beïnvloed door het feit dat het niet mogelijk is om de naloxon-plasmaprofielen volledig in kaart te brengen bij gezonde vrijwilligers.

Naloxon-3-glucuronide
De AUC_{INF} van naloxon-3-glucuronide nam, vergeleken met gezonde vrijwilligers, gemiddeld met respectievelijk 220% (90% BI: 148, 327), 370% (90% BI: 249, 550) en 525% (90% BI: 354, 781) toe bij milde, matige en ernstige nierfunctiestoornissen. De C_{max} van naloxon-3-glucuronide nam, vergeleken met gezonde vrijwilligers, gemiddeld met respectievelijk 148% (90% BI: 110, 197), 202% (90% BI: 151, 271) en 239% (90% BI: 179, 320) toe bij milde, matige en ernstige nierfunctiestoornissen. Voor de $T_{1/2Z}$ van naloxon-3-glucuronide was er gemiddeld geen

significant verschil tussen patiënten met nierfunctiestoornissen en gezonde personen.

Misbruik
Om het mechanisme van verlengde afgifte van de tabletten niet te beschadigen, mag Targinact niet gebroken of vermalen worden en mag er niet op worden gekauwd. Dit leidt tot snelle afgifte van de werkzame stoffen. Verder heeft naloxon een langzamere eliminatiesnelheid wanneer het intranasaal wordt toegediend. Deze beide eigenschappen betekenen dat misbruik van Targinact niet het beoogde effect zal hebben. Bij oxycodon-afhankelijke ratten leidde de intraveneuze toediening van oxycodonhydrochloride / naloxonhydrochloride in een verhouding van 2:1 tot ontwenningsverschijnselen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen gegevens afkomstig van onderzoek naar reproductietoxiciteit met de combinatie van oxycodon en naloxon. Studies met de afzonderlijke stoffen toonden aan dat oxycodon geen effect had op de vruchtbaarheid en de vroege embryogene ontwikkeling bij mannelijke en vrouwelijke ratten aan doseringen tot 8 mg/kg lichaamsgewicht en induceerde geen misvormingen bij ratten aan doseringen tot 8 mg/kg en bij konijnen aan doseringen tot 125 mg/kg lichaamsgewicht. Bij konijnen werd echter bij de statistische evaluatie van individuele foetussen een dosis-gerelateerde toename van ontwikkelingsvariaties waargenomen (toegenomen incidenties van 27 presacrale wervels, extra paar ribben). Wanneer deze parameters statistisch werden geëvalueerd per nest was alleen de incidentie van 27 presacrale wervels toegenomen en dan alleen in de 125 mg/kg groep, een dosisniveau dat ernstige farmacotoxische effecten bij zwangere dieren veroorzaakte. Bij een studie naar pre- en postnatale ontwikkeling van ratten, waren F1-lichaamsgewichten lager bij 6 mg/kg/dag dan bij lichaamsgewichten van de controlegroep bij doseringen die het maternale gewicht en voedselinname verminderden (NOAEL 2 mg/kg lichaamsgewicht). Er waren geen effecten op lichamelijke, reflexologische en sensorische ontwikkelingsparameters noch op het gebied van gedrag en reproductie. De standaardonderzoeken naar reproductietoxiciteit met orale naloxon tonen aan dat naloxon bij hoge orale doseringen niet teratogeen en/of embryo- of foetotoxisch is en dat de peri- en postnatale ontwikkeling niet beïnvloed wordt. Bij zeer hoge doseringen (800 mg/kg/dag) veroorzaakte naloxon een hoog sterftecijfer bij pups in de vroege post-partumfase bij doseringen die significante toxiciteit bij maternale ratten veroorzaakte (bijv. gewichtsverlies, convulsies). Bij overlevende pups werd echter geen effect op de ontwikkeling of het gedrag waargenomen.

Onderzoek naar carcinogeniteit op lange termijn met de combinatie oxycodon/naloxon is niet uitgevoerd. De carcinogeniciteit is geëvalueerd in een 2-jarige studie naar orale sondevoeding bij Sprague-Dawley-ratten. Oxycodon verhoogde de incidentie van tumoren bij mannelijke en vrouwelijke ratten niet bij doseringen tot 6 mg/kg/dag. De doses werden beperkt door opioïdegerelateerde farmacologische effecten van oxycodon.
Voor naloxon is een 24 maanden durende orale carcinogeniteitsstudie uitgevoerd bij ratten met doseringen tot 100 mg/kg/dag en een 6 maanden durende carcinogeniciteitsstudie is uitgevoerd bij Tg-rasH2 muizen met doseringen tot 200 mg/kg/dag. De resultaten van deze twee studies geven aan dat naloxon niet carcinogeen was onder deze omstandigheden.

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Targinact 5 mg/2,5 mg
Tabletkern
Ethylcellulose
Stearylalcohol
Lactosemonohydraat
Talk
Magnesiumstearaat
Hydroxylpropylcellulose

Tabletomhulsel
Polyvinylalcohol, gedeeltelijk gehydrolyseerd
Titaandioxide (E171)
Macrogol 3350
Talk
Brilliant Blauw FCF-aluminiumlak (E133)

Targinact 10 mg/5 mg
Tabletkern
Ethylcellulose
Stearylalcohol
Lactose monohydraat
Talk
Magnesium stearaat
Povidon K30

Tabletomhulsel
Polyvinylalcohol, gedeeltelijk gehydrolyseerd
Titaniumdioxide (E171)
Macrogol 3350
Talk

Targinact 20 mg/10 mg
Tabletkern
Ethylcellulose
Stearylalcohol
Lactose monohydraat
Talk
Magnesium stearaat
Povidon K30

Tabletomhulsel
Polyvinylalcohol, gedeeltelijk gehydrolyseerd
Titaniumdioxide (E171)
Macrogol 3350
Talk
IJzeroxide rood (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Blisterverpakkingen: 3 jaar
Flacons: 2 jaar. Houdbaarheid na eerste opening: 6 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Targinact 5 mg/2,5 mg
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC / aluminium folie blisterverpakkingen

5 mg/2,5 mg; 10 mg/5 mg; 20 mg/10 mg
Verpakkingen: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, of 100 tabletten
Ziekenhuisverpakkingen: 100 (10x10) tabletten

HDPE flacons met een kindveilige PP sluiting
Verpakking: 100 tabletten

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

Mundipharma BV
De Kleetlaan 4
1831 Diegem

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

Luxemburg
Targinact 10 mg/5 mg: 2009030016

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

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

Targinact 20 mg/10 mg: 2009030017

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

Targinact 5 mg/2,5 mg: 2009110048

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

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 2 juni 2009
Datum van laatste hernieuwing:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Herzieningsdatum: 03/2026
Goedkeuringsdatum: 06/2026