

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Targin® 60 mg/30 mg Retardtabletten
 Targin® 80 mg/40 mg Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Targin 60 mg/30 mg Retardtabletten

Jede Retardtablette enthält 60 mg Oxycodonhydrochlorid (entsprechend 54 mg Oxycodon) und 30 mg Naloxonhydrochlorid (als 32,7 mg Naloxonhydrochlorid-Dihydrat, entsprechend 27 mg Naloxon).

Targin 80 mg/40 mg Retardtabletten

Jede Retardtablette enthält 80 mg Oxycodonhydrochlorid (entsprechend 72 mg Oxycodon) und 40 mg Naloxonhydrochlorid (als 43,6 mg Naloxonhydrochlorid-Dihydrat, entsprechend 36 mg Naloxon).

Targin 60 mg/30 mg Retardtabletten

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
 Jede Retardtablette enthält 77,1 mg Lactose-Monohydrat.

Targin 80 mg/40 mg Retardtabletten

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
 Jede Retardtablette enthält 45,2 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

Targin 60 mg/30 mg Retardtabletten

Rote, kapselförmige, 14 mm lange, mit einem Film überzogene Tabletten mit der Prägung "OXN" auf der einen Seite und "60" auf der anderen Seite.

Targin 80 mg/40 mg Retardtabletten

Braune, kapselförmige, 14 mm lange, mit einem Film überzogene Tabletten mit der Prägung "OXN" auf der einen Seite und "80" auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Starke Schmerzen, die nur mit Opioid-Analgetika ausreichend behandelt werden können.

Der Opioidantagonist Naloxon ist in Targin enthalten, um einer Opioid-induzierten Obstipation entgegenzuwirken, indem er die Wirkung des Oxycodons an den Opioidrezeptoren lokal im Darm blockiert.

Targin wird angewendet bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die analgetische Wirksamkeit von Targin entspricht der von Oxycodonhydrochlorid in retardierter Form.

Die Dosierung soll an die Schmerzintensität und an die individuelle Empfindlichkeit des Patienten angepasst werden.

Es gelten folgende allgemeine Dosierungsempfehlungen:

Erwachsene

Die Anfangsdosis für nicht-opioidgewöhnte Patienten beträgt im Allgemeinen 10 mg/5 mg Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid alle 12 Stunden.

Es sind niedrigere Wirkstärken verfügbar, um die Dosistitration bei der Einleitung der Opioidtherapie zu ermöglichen und für die individuelle Dosisanpassung.

Patienten, die bereits Opiode erhalten haben, können unter Berücksichtigung des vorherigen Opioidbedarfs die Therapie in einer höheren Dosis beginnen.

Die tägliche Maximaldosis beträgt 160 mg Oxycodonhydrochlorid und 80 mg Naloxonhydrochlorid. Diese Tageshöchstosis wird nur für Patienten empfohlen, die zuvor bereits eine Dauertherapie erhalten haben und nun eine höhere Dosis benötigen. Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und Patienten mit geringfügig beeinträchtigter Leberfunktion geboten, wenn eine erhöhte Dosis in Erwägung gezogen wird. Für Patienten, die höhere Dosierungen benötigen, sollte im gleichen Zeitschema die zusätzliche Gabe von retardiertem Oxycodonhydrochlorid erwogen werden, wobei die Tagesmaximaldosis von 400 mg retardiertem Oxycodonhydrochlorid zu berücksichtigen ist. Im Fall zusätzlicher Gabe von Oxycodonhydrochlorid kann der günstige Einfluss von Naloxon auf die Darmtätigkeit beeinträchtigt werden.

Nach Absetzen der Therapie mit Targin mit anschließendem Wechsel auf ein anderes Opioid ist mit einer Verschlechterung der Darmfunktion zu rechnen.

Einige Patienten, die Targin nach einem festen Zeitschema einnehmen, benötigen schnell freisetzende Analgetika als Bedarfsmedikation zur Therapie von Durchbruchschmerzen. Targin ist eine retardierte Formulierung und daher für die Behandlung von Durchbruchschmerzen nicht vorgesehen. Für die Behandlung von Durchbruchschmerzen sollte die Einzeldosis der Bedarfsmedikation ungefähr 1/6 der entsprechenden Tagesdosis von Oxycodonhydrochlorid betragen. Wird eine Bedarfsmedikation häufiger als zweimal pro Tag benötigt, ist dies üblicherweise ein Anzeichen dafür, dass eine Dosiserhöhung erforderlich ist. Diese Anpassung sollte alle 1–2 Tage in Dosisritten von zweimal täglich 5 mg/2,5 mg oder wenn nötig 2,5 mg/1,25 mg oder 10 mg/5 mg Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid bis zum Erreichen einer stabilen Dosis erfolgen. Das Ziel ist eine patientenspezifische zweimal tägliche Dosierung, die eine adäquate Analgesie mit so wenig Bedarfsmedikation wie möglich so lange aufrechterhält, wie eine Schmerztherapie notwendig ist.

Bei Anwendung der 2,5 mg/1,25 mg Stärke sind leicht erhöhte (Dosis-korrigierte) Spitzenplasmakonzentrationen in Betracht zu ziehen.

Targin wird in der ermittelten Dosierung zweimal täglich nach einem festen Zeitschema eingenommen. Obwohl die gleichmäßige Gabe (gleiche Dosis morgens und abends) nach einem festen Zeitschema (alle 12 Stunden) für die Mehrzahl der Pa-

tienten angemessen ist, kann es für einige Patienten von Vorteil sein – in Abhängigkeit von der individuellen Schmerzsituation – die Dosis ungleich zu verteilen. Im Allgemeinen sollte die kleinste analgetisch wirksame Dosis gewählt werden.

Bei der Behandlung von Nicht-Tumorschmerzen sind Tagesdosierungen bis 40 mg/20 mg Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid im Allgemeinen ausreichend; höhere Dosierungen können jedoch erforderlich sein.

Für Dosierungen, die nicht mit diesen Wirkstärken realisierbar sind, stehen andere Wirkstärken dieses Arzneimittels zur Verfügung.

Dauer der Anwendung

Targin soll nicht länger als unbedingt notwendig angewendet werden. Falls in Abhängigkeit von Art und Schwere der Erkrankung eine Langzeit-Behandlung erforderlich ist, sollte eine sorgfältige und regelmäßige Beobachtung sicherstellen, ob und in welchem Ausmaß eine Weiterbehandlung notwendig ist.

Wenn der Patient keine Opioid-Therapie mehr benötigt, sollte die Therapie abschleichend beendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Wie bei jüngeren Erwachsenen sollte die Dosierung an die Schmerzintensität und an die individuelle Empfindlichkeit des Patienten angepasst werden.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

In einer klinischen Studie wurde gezeigt, dass die Plasmaspiegel von Oxycodon und Naloxon bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen erhöht waren. Naloxonplasmaspiegel waren dabei stärker erhöht als die von Oxycodon (siehe Abschnitt 5.2). Die klinische Relevanz der relativ hohen Naloxonplasmaspiegel bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist bisher nicht bekannt. Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist bei der Anwendung von Targin Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung ist Targin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

In einer klinischen Studie wurde gezeigt, dass die Plasmaspiegel von Oxycodon und Naloxon bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen erhöht waren (siehe Abschnitt 5.2). Naloxonplasmaspiegel waren dabei stärker erhöht als die von Oxycodon. Die klinische Relevanz der relativ hohen Naloxonplasmaspiegel bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist bisher nicht bekannt. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist bei der Anwendung von Targin Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Targin bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Targin ist zum Einnehmen bestimmt.

Targin wird in der ermittelten Dosierung zweimal täglich nach einem festen Zeitschema eingenommen.

Die Retardtabletten können entweder zu den Mahlzeiten oder unabhängig davon mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen werden. Targin Retardtabletten müssen im Ganzen geschluckt und dürfen nicht zerteilt, zerbrochen, zerkaut oder zerrieben werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- schwere Atemdepression mit Hypoxie und/oder Hyperkapnie,
- schwere chronisch obstruktive Lungenerkrankung,
- Cor pulmonale,
- schweres Bronchialasthma,
- nicht Opioid-bedingter paralytischer Ileus,
- mittelschwere bis schwere Leberfunktionsstörung.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine Atemdepression ist die bedeutsamste Gefährdung einer Opioid-Überdosierung.

Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Targin bei älteren oder geschwächten Patienten, bei Patienten mit Opioid-bedingtem paralytischem Ileus, schwerer Beeinträchtigung der Lungenfunktion, Myxödem, Hypothyreose, Addisonscher Krankheit (Nebennierenrinden-Insuffizienz), Intoxikations-Psychose, Cholelithiasis, Prostatahypertrophie, Alkoholismus, Delirium tremens, Pankreatitis, Hypotonie, Hypertonie, vorher bestehenden Herz-Kreislaufkrankungen, Kopfverletzungen (wegen des Risikos von Zuständen mit erhöhtem Hirndruck), Epilepsie oder Prädisposition zu Krampfanfällen.

Dieses Arzneimittel darf bei Patienten, die MAO-Hemmer oder zentral dämpfend wirkende Medikamente einnehmen, nur mit Vorsicht angewendet werden.

Risiken einer gleichzeitigen Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder vergleichbaren Arzneimitteln:

Die gleichzeitige Anwendung von Targin und sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder vergleichbaren Arzneimitteln kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verschreibung mit diesen sedierenden Arzneimitteln nur bei den Patienten angebracht, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn dennoch eine gleichzeitige Verschreibung von Targin zusammen mit Sedativa für notwendig erachtet wird, sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden und die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein.

Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Atemdepression und Sedierung überwacht werden. In diesem Zusammenhang wird dringend empfohlen, Patienten und ihre Bezugspersonen über diese Symptome zu informieren (siehe Abschnitt 4.5).

Vorsicht ist auch geboten bei der Anwendung von Targin bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung oder bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen. Eine sorgsame medizinische Überwachung ist insbesondere bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung notwendig.

Bei Auftreten von Diarrhoe sollte als Ursache die Wirkung von Naloxon in Betracht gezogen werden.

Die Umstellung von Patienten unter Langzeitanwendung von Opioiden auf Targin kann anfänglich Entzugssymptome auslösen. Eine besondere Beobachtung dieser Patienten kann notwendig sein.

Targin ist zur Entzugsbehandlung nicht geeignet.

Bei längerfristiger Anwendung kann es zur Entwicklung einer Toleranz gegenüber dem Arzneimittel kommen, so dass eine höhere Dosierung zum Erzielen des erwünschten Effektes erforderlich sein könnte. Die chronische Anwendung von Targin kann zu physischer Abhängigkeit führen. Bei abruptem Beendigung der Therapie können Entzugssymptome auftreten. Falls die Therapie nicht länger erforderlich ist, kann es deshalb ratsam sein, die Tagesdosis allmählich zu reduzieren, um das Auftreten von Entzugssymptomen zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.2).

Eine psychische Abhängigkeit (Arzneimittelsucht) kann sich nach Gabe opioidhaltiger Analgetika wie Targin entwickeln. Bei anamnestischem Alkohol-, Drogen- oder Arzneimittelmisbrauch ist Targin nur mit besonderer Vorsicht zu verordnen. Der Wirkstoff Oxycodon für sich hat, ähnlich wie andere stark wirksame Opioidrezeptoragonisten, ein Missbrauchspotential.

Um die Verzögerung der Wirkstofffreisetzung nicht zu beeinträchtigen, müssen die Retardtabletten im Ganzen eingenommen werden und dürfen nicht zerteilt, zerbrochen, zerkaut oder zerrieben werden. Die Einnahme zerteilter, zerbrochener, zerkauter oder zerriebener Retardtabletten führt zu einer schnelleren Wirkstofffreisetzung und Resorption einer möglicherweise letalen Dosis von Oxycodon (siehe Abschnitt 4.9).

Bei gleichzeitiger Einnahme von Alkohol und Targin können vermehrt Nebenwirkungen von Targin auftreten; die gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden.

Es gibt keine Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit von Targin bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren, so dass eine Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen wird.

Es liegen keine klinischen Erfahrungen bei Krebspatienten mit Peritonealkarzinose oder beginnender Darmobstruktion im fortgeschrittenen Stadium von Tumorerkrankungen des Verdauungstraktes oder Beckenbereichs vor. Daher wird eine Anwendung von Targin bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Die Anwendung von Targin wird präoperativ und während der ersten 12–24 Stunden postoperativ nicht empfohlen. In Abhängigkeit von Art und Umfang des chirurgischen Eingriffs, dem gewählten Anästhesieverfahren, der sonstigen Begleitmedikation sowie vom individuellen Zustand des Patienten ist der Zeitpunkt des postoperativen Einsatzes von Targin nach sorgfältiger Abwägung von Nutzen und Risiko im Einzelfall festzulegen.

Vor jedem Missbrauch von Targin durch Drogenabhängige wird dringend gewarnt.

Wenn Targin von Personen, die von Opioidrezeptoragonisten wie Heroin, Morphin oder Methadon abhängig sind, parenteral, intranasal oder oral missbraucht wird, sind auf Grund der Opioidrezeptor-antagonistischen Eigenschaften von Naloxon deutliche Entzugssymptome zu erwarten oder bereits bestehende Entzugssymptome können verstärkt werden (siehe Abschnitt 4.9).

Targin besteht aus einer dualen Polymer-Matrix und ist nur zum Einnehmen bestimmt. Eine missbräuchliche parenterale Anwendung der Tablettenbestandteile (insbesondere von Talkum) kann zur Nekrose lokalen Gewebes und zu Lungengranulomen oder zu anderen schwerwiegenden, potenziell letalen Nebenwirkungen führen.

Die leere Matrix der Retardtabletten wird unter Umständen sichtbar mit dem Stuhl ausgeschieden.

Opiode wie Oxycodonhydrochlorid können die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren- oder -Gonaden-Achsen beeinflussen. Zu den möglichen Veränderungen zählen ein Anstieg des Prolaktin im Serum und eine Abnahme von Kortisol und Testosteron im Plasma. Auf Grundlage dieser Hormonveränderungen können sich klinische Symptome manifestieren.

Die Anwendung von Targin kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von Targin als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Targin nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Sedativa wie Benzodiazepine oder vergleichbare Arzneimittel:

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden zusammen mit sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder vergleichbaren Arzneimitteln erhöht das Risiko von Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund einer additiven ZNS-dämpfenden Wirkung. Die Dosis und Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollten begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.4). Zu den Arzneimitteln, die das Zentralnervensystem (ZNS) beeinflussen, zählen unter anderem andere Opiode, Gabapentinoide wie z. B. Pregabalin, Anxiolytika, Hypnotika, Sedativa (einschließlich Benzodiazepinen), Antidepressiva, Neuroleptika, Antihistaminika und Antiemetika.

Die gleichzeitige Gabe von Oxycodon und Arzneimitteln mit serotonerger Wirkung, wie z. B. selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI), kann ein Serotonin-Syndrom verursachen. Die Symptome eines Serotonin-Syndroms können unter anderem Veränderungen des Gemütszustands (z. B. Agitiertheit, Halluzinationen, Koma), autonome Instabilität (z. B. Tachykardie, labiler Blutdruck, Hyperthermie), neuromuskuläre Störungen (z. B. Hyperreflexie, Koordinationsmangel, Rigidität) und/oder den Gastrointestinaltrakt betreffende Symptome (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö) verursachen. Oxycodon sollte bei Patienten, die diese Arzneimittel einnehmen, mit Vorsicht angewendet und die Dosierung möglicherweise reduziert werden.

Alkohol kann die pharmakodynamischen Effekte von Targin verstärken. Die gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Oxycodon und Cumarin-Antikoagulantien sind relevante Veränderungen der Thromboplastinzeit (International Normalized Ratio/INR bzw. Quick-Wert) in beide Richtungen beobachtet worden.

Oxycodon wird hauptsächlich über CYP3A4-abhängige Stoffwechselwege und zum Teil über CYP2D6 abgebaut (siehe Abschnitt 5.2). Die Aktivität dieser Abbauewege kann durch verschiedene gleichzeitig angewendete Arzneimittel oder Nahrungsbestandteile gehemmt oder induziert werden. Die Dosen von Targin müssen unter Umständen entsprechend angepasst werden.

CYP3A4-Inhibitoren wie z. B. Makrolid-Antibiotika (z. B. Clarithromycin, Erythromycin, Telithromycin), Azol-Antimykotika (z. B. Ketoconazol, Voriconazol, Itraconazol, Posaconazol), Proteasehemmer (z. B. Ritonavir, Indinavir, Nelfinavir, Saquinavir), Cimetidin und Grapefruitsaft können zu einer verminderten Clearance von Oxycodon führen, was einen Anstieg der Plasmakonzentrationen von Oxycodon verursachen könnte. Unter Umständen sind eine Senkung der Dosis von Targin und eine daran anschließende erneute Titration erforderlich.

CYP3A4-Induktoren wie z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin und Johanniskraut können den Abbau von Oxycodon beschleunigen und die Clearance des Wirkstoffs erhöhen, was zu einer Abnahme der Plasmakonzentrationen von Oxycodon führt. Vorsicht ist geboten und unter Umständen ist eine zusätzliche Titration erforderlich, um eine angemessene Schmerzkontrolle zu erzielen.

Theoretisch können Arzneimittel mit hemmender Wirkung auf die Aktivität von CYP2D6 wie z. B. Paroxetin, Fluoxetin und Chinidin zu einer verminderten Clearance von Oxycodon führen, was einen Anstieg der Plasmakonzentrationen von Oxycodon verursachen könnte. Die gleichzeitige Anwendung zusammen mit CYP2D6-Inhibitoren hatte keine bedeutenden Auswirkungen auf die Elimination von Oxycodon und gleich-

ermaßen keinen Einfluss auf die pharmakodynamischen Wirkungen von Oxycodon.

In-vitro-Studien zur Metabolisierung zeigten, dass keine klinisch relevanten Wechselwirkungen zwischen Oxycodon und Naloxon zu erwarten sind. In therapeutischen Konzentrationen ist die Wahrscheinlichkeit für klinisch relevante Wechselwirkungen von Paracetamol, Acetylsalicylsäure oder Naltrexon mit der Kombination von Oxycodon und Naloxon äußerst gering.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Targin bei Schwangeren und unter der Geburt vor. Begrenzte Daten zur Anwendung von Oxycodon während der Schwangerschaft beim Menschen deuten nicht auf ein erhöhtes Risiko von angeborenen Fehlbildungen hin. Für Naloxon sind nur unzureichende klinische Daten zu exponierten Schwangerschaften verfügbar. Die systemische Exposition von Naloxon bei Frauen nach der Einnahme von Targin ist jedoch relativ gering (siehe Abschnitt 5.2). Sowohl Oxycodon als auch Naloxon passieren die Plazenta. Tierstudien für die Kombination von Oxycodon mit Naloxon wurden nicht durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3). Tierstudien mit Oxycodon oder Naloxon als Einzelsubstanzen haben keine teratogene oder embryotoxische Wirkung gezeigt.

Oxycodon kann bei längerfristiger Anwendung während der Schwangerschaft zu Entzugssymptomen beim Neugeborenen führen. Unter der Geburt angewendet kann Oxycodon beim Neugeborenen eine Atemdepression hervorrufen.

Targin sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der Nutzen die möglichen Risiken für das ungeborene Kind oder das Neugeborene überwiegt.

Stillzeit

Oxycodon geht in die Muttermilch über. Es wurde ein Milch-Plasma-Konzentrationsverhältnis von 3,4:1 gemessen, und Oxycodon-Effekte beim gestillten Kind sind daher denkbar. Es ist nicht bekannt, ob Naloxon ebenfalls in die Muttermilch übergeht. Systemische Naloxon-Spiegel sind nach Einnahme von Targin jedoch sehr niedrig (siehe Abschnitt 5.2).

Ein Risiko für das gestillte Kind kann insbesondere nach wiederholter Einnahme von Targin durch die stillende Mutter nicht ausgeschlossen werden.

Während einer Behandlung mit Targin sollte das Stillen unterbrochen werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten in Bezug auf die Fertilität vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Targin hat einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Dies ist insbesondere zu Beginn einer Therapie, nach einer Dosiserhöhung oder dem Wechsel des

Arzneimittels, sowie beim Zusammenwirken von Targin mit anderen ZNS-dämpfenden Substanzen zu erwarten. Bei Patienten, die stabil auf eine bestimmte Dosis eingestellt sind, sind Beschränkungen nicht zwangsläufig erforderlich. Deshalb sollten Patienten mit ihrem behandelnden Arzt besprechen, ob sie ein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen dürfen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)

Häufig (≥ 1/100 bis < 1/100)

Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)

Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)

Sehr selten (< 1/10.000)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Appetitabnahme bis zum Appetitverlust

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Schlaflosigkeit

Gelegentlich: Denkstörungen, Angstzustände, Verwirrheitszustände, Depressionen, verminderte Libido, Nervosität, Unruhe

Selten: Arzneimittelabhängigkeit

Nicht bekannt: euphorische Stimmung, Halluzinationen, Alpträume, Aggression

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schwindelgefühl, Kopfschmerz, Somnolenz

Gelegentlich: Konvulsionen (insbesondere bei Personen mit Epilepsie oder Prädisposition zu Krampfanfällen), Aufmerksamkeitsstörungen, Geschmacksstörungen, Sprachstörungen, Synkope, Tremor, Lethargie

Nicht bekannt: Parästhesien, Sedierung

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Sehstörungen

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Häufig: Vertigo

Herzkrankungen

Gelegentlich: Angina Pectoris, insbesondere bei Patienten mit vorher bestehender koronarer Herzkrankheit; Palpitationen

Selten: Tachykardie

Gefäßerkrankungen

Häufig: Hitzewallungen

Gelegentlich: Blutdruckabfall, Blutdruckanstieg

Erkrankungen der Atemwege, des Brust-

raums und Mediastinums

Gelegentlich: Dyspnoe, Rhinorrhoe, Husten

Selten: Gähnen

Nicht bekannt: Atemdepression

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Abdominalschmerz, Obstipation, Diarrhoe, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Erbrechen, Übelkeit, Flatulenz

Gelegentlich: aufgetriebener Bauch

Selten: Zahnerkrankungen
Nicht bekannt: Aufstoßen

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Erhöhung der Leberenzyme, Gallenkolik

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Pruritus, Hautreaktionen, Hyperhidrosis

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Gelegentlich: Muskelkrämpfe, Muskelzucken, Myalgie

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Harndrang
Nicht bekannt: Harnretention

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Nicht bekannt: Erektionsstörungen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Schwächezustände (Asthenie), Ermüdung

Gelegentlich: Brustkorbschmerz, Schüttelfrost, Arzneimittelzugsyndrom, Unwohlsein, Schmerzen, periphere Ödeme, Durst

Untersuchungen

Gelegentlich: Gewichtsabnahme
Selten: Gewichtszunahme

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

Gelegentlich: Verletzungen durch Unfälle

Für den Wirkstoff Oxycodonhydrochlorid sind die folgenden zusätzlichen Nebenwirkungen bekannt:

Auf Grund seiner pharmakologischen Eigenschaften kann Oxycodonhydrochlorid Atemdepression, Miosis, Bronchospasmus und Spasmen der glatten Muskulatur hervorrufen sowie den Hustenreflex dämpfen.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Selten: Herpes Simplex

Erkrankungen des Immunsystems

Nicht bekannt: Anaphylaktische Reaktionen

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: Dehydratation
Selten: Appetitsteigerung

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Stimmungs- und Persönlichkeitsveränderungen, verminderte Aktivität, psychomotorische Hyperaktivität
Gelegentlich: Agitiertheit, Wahrnehmungsstörungen (z. B. Derealisation)

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich: Konzentrationsstörungen, Migräne, erhöhter Muskeltonus, unwillkürliche Muskelkontraktionen, Hypoästhesie, Koordinationsstörungen
Nicht bekannt: Hyperalgesie

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Hörstörungen

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Vasodilatation

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Dysphonie

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Schluckauf

Gelegentlich: Dysphagie, Ileus, Mundulzerationen, Stomatitis

Selten: Melaena, Zahnfleischbluten

Nicht bekannt: Karies

Leber- und Gallenerkrankungen

Nicht bekannt: Cholestase

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: trockene Haut

Selten: Urtikaria

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: Dysurie

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: Hypogonadismus

Nicht bekannt: Amenorrhoe

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Ödeme, Arzneimitteltoleranz
Nicht bekannt: Arzneimittelzugsyndrom bei Neugeborenen

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung

Abhängig von der individuellen Anamnese kann sich eine Überdosierung von Targin durch Symptome äußern, die entweder durch Oxycodon (Opioidrezeptoragonist) oder durch Naloxon (Opioidrezeptorantagonist) hervorgerufen werden.

Symptome einer Oxycodonüberdosierung sind Miosis, Atemdepression, Somnolenz bis hin zum Stupor, erniedrigter Muskeltonus, Bradykardie sowie Abfall des Blutdrucks. In schwereren Fällen können Koma, ein nicht-kardiogenes Lungenödem und Kreislaufversagen, unter Umständen mit letalem Ausgang, auftreten.

Symptome einer reinen Überdosierung mit Naloxon sind kaum zu erwarten.

Therapie einer Überdosierung

Entzugssymptome aufgrund einer Überdosierung mit Naloxon sollten unter umfassender Beobachtung symptomatisch behandelt werden.

Bei klinischen Symptomen, die auf eine Oxycodon-Überdosierung hinweisen, ist gegebenenfalls die intravenöse Gabe eines Opioidrezeptorantagonisten (z. B. 0,4–2 mg Naloxonhydrochlorid intravenös) angezeigt. Diese Einzeldosis muss je nach klinischer Erfordernis in zwei- bis dreiminütigen Abständen wiederholt werden. Auch die Gabe durch Infusion von 2 mg Naloxonhydrochlorid in 500 ml Natriumchloridlösung 9 mg/ml

(0,9 %) oder Glucoselösung 50 mg/ml (5 %) (entsprechend 0,004 mg Naloxon/ml) ist möglich. Dabei soll die Infusionsgeschwindigkeit auf die zuvor verabreichten Bolusdosierungen und die Reaktion des Patienten abgestimmt sein.

Eine Magenspülung kann in Erwägung gezogen werden.

Unterstützende Maßnahmen (künstliche Beatmung, Sauerstoffzufuhr, Gabe von Vasopressoren und Infusionstherapie) sollten, falls erforderlich, zur Behandlung eines begleitend auftretenden Kreislaufschocks angewendet werden. Bei Herzstillstand oder Arrhythmien kann eine Herzdruckmassage oder Defibrillation angezeigt sein. Falls erforderlich, sollte eine assistierte Beatmung sowie Aufrechterhaltung des Wasser- und Elektrolythaushaltes erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetika; Opiode; Natürliche Opium-Alkaloide
ATC-Code: N02AA55

Wirkmechanismus

Oxycodon und Naloxon besitzen eine Affinität zu Kappa-, My- und Delta-Opioidrezeptoren in Gehirn, Rückenmark und peripheren Organen (z. B. Darm). Oxycodon wirkt an diesen Rezeptoren als Opioidrezeptoragonist und beeinflusst die Schmerzlinderung durch Binden an die endogenen Opioidrezeptoren im ZNS. Im Gegensatz dazu ist Naloxon ein reiner Antagonist an allen Opioidrezeptortypen.

Pharmakodynamische Wirkungen

Auf Grund des ausgeprägten First-pass-Metabolismus liegt die Bioverfügbarkeit von Naloxon bei oraler Gabe bei < 3 %, so dass eine klinisch relevante systemische Wirkung kaum zu erwarten ist. Infolge des kompetitiven Antagonismus der Opioidrezeptor-vermittelten Wirkung von Oxycodon lokal im Darm reduziert Naloxon das Auftreten der für eine Behandlung mit Opioiden typischen Darmfunktionsstörungen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In einer zwölfwöchigen kontrollierten, doppelblinden Parallelgruppenstudie mit 322 Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation hatten Patienten, die mit Oxycodonhydrochlorid/ Naloxonhydrochlorid behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die weiterhin ähnliche Dosen von Oxycodonhydrochlorid Retardtabletten erhielten, im Durchschnitt einen zusätzlichen spontanen (ohne Laxantien) Stuhlgang in der letzten Behandlungswoche ($p < 0,0001$). Der Gebrauch von Laxantien in den ersten 4 Wochen war signifikant niedriger in der Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid-Gruppe im Vergleich zur Oxycodonhydrochlorid-Monotherapiegruppe (31 % vs. 55 %, entsprechend, $p < 0,0001$). Ähnliche Ergebnisse wurden in einer Studie mit 265 Nicht-Tumorpatienten erzielt, bei der Tagesdosierungen von 60 mg/30 mg bis 80 mg/40 mg Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid mit Oxycodonhydrochlorid als Monotherapie im gleichen Dosierungsbereich verglichen wurden.

Bezüglich der Wirkung von Opioiden auf das endokrine System siehe Abschnitt 4.4.

Präklinische Studien zeigen unterschiedliche Wirkungen natürlicher Opioide auf Komponenten des Immunsystems. Die klinische Bedeutung dieser Befunde ist nicht bekannt. Es ist nicht bekannt, ob Oxycodon, ein semisynthetisches Opioid, ähnliche Wirkungen auf das Immunsystem aufweist wie natürliche Opioide.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Oxycodonehydrochlorid

Resorption

Oxycodon hat nach Einnahme eine hohe absolute Bioverfügbarkeit von bis zu 87 %.

Verteilung

Nach der Resorption wird Oxycodon im gesamten Körper verteilt. Die Plasmaproteinbindung beträgt etwa 45 %.

Oxycodon passiert die Plazenta und lässt sich in der Muttermilch nachweisen.

Biotransformation

Oxycodon wird im Darm und in der Leber zu Noroxycodon und Oxymorphon und mehreren Glucuroniden abgebaut. Noroxycodon, Oxymorphon, Noroxymorphon werden durch das Cytochrom-P450-System generiert. Chinidin reduziert die Entstehung von Oxymorphon im Menschen ohne einen substantiellen Einfluss auf die Pharmakodynamik von Oxycodon zu haben. Der Beitrag der Metaboliten zur Wirkung ist vernachlässigbar.

Elimination

Oxycodon und seine Stoffwechselprodukte werden sowohl mit dem Urin als auch mit dem Stuhl ausgeschieden.

Naloxonehydrochlorid

Resorption

Bei Einnahme hat Naloxon eine geringe systemische Verfügbarkeit von < 3 %.

Verteilung

Naloxon passiert die Plazenta. Es ist nicht bekannt, ob Naloxon ebenfalls in die Muttermilch übergeht.

Biotransformation und Elimination

Nach parenteraler Anwendung beträgt die Plasma-Halbwertszeit ungefähr eine Stunde. Die Dauer der Wirksamkeit ist abhängig von der Dosis und der Art der Anwendung. Die intramuskuläre Injektion bewirkt eine längere Wirkung als die intravenöse Anwendung. Naloxon wird in der Leber metabolisiert und über den Urin ausgeschieden. Die Hauptmetaboliten sind Naloxon-3-Glucuronid, 6 β -Naloxol und seine Glucuronide.

Oxycodonehydrochlorid/Naloxonehydrochlorid Kombination (Targin)

Pharmakokinetische/Pharmakodynamische Zusammenhänge

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Oxycodon in Targin sind äquivalent zu Oxycodonehydrochlorid-Retardtabletten bei gleichzeitiger Anwendung mit Naloxonehydrochlorid-Retardtabletten.

Alle Wirkstärken von Targin sind untereinander austauschbar.

Bei Einnahme von Targin in maximaler Dosierung bei gesunden Probanden sind die

Plasmakonzentrationen von Naloxon so gering, dass eine pharmakokinetische Analyse nicht durchführbar ist. Die pharmakokinetische Analyse kann mit dem Surrogatparameter Naloxon-3-Glucuronid erfolgen, da mit diesem messbare Plasmakonzentrationen erreicht werden.

Insgesamt waren die Bioverfügbarkeit und die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) von Oxycodon bei Einnahme nach einem fettreichen Frühstück im Durchschnitt um 16 % bis 30 % höher als bei Einnahme in nüchternem Zustand. Dies wurde als klinisch nicht relevant eingestuft, so dass Targin Retardtabletten entweder mit Nahrung oder ohne eingenommen werden können (siehe Abschnitt 4.2).

In-vitro-Studien zur Metabolisierung haben gezeigt, dass das Auftreten von klinisch relevanten Wechselwirkungen von Targin mit anderen Substanzen nicht zu erwarten ist.

Ältere Patienten

Oxycodon

Die Oxycodon AUC_t stieg bei älteren im Vergleich zu jüngeren Probanden auf durchschnittlich 118 % (90 % C.I.: 103, 135). Die Oxycodon C_{max} stieg auf durchschnittlich 114 % (90 % C.I.: 102, 127). Die Oxycodon C_{min} stieg auf durchschnittlich 128 % (90 % C.I.: 107, 152).

Naloxon

Die Naloxon AUC_t stieg bei älteren im Vergleich zu jüngeren Probanden auf durchschnittlich 182 % (90 % C.I.: 123, 270). Die Naloxon C_{max} stieg auf durchschnittlich 173 % (90 % C.I.: 107, 280). Die Naloxon C_{min} stieg auf durchschnittlich 317 % (90 % C.I.: 142, 708).

Naloxon-3-Glucuronid

Die Naloxon-3-Glucuronid AUC_t stieg bei älteren im Vergleich zu jüngeren Probanden auf durchschnittlich 128 % (90 % C.I.: 113, 147). Die Naloxon-3-Glucuronid C_{max} stieg durchschnittlich auf 127 % (90 % C.I.: 112, 144). Die Naloxon-3-Glucuronid C_{min} stieg durchschnittlich auf 125 % (90 % C.I.: 105, 148).

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Oxycodon

Die Oxycodon AUC_{INF} stieg bei Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 143 % (90 % C.I.: 111, 184), 319 % (90 % C.I.: 248, 411) und 310 % (90 % C.I.: 241, 398). Die Oxycodon C_{max} stieg bei Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 120 % (90 % C.I.: 99, 144), 201 % (90 % C.I.: 166, 242) und 191 % (90 % C.I.: 158, 231). Die Oxycodon $t_{1/2Z}$ stieg bei Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 108 % (90 % C.I.: 70, 146), 176 % (90 % C.I.: 138, 215) und 183 % (90 % C.I.: 145, 221).

Naloxon

Die Naloxon AUC_t stieg bei Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Le-

berfunktionsstörung im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 411 % (90 % C.I.: 152, 1112), 11518 % (90 % C.I.: 4259, 31149) und 10666 % (90 % C.I.: 3944, 28847). Die Naloxon C_{max} stieg bei Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 193 % (90 % C.I.: 115, 324), 5292 % (90 % C.I.: 3148, 8896) und 5252 % (90 % C.I.: 3124, 8830). Die Naloxon $t_{1/2Z}$ und die entsprechende AUC_{INF} konnte auf Grund einer ungenügenden Datenlage nicht errechnet werden. Der Vergleich der Bioverfügbarkeiten für Naloxon beruht daher auf AUC_t -Werten.

Naloxon-3-Glucuronid

Die Naloxon-3-Glucuronid AUC_{INF} stieg bei Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 157 % (90 % C.I.: 89, 279), 128 % (90 % C.I.: 72, 227) und 125 % (90 % C.I.: 71, 222). Die Naloxon-3-Glucuronid C_{max} stieg im Vergleich zu gesunden Probanden bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung auf durchschnittlich 141 % (90 % C.I.: 100, 197), bei mittelschwerer Leberfunktionsstörung auf durchschnittlich 118 % (90 % C.I.: 84, 166) und sank bei schwerer Leberfunktionsstörung auf durchschnittlich 98 % (90 % C.I.: 70, 137). Die Naloxon-3-Glucuronid $t_{1/2Z}$ stieg im Vergleich zu gesunden Probanden bei leichter Leberfunktionsstörung auf durchschnittlich 117 % (90 % C.I.: 72, 161) an, und sank bei mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung auf durchschnittlich 77 % (90 % C.I.: 32, 121) und 94 % (90 % C.I.: 49, 139).

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Oxycodon

Die Oxycodon AUC_{INF} stieg bei Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Nierenfunktionsstörung im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 153 % (90 % C.I.: 130, 182), 166 % (90 % C.I.: 140, 196) und 224 % (90 % C.I.: 190, 266). Die Oxycodon C_{max} stieg bei Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Nierenfunktionsstörung im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 110 % (90 % C.I.: 94, 129), 135 % (90 % C.I.: 115, 159) und 167 % (90 % C.I.: 142, 196). Die Oxycodon $t_{1/2Z}$ stieg im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 149 %, 123 % and 142 % bei Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Nierenfunktionsstörung.

Naloxon

Die Naloxon AUC_t stieg bei Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Nierenfunktionsstörung im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 2850 % (90 % C.I.: 369, 22042), 3910 % (90 % C.I.: 506, 30243) und 7612 % (90 % C.I.: 984, 58871). Die Naloxon C_{max} stieg bei Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Nierenfunktionsstörung im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 1076 % (90 % C.I.: 154, 7502), 858 % (90 % C.I.: 123, 5981) und 1675 % (90 % C.I.: 240, 11676). Die Naloxon $t_{1/2Z}$ und die entsprechende AUC_{INF} konnte auf Grund einer ungenügenden Datenlage nicht errechnet werden. Der Vergleich der

Bioverfügbarkeiten für Naloxon beruht daher auf AUC_t-Werten. Die Quotienten wurden möglicherweise dadurch beeinflusst, dass die Naloxonplasmaspiegel in gesunden Probanden nicht ausreichend charakterisiert werden konnten.

Naloxon-3-Glucuronid

Die Naloxon-3-Glucuronid AUC_{INF} stieg bei Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Nierenfunktionsstörung im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 220 % (90 % C.I.: 148, 327), 370 % (90 % C.I.: 249, 550) und 525 % (90 % C.I.: 354, 781). Die Naloxon-3-Glucuronid C_{max} stieg bei Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Nierenfunktionsstörung im Vergleich zu gesunden Probanden auf durchschnittlich 148 % (90 % C.I.: 110, 197), 202 % (90 % C.I.: 151, 271) und 239 % (90 % C.I.: 179, 320). Die Naloxon-3-Glucuronid t_{1/2Z} zeigte keine signifikante Änderung bei renaler Insuffizienz im Vergleich zu gesunden Probanden.

Missbrauch

Um die Retardwirkung von Targin nicht zu zerstören, dürfen die Retardtabletten nicht zerteilt, zerbrochen, zerrieben oder zerkaut werden, da dies zu einer schnellen Wirkstofffreisetzung führt. Darüber hinaus verfügt Naloxon bei intranasaler Gabe über eine langsamere Elimination. Beides führt dazu, dass eine missbräuchliche Anwendung von Targin nicht die beabsichtigte Wirkung zeigt. Bei Ratten, die von Oxycodon abhängig waren, führte die intravenöse Anwendung von Oxycodonhydrochlorid/Naloxonhydrochlorid im Verhältnis 2:1 zu Entzugssymptomen

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es gibt keine reproduktionstoxikologischen Daten zur Kombination von Oxycodon mit Naloxon.

Studien mit den Einzelsubstanzen zeigten, dass Oxycodon bei männlichen und weiblichen Ratten in Dosierungen von bis zu 8 mg/kg Körpergewicht keine Auswirkung auf die Fertilität und die frühe embryonale Entwicklung hat und dass es bei Ratten in Dosierungen von bis zu 8 mg/kg Körpergewicht und beim Kaninchen in Dosierungen von bis zu 125 mg/kg Körpergewicht zu keinen Missbildungen führt. Wurden beim Kaninchen Daten der einzelnen Feten zur statistischen Auswertung herangezogen, konnte jedoch eine dosisabhängige Zunahme an Entwicklungsstörungen beobachtet werden (Zunahme der Inzidenz an 27 Rumpfwirbeln oder zusätzlichen Rippenpaaren). Wurden die gesamten Würfe der statistischen Auswertung dieser Parameter zugrunde gelegt, war nur die Inzidenz der 27 Rumpfwirbel und nur in der 125 mg/kg Gruppe erhöht, eine Dosierung, die schwere toxische Wirkung in den tragenden Muttertieren zeigte. In einer Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung bei Ratten war das Körpergewicht der F1 Generation in der 6 mg/kg/Tag Gruppe niedriger als in der Kontrollgruppe, bei einer Dosis, die Gewicht und Nahrungseinnahme der Muttertiere reduzierte (NOAEL 2 mg/kg Körpergewicht). Es gab weder Wirkungen auf die physischen, reflexologischen und

sensorischen Entwicklungsparameter noch auf die Verhaltens- oder Reproduktionskennzahlen. In Standardstudien zur Reproduktionstoxizität war Naloxon nach oraler Gabe auch bei hohen Dosen weder teratogen noch embryo/fetotoxisch und beeinflusste nicht die peri-/postnatale Entwicklung.

In sehr hohen Dosen (800 mg/kg/Tag) bewirkte Naloxon eine erhöhte Jungtiersterblichkeit unmittelbar nach der Geburt in Dosen, die signifikante Toxizität in den Muttertier Ratten bewirkte (z. B. Gewichtsverlust, Krämpfe). Bei überlebenden Jungtieren wurde jedoch keine Auswirkung auf Entwicklung oder Verhalten festgestellt.

Langzeitstudien zur Kanzerogenität mit einer Kombination von Oxycodon und Naloxon oder Oxycodon als Einzelsubstanz wurden nicht durchgeführt. Eine 24-monatige orale Kanzerogenitätsstudie mit Naloxon in Dosierungen bis zu 100 mg/kg/Tag bei Ratten zeigte, dass Naloxon unter diesen Bedingungen nicht kanzerogen ist.

Die einzelnen Wirkstoffe Oxycodon und Naloxon zeigten in *in-vitro*-Untersuchungen ein klastogenes Potential. Unter *in-vivo*-Bedingungen wurden jedoch entsprechende Befunde selbst bei toxischen Dosierungen nicht beobachtet. Aufgrund der Ergebnisse sind mutagene Wirkungen von Targin beim Menschen bei therapeutischer Dosierung hinreichend sicher auszuschließen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:
Ethylcellulose
Stearylalkohol (Ph.Eur.)
Lactose-Monohydrat
Talkum
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
Povidon K 30

Targin 60 mg/30 mg Retardtabletten

Filmüberzug:
Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E171)
Macrogol 3350
Talkum
Eisen(III)-oxid (E172)
Eisen(II,III)-oxid (E172)

Targin 80 mg/40 mg Retardtabletten

Filmüberzug:
Polyvinylalkohol
Titandioxid (E171)
Macrogol 3350
Talkum
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E172)
Eisen(II,III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Blisterpackungen: 3 Jahre
Flaschen: 2 Jahre
Haltbarkeit nach Anbruch der Flasche: 6 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Kindergesicherte PVC//Aluminium-Folie-Blisterpackungen
Packungsgrößen: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98 oder 100 Retardtabletten
Klinikpackung: 100 (10 × 10) Retardtabletten

HDPE-Flaschen mit kindergesichertem PP-Verschluss:
Packungsgröße: 100 Retardtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Mundipharma GmbH
De-Saint-Exupéry-Straße 10
60549 Frankfurt am Main
Telefon: (0 69) 506029-000
Telefax: (0 69) 506029-201

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Targin 60 mg / 30 mg Retardtabletten:
94173.00.00
Targin 80 mg / 40 mg Retardtabletten:
94174.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
18. April 2017
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
18. Oktober 2018

10. STAND DER INFORMATION

April 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig
Betäubungsmittel

Mundipharma Service für Fragen zum Präparat und zur Therapie:
– Gebührenfreie Info-Line (0800) 8 55 11 11
– E-Mail: medinfo@mundipharma.de
– Internet: <http://www.mundipharma.de>

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt