

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

§ ▲ TARGINACT

5 mg/2,5 mg tablete s produženim oslobađanjem
10 mg/5 mg tablete s produženim oslobađanjem
20 mg/10 mg tablete s produženim oslobađanjem
40 mg/20 mg tablete s produženim oslobađanjem
oksikodon/nalokson

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Targinact 5 mg/2,5 mg

Jedna tableta s produženim oslobađanjem sadrži 5 mg oksikodon-hidrohlorida, što odgovara 4,5 mg oksikodona, i 2,5 mg nalokson-hidrohlorida kao 2,73 mg nalokson-hidrohlrid dihidrata, što odgovara 2,25 mg naloksona.

Targinact 10 mg/5 mg

Jedna tableta s produženim oslobađanjem sadrži 10 mg oksikodon-hidrohlorida, što odgovara 9 mg oksikodona, i 5 mg nalokson-hidrohlorida kao 5,45 mg nalokson-hidrohlrid dihidrata, što odgovara 4,5 mg naloksona.

Targinact 20 mg/10 mg

Jedna tableta s produženim oslobađanjem sadrži 20 mg oksikodon-hidrohlorida, što odgovara 18 mg oksikodona, i 10 mg nalokson-hidrohlrida kao 10,9 mg nalokson-hidrohlrid dihidrata, što odgovara 9 mg naloksona.

Targinact 40 mg/20 mg

Jedna tableta s produženim oslobađanjem sadrži 40 mg oksikodon-hidrohlrida, što odgovara 36 mg oksikodona, i 20 mg nalokson-hidrohlrida kao 21,8 mg nalokson-hidrohlrid dihidrata, što odgovara 18 mg naloksona.

Targinact 5 mg/2,5 mg

Pomoćna supstanca s poznatim djelovanjem: jedna tableta s produženim oslobađanjem sadrži 71,8 mg laktoze monohidrata.

Targinact 10 mg/5 mg

Pomoćna supstanca s poznatim djelovanjem: jedna tableta s produženim oslobađanjem sadrži 64,3 mg laktoze monohidrata.

Targinact 20 mg/10 mg

Pomoćna supstanca s poznatim djelovanjem: jedna tableta s produženim oslobađanjem sadrži 54,5 mg laktoze monohidrata.

Targinact 40 mg/20 mg

Pomoćna supstanca s poznatim djelovanjem: jedna tableta s produženim oslobađanjem sadrži 109,0 mg laktoze monohidrata.

Za potpuni spisak pomoćnih supstanci vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s produženim oslobađanjem

Targinact 5 mg/2,5 mg

Plave, duguljaste, film tablete deklarirane dužine 9,5 mm, s utisnutom oznakom „OXN“ s jedne strane i „5“ s druge strane.

Targinact 10 mg/5 mg

Bijele, duguljaste, film tablete deklarirane dužine 9,5 mm, s utisnutom oznakom „OXN“ s jedne strane i „10“ s druge strane.

Targinact 20 mg/10 mg

Ružičaste, duguljaste, film tablete deklarirane dužine 9,5 mm, s utisnutom oznakom „OXN“ s jedne strane i „20“ s druge strane.

Targinact 40 mg/20 mg

Žute, duguljaste, film tablete deklarirane dužine 14 mm, s utisnutom oznakom „OXN“ s jedne strane i „40“ s druge strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Za liječenje teškog bola koji se odgovarajuće može suzbiti samo opioidnim analgeticima.

Za simptomatsko drugolinjsko liječenje pacijenata s teškim do vrlo teškim idiopatskim sindromom nemirnih nogu nakon neuspješne dopaminergičke terapije.

Antagonist opioida, nalokson, je dodan da spriječi konstipaciju izazvanu opioidima, blokirajući djelovanje oksikodona na opioidne receptore lokalno u crijevima.

Lijek Targinact je indikovano kod odraslih.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Analgezija

Analgetska efikasnost lijeka Targinact je ekvivalentna efikasnosti oksikodon-hidroklorida u formulacijama s produženim oslobađanjem.

Doziranje treba prilagoditi intenzitetu bola i osjetljivosti pojedinog pacijenta. Ako nije drugačije propisano, ove tablete treba primijeniti na sljedeći način:

Odrasli

Uobičajena početna doza za pacijenta koji prvi put uzima opioide je 10 mg/5 mg oksikodon-hidroklorida/nalokson-hidroklorida svakih 12 sati.

Dostupne su niže jačine kako bi se olakšala titracija doze na početku terapije opioidima i za prilagođavanje doze kod pojedinog pacijenta.

Pacijenti koji su već primali opioide mogu početi s većim dozama, zavisno od njihovog prethodnog iskustva s primjenom opioida.

Maksimalna dnevna doza ovih tableta je 160 mg oksikodon-hidroklorida i 80 mg nalokson-hidroklorida. Maksimalna dnevna doza namijenjena je isključivo pacijentima koji su prethodno bili održavani na stabilnoj dnevnoj dozi i kojima je bilo potrebno povećati dozu. Ako se razmatra povećanje doze, potrebna je posebna pažnja kod pacijenata s poremećenom funkcijom bubrega i pacijenata s blagim jetrenim oštećenjem. Za pacijente koji trebaju veće doze može se razmotriti primjena dodatne doze oksikodon-hidroklorida s produženim oslobađanjem u istim vremenskim razmacima, uzimajući u obzir maksimalnu dnevnu dozu od 400 mg oksikodon-hidroklorida s produženim oslobađanjem. U slučaju primjene dodatne doze oksikodon-hidroklorida može biti smanjeno povoljno djelovanje nalokson-hidroklorida na funkciju crijeva.

Nakon potpunog prekida terapije s ovim tabletama, s kasnijim prelaskom na drugi opioid, može se očekivati pogoršanje funkcije crijeva.

Neki pacijenti koji uzimaju ove tablete s produženim oslobađanjem u skladu s redovnim načinom doziranja, zahtijevaju analgetike s trenutnim oslobađanjem kao „spasonosni“ lijek za probijajući bol. Lijek Targinact je formulacija s produženim oslobađanjem i stoga nije namijenjen za liječenje probijajućeg bola. Za liječenje probijajućeg bola jednokratna doza „spasonosnog lijeka“ bi trebala biti približno 1/6 ekvivalentne dnevne doze oksikodon-hidrohlorida. Potreba za više od dvije „spasonosne“ doze dnevno je obično znači da doziranje treba prilagoditi povećanjem doze. Ovo prilagođavanje treba sprovoditi postepeno, svakih 1-2 dana po 5 mg/2,5 mg dva puta dnevno ili, ako je neophodno, 10 mg/5 mg oksikodon-hidrohlorida/nalokson-hidrohlorida, dok se ne postigne stabilna doza. Cilj je da se za pacijenta uspostavi specifična doza dva puta dnevno kojom će se održavati zadovoljavajuća analgezija uz što manju primjenu „spasonosnog“ lijeka sve dok je potrebna terapija bola.

Lijek Targinact se uzima po utvrđenom doziranju dva puta dnevno i prema fiksnom vremenskom rasporedu. Dok simetrična primjena (jednaka doza ujutro i navečer) po fiksnom vremenskom rasporedu (svakih 12 sati) odgovara većini pacijenata, nekim pacijentima, zavisno od individualnog tipa bola, može biti korisnije asimetrično doziranje prilagođeno njihovom obrascu bola. U principu treba odabrati najnižu dozu kojom se postiže efikasna analgezija.

U terapiji bola koji nije posljedica maligne bolesti dnevne doze do 40 mg/20 mg oksikodon-hidrohlorida/nalokson-hidrohlorida su obično dovoljne, ali mogu biti potrebne i veće doze.

Za doze koje se ne mogu postići primjenom ove jačine dostupne su i druge jačine ovog lijeka.

Sindrom nemirnih nogu

Lijek Targinact je indikovano za pacijente koji pate od sindroma nemirnih nogu najmanje 6 mjeseci. Simptomi sindroma nemirnih nogu moraju biti prisutni svakodnevno i tokom dana (≥ 4 dana/sedmica). Lijek Targinact treba primijeniti nakon neuspjeha prethodnog dopaminergičkog liječenja. Neuspješno dopaminergičko liječenje definiše se kao nezadovoljavajući početni odgovor, odgovor koji je s vremenom postao nezadovoljavajući, pojava augmentacije ili neprihvatljivi nivo podnošljivosti uprkos odgovarajućim dozama. Prethodno liječenje najmanje jednim dopaminergičkim lijekom bi u principu trebalo trajati 4 sedmice. U slučaju neprihvatljive podnošljivosti dopaminergičke terapije može se prihvatiti i kraći period.

Doziranje je potrebno prilagoditi osjetljivosti pojedinog pacijenta.

Liječenje lijekom Targinact kod pacijenata sa sindromom nemirnih nogu mora se sprovoditi pod nadzorom kliničara s iskustvom u liječenju sindroma nemirnih nogu.

Ako nije drugačije propisano, lijek Targinact treba primjenjivati na sljedeći način:

Odrasli

Uobičajena početna doza je 5 mg/2,5 mg oksikodon-hidrohlorida/nalokson-hidrohlorida svakih 12 sati.

U slučaju da su potrebne više doze preporučuje se sedmična titracija. Srednja vrijednost dnevne doze u glavnom ispitivanju bila je 20 mg/10 mg oksikodon-hidrohlorida/nalokson-hidrohlorida. Nekim pacijentima mogu koristiti više dnevne doze do najviše 60 mg/30 mg oksikodon-hidrohlorida/nalokson-hidrohlorida.

Lijek Targinact se uzima po utvrđenom doziranju dva puta dnevno i prema fiksnom vremenskom rasporedu. Dok simetrična primjena (jednaka doza ujutro i navečer) po fiksnom vremenskom rasporedu (svakih 12 sati) odgovara većini pacijenata, nekim pacijentima, zavisno od individualne situacije, može biti korisnije asimetrično doziranje prilagođeno individualnom pacijentu. U principu treba odabrati najnižu efikasnu dozu.

Za doze koje se ne mogu postići primjenom ove jačine dostupne su i druge jačine ovog lijeka.

Analgezija / Sindrom nemirnih nogu

Stariji pacijenti

Kao i kod mladih odraslih osoba, doziranje treba prilagoditi jačini bola ili simptomima sindroma nemirnih nogu i osjetljivosti pojedinog pacijenta.

Pacijenti s oštećenom funkcijom jetre

Kliničko ispitivanje je pokazalo da su kod pacijenata s oštećenjem jetre povećane koncentracije oksikodona i naloksona u plazmi. Koncentracije naloksona su bile povećane u većoj mjeri u odnosu na koncentracije oksikodona (vidjeti dio 5.2). Klinički značaj izloženosti relativno visokim koncentracijama naloksona kod pacijenata s oštećenjem jetre još uvijek nije poznat. Potreban je oprez kada se ove tablete primjenjuju kod pacijenata s blagim oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.4). Primjena lijeka Targinact kod pacijenata s umjerenim i teškim oštećenjem jetre je kontraindikovana (vidjeti dio 4.3).

Pacijenti s oštećenom funkcijom bubrega

Kliničko ispitivanje je pokazalo da su kod pacijenata s oštećenjem bubrega povećane koncentracije oksikodona i naloksona u plazmi (vidjeti dio 5.2). Koncentracije naloksona su bile povećane u većoj mjeri u odnosu na koncentracije oksikodona. Klinički značaj izloženosti relativno visokim koncentracijama naloksona kod pacijenata s oštećenjem bubrega još uvijek nije poznat. Potreban je oprez kada se ove tablete primjenjuju kod pacijenata s oštećenjem bubrega (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i efikasnost lijeka Targinact kod djece mlađe od 18 godina nisu ustanovljene. Nema podataka o primjeni kod djece.

Način primjene

Za oralnu primjenu.

Ove tablete s produženim oslobađanjem se uzimaju po utvrđenom doziranju dva puta dnevno i prema fiksnom vremenskom rasporedu.

Tablete s produženim oslobađanjem mogu se uzeti sa ili bez hrane uz dovoljnu količinu tečnosti. Ove tablete se moraju progutati cijele, i ne smiju se lomiti, žvakati ili drobiti (vidjeti dio 4.4).

Ciljevi liječenja i prekid liječenja (analgezija)

Prije početka liječenja lijekom Targinact, treba zajedno s pacijentom dogovoriti strategiju liječenja, uključujući trajanje liječenja i ciljeve liječenja, kao i plan za završetak liječenja, u skladu sa smjernicama za liječenje bola. Tokom liječenja potreban je čest kontakt ljekara s pacijentom kako bi se procijenila potreba za nastavkom liječenja, razmotrio prekid liječenja i, ako je potrebno, prilagodila doza. Kada pacijentu više nije potrebna terapija oksikodonom, može se preporučiti postepeno smanjenje doze kako bi se spriječili simptomi ustezanja. Ako kontrola bola nije odgovarajuća, treba razmotriti mogućnost razvoja hiperalgezije, tolerancije i progresije osnovne bolesti (vidjeti dio 4.4).

Trajanje liječenja

Trajanje liječenja ovim tabletama ne smije biti duže nego što je nužno potrebno.

Sindrom nemirnih nogu

Tokom liječenja lijekom Targinact potrebno je provoditi kliničku procjenu pacijenta najmanje jedanput svaka tri mjeseca. Liječenje se smije nastaviti samo ako se smatra da je lijek Targinact efikasan i da koristi nadmašuju neželjena dejstva i moguće štetne efekte kod pojedinih pacijenata. Prije nastavka liječenja sindroma nemirnih nogu duže od godinu dana, treba razmotriti režim postepenog smanjivanja doze lijeka Targinact tokom perioda od približno sedmicu dana kako bi se utvrdilo da li je nastavak liječenja lijekom Targinact indikovani.

Kada pacijent više ne treba terapiju opioidima, preporučuje se prekinuti liječenje postepenim smanjivanjem doze tokom perioda od približno sedmicu dana kako bi se smanjio rizik od pojave reakcije ustezanja (vidjeti dio 4.4).

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na aktivne supstance ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1
- Teška respiratorna depresija s hipoksijom i/ili hiperkapnijom
- Teška hronična opstruktivna bolest pluća
- Plućno srce
- Teška bronhijalna astma
- Paralitički ileus koji nije posljedica liječenja opioidima
- Umjereno do teško oštećenje jetre

Dodatno za sindrom nemirnih nogu:

- Zloupotreba opioida u anamnezi

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Potreban je oprez pri primjeni ovih tableta kod pacijenata sa:

- teškim oštećenjem respiratorne funkcije
- apnejom u spavanju
- istovremenom primjenom depresora CNS-a (vidjeti u nastavku i dio 4.5)
- inhibitorima monoaminooksidaze (MAOI, vidjeti u nastavku i dio 4.5)
- tolerancijom, fizičkom zavisnošću i ustezanjem (vidjeti u nastavku)
- psihološkom zavisnošću [adikcija], profilom zloupotrebe i istorijom zloupotrebe supstanci i/ili alkohola (vidjeti u nastavku)
- starijih ili nemoćnih osoba
- povredom glave, intrakranijalnom lezijom ili povećanim intrakranijalnim pritiskom, smanjenim nivoom svijesti nepoznatog porijekla
- epileptičkim poremećajem ili predispozicijom za konvulzije
- hipotenzijom
- hipertenzijom
- pankreatitisom
- blagim oštećenjem funkcije jetre
- oštećenom bubrežnom funkcijom
- paralitičkim ileusom prouzrokovanim opioidima
- miksedemom
- hipotireodizmom
- Addisonovom bolešću (adrenalna kortikalna insuficijencija)
- hipertrofijom prostate
- toksičnom psihozom
- alkoholizmom
- deliriumom tremens
- kolelitijazom
- postojećim kardiovaskularnim bolestima

Respiratorna depresija

Primarni rizik kod prekomjerne primjene opioida je respiratorna depresija.

Poremećaji disanja povezani sa spavanjem

Opioidi mogu izazvati poremećaje disanja povezane sa spavanjem, uključujući centralnu apneju u spavanju (engl. *central sleep apnea*, CSA) i hipoksemiju povezanu sa spavanjem. Primjena opioida povećava rizik od CSA-a u zavisnosti od doze. Kod pacijenata kod kojih se javi CSA, razmotrite smanjenje ukupne doze opioida.

Rizik od istovremene primjene sedativa kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi:

Istovremena primjena opioida, uključujući oksikodon-hidroklorid, i sedativa kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi može dovesti do sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti. Zbog ovih rizika istovremeno propisivanje s ovim sedativima treba ograničiti na pacijente kod kojih alternativne mogućnosti liječenja nisu moguće. Ako se donese odluka da se lijek Targinact propiše istovremeno sa sedativima, treba primijeniti najmanju efektivnu dozu, a trajanje liječenja treba da bude što kraće.

Pacijente treba pažljivo pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma respiratorne depresije i sedacije. Zbog toga se snažno preporučuje upozoriti pacijente i njihove negovatelje da pripaze na te simptome (vidjeti dio 4.5).

Inhibitori monoaminooksidaze

Lijek Targinact se mora primjenjivati s oprezom kod pacijenata koji uzimaju inhibitore MAO ili koji su primili inhibitore MAO u prethodne dvije sedmice.

Preporučuje se oprez kada se ovim tabletama liječe pacijenti koji uz sindrom nemirnih nogu imaju i sindrom apneje u snu jer postoji aditivan rizik od respiratorne depresije. Nema podataka o tom riziku jer pacijenti s apnejom u snu nisu bili uključeni u kliničko ispitivanje.

Oprez je također potreban kod primjene ovih tableta kod pacijenata s blagim oštećenjem jetre ili bubrega. Pažljiv nadzor ljekara posebno je potreban kod pacijenata s teškim oštećenjem bubrega.

Dijareja se može smatrati mogućim dejstvom naloksona.

Poremećaj uzimanja opioida (zloupotreba i zavisnost)

Ponavljana primjena opioida kao što je oksikodon može dovesti do razvoja tolerancije i fizičke i/ili psihičke zavisnosti. Ponavljana primjena lijeka Targinact može dovesti do poremećaja uzimanja opioida (engl. *Opioid Use Disorder*, OUD). Viša doza i duže trajanje liječenja opioidom mogu povećati rizik od razvoja OUD-a. Zloupotreba ili namjerna pogrešna upotreba lijeka Targinact može za posljedicu imati predoziranje i/ili smrt. Rizik od razvoja OUD-a je povećan kod pacijenata s ličnom ili porodičnom anamnezom (roditelji ili braća i sestre) poremećaja povezanih s uzimanjem psihoaktivnih supstanci (uključujući poremećaj povezan s uzimanjem alkohola), kod trenutnih pušača duhana ili kod pacijenata s ličnom anamnezom drugih poremećaja mentalnog zdravlja (npr. velika depresija, anksioznost i poremećaji ličnosti).

Prije početka liječenja lijekom Targinact i tokom liječenja, s pacijentom treba dogovoriti ciljeve liječenja i plan prekida liječenja (vidjeti dio 4.2). Također, prije i tokom liječenja pacijenta treba upoznati s rizicima i znakovima OUD-a. Ako se ti znakovi pojave, pacijentima treba savjetovati da se obrate svom ljekaru.

Pacijente treba pratiti zbog mogućih znakova ponašanja povezanog s traženjem lijeka (npr. preuranjeni zahtjevi za novim izdavanjem lijeka). To uključuje provjeru istovremeno uzimanih opioida i psihoaktivnih lijekova (kao što su benzodiazepini). Za pacijente sa znakovima i simptomima OUD-a, treba razmotriti savjetovanje sa specijalistom za zavisnosti.

Prekid liječenja i sindrom ustezanja

Ponovljena primjena lijeka Targinact može dovesti do fizičke zavisnosti, te se mogu javiti simptomi ustezanja nakon naglog prekida terapije. Ako terapija nije više potrebna, preporučuje se postepeno smanjivanje dnevne doze kako bi se izbjegla pojava simptoma ustezanja (vidjeti dio 4.2).

Lijek Targinact nije prikladan za liječenje simptoma ustezanja.

Kliničko iskustvo s primjenom lijeka Targinact u liječenju sindroma nemirnih nogu dužeg od 1 godine je ograničeno (vidjeti dio 4.2).

Da bi se sačuvalo svojstvo produženog oslobađanja ovih tableta, tablete s produženim oslobađanjem se moraju progutati cijele, ne smije ih se lomiti, žvakati ili drobiti. Lomljenje, žvakanje ili drobljenje tableta s produženim oslobađanjem prije gutanja dovodi do bržeg oslobađanja aktivnih supstanci i apsorpciju potencijalno smrtonosne doze oksikodona (vidjeti dio 4.9).

Pacijenti kod kojih je nastupila somnolencija i/ili epizoda iznenadnog usnivanja ne smiju upravljati vozilima niti raditi s mašinama. Nadalje, može se razmotriti smanjenje doze ili završetak terapije. Zbog mogućih aditivnih efekata, pacijentima koji u kombinaciji s lijekom Targinact uzimaju i druge lijekove sa sedativnim efektom treba savjetovati da budu oprezni (vidjeti dijelove 4.5 i 4.7).

Istovremena primjena alkohola i lijeka Targinact može povećati rizik od neželjenih dejstava lijeka Targinact: istovremena primjena mora se izbjegavati.

Nisu sprovedena ispitivanja o sigurnosti i efikasnosti primjene lijeka Targinact kod djece i adolescenata mlađih od 18 godina. Stoga se ne preporučuje njegova primjena kod djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Nema kliničkog iskustva s pacijentima s kancerom povezanim s karcinomatozom peritoneuma ili s pacijentima sa subokluzivnim sindromom u poodmaklim fazama kancera digestivnog trakta i karlice. Stoga se ne preporučuje primjena ovih tableta kod ove populacije.

Primjena ovih tableta se ne preporučuje prije operacije ili u prvih 12-24 sata nakon operacije. Zavisno od tipa i obima operativnog zahvata, izabrane metode anestezije, drugih primijenjenih lijekova i individualnog stanja pacijenta, tačno vrijeme za započinjanje liječenja ovim tabletama nakon operacije zavisi od pažljive procjene odnosa rizika i koristi za svakog pojedinačnog pacijenta.

Osobe koje su zavisne od psihoaktivnih supstanci (droga) treba odlučno odvratiti od svakog pokušaja zloupotrebe ovih tableta.

Ako pojedinci koji su zavisni od agonista opioida, kao što su heroin, morfin ili metadon, zloupotrijebe ove tablete parenteralnim, intranazalnim ili oralnim putem, očekuje se pojava izraženih simptoma ustezanja zbog antagonističkog djelovanja naloksona na opioidne receptore ili pojačavanje već postojećih simptoma ustezanja (vidjeti dio 4.9).

Ove tablete se sastoje od dvostrukog polimernog matriksa koji je namijenjen samo za oralnu primjenu. Zloupotreba sastojaka tableta s produženim oslobađanjem (posebno talka) na način da se primjenjuju parenteralnim injekcijama može izazvati lokalnu nekrozu tkiva i plućne granulome ili može izazvati druga ozbiljna, potencijalno smrtonosna neželjena dejstva.

Prazan matriks tablete s produženim oslobađanjem može se vidjeti u stolici.

Opioidi, kao što je oksikodon, mogu uticati na os hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda ili os hipotalamus-hipofiza-gonade. Neke vidljive promjene uključuju porast serumskih nivoa prolaktina i pad plazmatskih nivoa kortizola i testosterona. Ove hormonske promjene mogu dovesti do pojave kliničkih simptoma.

Kod pacijenata koji su na dugotrajnom liječenju opioidima, prelazak na lijek Targinact može na početku izazvati simptome ustezanja ili dijareju.

Može se javiti hiperalgezija koja neće odgovoriti na daljnje povećanje doze oksikodona, naročito kod visokih doza. Možda će trebati smanjiti dozu oksikodona ili preći na drugi opioid.

Poremećaji jetre i žuči

Oksikodon može prouzrokovati disfunkciju i spazam Oddijevog sfinktera, čime se povećava rizik od pojave simptoma povezanih sa žučnim traktom i pankreatitisom. Stoga se oksikodon/nalokson mora primjenjivati s oprezom kod pacijenata s pankreatitisom i bolestima žučnog trakta.

Primjena lijeka Targinact može doprinijeti pozitivnom rezultatu doping testa. Primjena lijeka Targinact kao sredstva za doping može da postane štetna za zdravlje.

Ovaj lijek sadrži laktozu. Pacijenti s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati lijek Targinact.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istovremena primjena opioida i sedativa kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi povećava rizik od sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti zbog aditivnog depresivnog efekta na centralni nervni sistem (CNS). Dozu i trajanje istovremene primjene treba ograničiti (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi koji imaju depresivni efekat na CNS uključuju, ali nisu ograničeni na: druge opioide, gabapentinoide poput pregabalina, anksiolitike, hipnotike i sedative (uključujući benzodiazepine), antidepresive, antipsihotike, antihistaminike i antiemetike.

Istovremena primjena oksikodona s antiholinergicima ili lijekovima s antiholinergičkim djelovanjem (npr. triciklični antidepresivi, antihistaminici, antipsihotici, miorelaksansi, antiparkinsonici) može dovesti do pojačanih antiholinergičkih neželjenih dejstava.

Lijek Targinact se mora primjenjivati uz oprez kod pacijenata koji primaju inhibitore MAO ili su primali inhibitore MAO tokom prethodne dvije sedmice.

Istovremena primjena oksikodona sa serotoninским lijekovima, kao što su selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (engl. *Selective Serotonin Re-uptake Inhibitor SSRI*) ili selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina i noradrenalina (engl. *Serotonin Norepinephrine Re-uptake Inhibitor SNRI*), može prouzrokovati serotoninску toksičnost. Simptomi serotoninске toksičnosti mogu uključivati promjene u mentalnom statusu (npr. agitacija, halucinacije, koma), autonomnu nestabilnost (npr. tahikardija, nestabilan krvni pritisak, hipertermija), neuromuskularne abnormalnosti (npr. pojačani refleksi, nedostatak koordinacije, rigidnost) i/ili gastrointestinalne simptome (npr. mučnina, povraćanje, dijareja). Oksikodon se treba pažljivo upotrebljavati, a doza se možda treba smanjiti kod pacijenata koji uzimaju ove lijekove.

Alkohol može pojačati farmakodinamičke efekte lijeka Targinact; istovremena primjena mora se izbjegavati.

Kod istovremene primjene oksikodona i kumarinskih antikoagulanasa, kod pojedinaca su primijećene klinički značajne promjene vrijednosti internacionalnog normalizovanog odnosa (engl. *International Normalized Ratio, INR*).

Oksikodon se primarno metabolizira preko CYP3A4 puteva i djelimično preko CYP2D6 puta (vidjeti dio 5.2). Aktivnosti ovih metaboličkih puteva mogu biti inhibirane ili inducirane istovremeno primijenjenim različitim lijekovima ili prehrambenim elementima. Doze lijeka Targinact će shodno tome možda trebati prilagoditi.

Inhibitori CYP3A4, kao što su makrolidni antibiotici (npr. klaritromicin, eritromicin, telitromicin), azolni antimikotici (npr. ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol), inhibitori proteaze (npr. ritonavir, indinavir, nelfinavir, sakvinavir), cimetidin i sok od grejpfruta, mogu izazvati smanjenje klirensa oksikodona i tako dovesti do povećanja koncentracije oksikodona u plazmi. Možda će biti potrebno smanjenje doze ovih tableta i posljedična ponovna titracija.

Induktori CYP3A4, kao što su rifampicin, karbamazepin, fenitoin i gospina trava, mogu inducirati metabolizam oksikodona i izazvati povećanje klirensa lijeka, što dovodi do smanjenja koncentracije oksikodona u plazmi. Savjetuje se oprez, a za postizanje odgovarajućeg nivoa kontrole simptoma možda će biti potrebna dodatna titracija doze.

Teoretski, lijekovi koji inhibiraju aktivnost CYP2D6, kao što su paroksetin, fluoksetin i kinidin, mogu izazvati smanjenje klirensa oksikodona i tako dovesti do povećanja koncentracije oksikodona u plazmi. Istovremena primjena s inhibitorima CYP2D6 ima zanemariv efekat na eliminaciju oksikodona i ne utiče na farmakodinamičke efekte oksikodona.

In vitro ispitivanja metabolizma ukazuju da se ne očekuju klinički značajne interakcije između oksikodona i naloksone. Vjerovatnoća pojave klinički značajnih interakcija između paracetamola, acetilsalicilne kiseline ili naltreksona i kombinacije oksikodona s naloksonom u terapijskim koncentracijama je minimalna.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni lijeka Targinact kod trudnica i tokom poroda. Ograničeni podaci o primjeni oksikodona tokom trudnoće kod ljudi ne ukazuju na mogućnost povećanog rizika od kongenitalnih malformacija. Za nalokson nema dovoljno kliničkih podataka o izloženim trudnoćama. Međutim, sistemska izloženost žena naloksonu nakon primjene ovih tableta relativno je mala (vidjeti dio 5.2). I oksikodon i nalokson prolaze placentu. Nisu sprovedena istraživanja na životinjama s kombinacijom oksikodona i naloksona (vidjeti dio 5.3). Istraživanja na životinjama u kojima su oksikodon ili nalokson primjenjivani posebno nisu pokazala nikakve teratogene ili embriotoksične efekte.

Dugotrajna primjena oksikodona tokom trudnoće može dovesti do pojave simptoma ustezanja kod novorođenčeta. Ako se oksikodon primjenjuje tokom porođaja, može izazvati respiratornu depresiju kod novorođenčeta.

Ove tablete se smiju primjenjivati tokom trudnoće samo ako korist premašuje potencijalne rizike za još nerođeno dijete ili novorođenče.

Dojenje

Oksikodon se izlučuje u majčino mlijeko. Mjerenja su pokazala da je odnos koncentracija u majčinom mlijeku i plazmi 3,4 : 1. Stoga postoji mogućnost da će oksikodon djelovati na dijete koje doji. Nije poznato da li se i nalokson izlučuje u majčino mlijeko. Međutim, nakon uzimanja ovih tableta sistemski nivoi naloksona vrlo su niski (vidjeti dio 5.2).

Rizik za dijete koje doji se ne može isključiti, posebno ako majka koja doji višekratno uzima ove tablete.

Dojenje se mora prekinuti tokom liječenja lijekom Targinact.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o efektu oksikodona i naloksona na plodnost kod ljudi. Nije bilo efekta na parenje ili plodnost kod pacova tretiranih lijekom Targinact (vidjeti dio 5.3).

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

▲ - *Trigonik, lijek sa snažnim uticajem na psihofizičke sposobnosti i prilikom uzimanja takvog lijeka se zabranjuje upravljanje motornim vozilima i mašinama. § - Opojna droga.*

Lijek Targinact umjereno utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rada s mašinama. To je posebno izraženo na početku liječenja, nakon povećanja doze ili promjene lijeka i ako se ove tablete primjenjuju u kombinaciji s drugim lijekovima koji djeluju depresorno na CNS. Pacijentima koji su postigli stabilnu terapijsku dozu ne treba nužno ograničiti upravljanje vozilima ili rad s mašinama. Stoga se pacijenti trebaju konsultovati sa svojim ljekarom o tome da li im je dopušteno upravljati vozilima ili raditi s mašinama.

Pacijente liječene lijekom Targinact kod kojih nastupe somnolencija i/ili epizode iznenadnog usnivanja mora se upozoriti da ne smiju upravljati vozilima niti sudjelovati u aktivnostima u kojima bi smanjena budnost mogla njih ili druge osobe dovesti u opasnost od ozbiljne povrede ili smrti (npr. rad s mašinama) sve dok se takve rekurentne epizode i somnolencija ne povuku (vidjeti i dijelove 4.4 i 4.5).

4.8 Neželjena dejstva

Za procjenu neželjenih dejstava, primijenjeni su sljedeći kriterijumi za definisanje njihove učestalosti:

Vrlo često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)

Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)

Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Unutar svake grupe učestalosti neželjena dejstva su navedena u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Neželjena dejstva kod liječenja bola

Poremećaji imunog sistema

Manje često: preosjetljivost

Poremećaji metabolizma i prehrane

Često: smanjenje apetita do potpunog gubitka apetita

Psihijatrijski poremećaji

Često: nesanica

Manje često: poremećaj razmišljanja, anksioznost, konfuzno stanje, depresija, smanjen libido, nervoza, nemir

Rijetko: zavisnost od lijeka (vidjeti dio 4.4)

Nepoznato: euforično raspoloženje, halucinacije, noćne more, agresija

Poremećaji nervnog sistema

Često: ošamućenost, glavobolja, somnolencija

Manje često: konvulzije (posebno kod osoba s epileptičkim poremećajem ili predispozicijom za pojavu konvulzija), poremećaj pažnje, disgeuzija, poremećaj govora, sinkopa, tremor, letargija

Nepoznato: parestezija, sedacija

Poremećaji oka

Manje često: oštećenje vida

Poremećaji uha i labirinta

Često: vrtoglavica

Srčani poremećaji

Manje često: angina pectoris (posebno kod pacijenata koji u anamnezi imaju bolest koronarnih arterija), palpitacije

Rijetko: tahikardija

Vaskularni poremećaji

Često: navala vrućine

Manje često: smanjen krvni pritisak, povećan krvni pritisak

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

Manje često: dispneja, rinoreja, kašalj

Rijetko: zijevanje

Nepoznato: respiratorna depresija, sindrom centralne apneje u spavanju

Poremećaji probavnog sistema

Često: bol u abdomenu, konstipacija, dijareja, suha usta, dispepsija, povraćanje, mučnina, flatulencija

Manje često: distenzija abdomena

Rijetko: promjene na zubima

Nepoznato: podrigivanje

Poremećaji jetre i žuč

Manje često: povećani jetreni enzimi, žučne kolike

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često: pruritus, kožne reakcije, hiperhidroza

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva

Manje često: mišićni spazmi, trzanje mišića, mialgija

Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema

Manje često: neodgovorna potreba za mokrenjem
Nepoznato: retencija mokraće

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki

Nepoznato: erektilna disfunkcija

Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Često: astenija, umor

Manje često: bol u grudima, groznica, sindrom ustezanja, malaksalost, bol, periferni edem, žeđ

Pretrage

Manje često: smanjenje mase

Rijetko: povećanje mase

Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije

Manje često: povrede zbog nezgoda

Za aktivnu supstancu oksikodon-hidrohlorid poznata su sljedeća dodatna neželjena dejstva:

Zbog svojih farmakoloških karakteristika oksikodon-hidrohlorid može izazvati respiratornu depresiju, miozu, bronhijalni spazam i spazme glatkih mišića kao i suprimirati refleks kašlja.

Infekcije i infestacije

Rijetko: herpes simpleks

Poremećaji imunog sistema

Nepoznato: anafilaktička reakcija

Poremećaji metabolizma i prehrane

Manje često: dehidracija

Rijetko: povećan apetit

Psijhijatrijski poremećaji

Često: promjene raspoloženja i ličnosti, smanjena aktivnost, psihomotorička hiperaktivnost

Manje često: agitacija, poremećaji percepcije (npr. derealizacija)

Poremećaji nervnog sistema

Manje često: poremećaj koncentracije, migrena, hipertoniya, nevoljne mišićne kontrakcije, hipoestezija, poremećaj koordinacije

Nepoznato: hiperalgezija

Poremećaji uha i labirinta

Manje često: oštećenje sluha

Vaskularni poremećaji

Manje često: vazodilatacija

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

Manje često: disfonija

Poremećaji probavnog sistema

Često: štucanje

Manje često: disfagija, ileus, ulceracije u ustima, stomatitis

Rijetko: melena, krvarenje iz desni

Nepoznato: zubni karijes

Poremećaji jetre i žuč

Nepoznato: holestaza

disfunkcija Oddijevog sfinktera

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Manje često: suha koža

Rijetko: urtikarija

Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema

Često: dizurija

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki

Manje često: hipogonadizam

Nepoznato: amenoreja

Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Manje često: edem, tolerancija na lijek

Nepoznato: sindrom ustezanja kod novorođenčeta

Neželjena dejstva kod liječenja sindroma nemirnih nogu

U sljedećem su popisu navedena neželjena dejstva primijećena tokom liječenja lijekom Targinact u 12-sedmičnom, randomiziranom, placebo kontrolisanom kliničkom ispitivanju s ukupno 150 pacijenata liječenih lijekom Targinact i 154 pacijenta koja su primala placebo, u kojem su se primjenjivale dnevne doze između 10 mg/5 mg i 80 mg/40 mg oksikodon-hidrohlorida/nalokson-hidrohlorida. Neželjene reakcije lijeka povezane s primjenom ovih tableta u liječenju bola, a koje nisu primijećene u ispitivanoj populaciji sa sindromom nemirnih nogu navedene su s nepoznatom učestalošću.

Poremećaji imunog sistema

Nepoznato: preosjetljivost

Poremećaji metabolizma i prehrane

Često: smanjenje apetita do potpunog gubitka apetita

Psihijatrijski poremećaji

Često: nesanica, depresija

Manje često: smanjen libido, napadi spavanja

Nepoznato: poremećaj razmišljanja, anksioznost, konfuzno stanje, nervoza, nemir, euforično raspoloženje, halucinacije, noćne more, zavisnost od lijeka, agresija

Poremećaji nervnog sistema

Vrlo često: glavobolja, somnolencija

Često: ošamućenost, poremećaj pažnje, tremor, parestezija

Manje često: disgeuzija

Nepoznato: konvulzije (posebno kod osoba s epileptičkim poremećajem ili predispozicijom za pojavu konvulzija), sedacija, poremećaj govora, sinkopa, letargija

Poremećaji oka

Često: oštećenje vida

Poremećaji uha i labirinta

Često: vrtoglavica

Srčani poremećaji

Nepoznato: angina pectoris (posebno kod pacijenata koji u anamnezi imaju bolest koronarnih arterija), palpitacije, tahikardija

Vaskularni poremećaji

Često: navala vrućine, smanjen krvni pritisak, povećan krvni pritisak

Respiratorni, torakalni i mediastinalni poremećaji

Manje često: dispneja

Nepoznato: kašalj, rinoreja, respiratorna depresija, zijevanje

Poremećaji probavnog sistema

Vrlo često: konstipacija, mučnina

Često: bol u abdomenu, suha usta, povraćanje
Manje često: flatulencija
Nepoznato: distenzija abdomena, dijareja, dispepsija, podrigivanje, promjene na zubima

Poremećaji jetre i žuč

Često: povećani jetreni enzimi (povećani nivoi alanin aminotransferaze, povećani nivoi gama glutamiltransferaze)
Nepoznato: žučne kolike

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Vrlo često: hiperhidroza
Često: pruritus, kožne reakcije

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva

Nepoznato: mišićni spazmi, trzanje mišića, mijalgija

Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema

Nepoznato: neodgovorna potreba za mokrenjem, retencija mokraće

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki

Manje često: erektilna disfunkcija

Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Vrlo često: umor
Često: bol u grudima, groznica, žeđ, bol
Manje često: sindrom ustezanja, periferni edem
Nepoznato: malaksalost, astenija

Pretrage

Nepoznato: smanjenje mase, povećanje mase

Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije

Manje često: povrede zbog nezgoda

Zavisnost od lijeka

Ponavljana primjena lijeka Targinact može dovesti do razvoja zavisnosti od lijeka, čak i pri terapijskim dozama. Rizik od zavisnosti od lijeka može se razlikovati zavisno od faktora rizika kod svakog pojedinog pacijenta, doze koja se primjenjuje i trajanja liječenja opioidom (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se može naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Simptomi trovanja

Zavisno od anamneze pacijenta, predoziranje lijekom Targinact može se očitovati simptomima koji su rezultat bilo djelovanja oksikodona (agonist opioidnih receptora) bilo naloksona (antagonist opioidnih receptora).

Simptomi predoziranja oksikodonom uključuju miozu, depresiju disanja, somnolenciju koja napreduje prema stuporu, hipotoniju, bradikardiju kao i hipotenziju. Koma, nekardiogeni plućni edem i zatajenje cirkulacije mogu se javiti kod težih slučajeva i dovesti do smrtnog ishoda.

Pri predoziranju oksikodonom primijećena je toksična leukoencefalopatija.

Pojava simptoma predoziranja koji su posljedica samo naloksona malo je vjerovatna.

Liječenje trovanja

Simptome ustezanja koji su nastali zbog predoziranja naloksonom treba liječiti simptomatski pod strogim ljekarskim nadzorom.

Klinički simptomi koji upućuju na predoziranje oksikodonom mogu se liječiti primjenom antagonista opioda (npr. intravenska primjena 0,4-2 mg nalokson-hidrohlorida). Primjena se, zavisno od kliničke potrebe, može ponavljati u intervalima od 2 do 3 minute. Može se primijeniti i infuzija 2 mg nalokson-hidrohlorida u 500 mL 0,9% rastvora natrijum-hlorida ili 5% dekstroze (0,004 mg/mL naloksona). Brzina infuzije se mora prilagoditi prethodno primijenjenim bolusnim dozama i kliničkom odgovoru pacijenta na liječenje.

Može se razmotriti i ispiranje želuca.

Za liječenje cirkulacijskog šoka koji prati predoziranje po potrebi se sprovode potporne mjere (umjetno disanje, kisik, vazopresori i nadoknada tečnosti infuzijom). Kod kardijalnog aresta ili aritmija može biti potrebna masaža srca ili defibrilacija. Po potrebi se sprovodi umjetno disanje. Mora se održavati metabolizam tečnosti i elektrolita.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Analgetici; Opioidi; Prirodni alkaloidi opijuma

ATK oznaka: N02AA55

Mehanizam djelovanja

Oksikodon i nalokson imaju afinitet za kapa, mi i delta opioidne receptore u mozgu, kičmenoj moždini i perifernim organima (npr. crijevu). Oksikodon na tim receptorima djeluje kao agonist opioidnih receptora i veže se za endogene opioidne receptore u CNS-u. Za razliku od oksikodona, nalokson je čisti antagonist koji djeluje na sve tipove opioidnih receptora.

Farmakodinamički efekti

Zbog izraženog metabolizma prvog prolaza, bioraspoloživost naloksona nakon oralne primjene iznosi < 3%. Stoga je mala vjerovatnoća pojave klinički značajnog sistemskog efekta. Nalokson smanjuje poremećaje crijevne funkcije koji su inače karakteristični za liječenje opioidima tako što lokalno kompetitivno antagonistički utiče na djelovanje oksikodona na opioidne receptore u crijevu.

Klinička efikasnost i sigurnost

Za efekte opioda na endokrini sistem vidjeti dio 4.4.

Pretklinička ispitivanja pokazuju različite efekte prirodnih opioda na dijelove imunog sistema. Klinički značaj tih nalaza nije poznat. Nije poznato da li oksikodon, kao polusintetski opioid, ima slične efekte na imuni sistem kao i prirodni opiodi.

Analgezija

U dvostruko slijepo ispitivanje s paralelnim grupama u trajanju od 12 sedmica bila su uključena 322 pacijenta s konstipacijom izazvanom liječenjem opioidima. Pacijenti koji su liječeni kombinacijom oksikodon-hidrohlorida i nalokson-hidrohlorida imali su u prosjeku jedno dodatno potpuno spontano

pražnjenje crijeva (bez primjene laksativa) u zadnjoj sedmici liječenja u poređenju s pacijentima koji su nastavili uzimati slične doze oksikodon-hidrohlorida u obliku tableta s produženim oslobađanjem ($p < 0,0001$). Primjena laksativa u prve četiri sedmice bila je značajno manja u grupi pacijenata koji su uzimali kombinaciju oksikodon-nalokson u odnosu na grupu koja je uzimala samo oksikodon (31% u odnosu na 55%, $p < 0,0001$). Slične rezultate pokazalo je i ispitivanje s 265 pacijenata bez maligne bolesti u kojem su upoređivane dnevne doze kombinacije oksikodon-hidrohlorida i nalokson-hidrohlorida od 60 mg/30 mg do 80 mg/40 mg s monoterapijom oksikodon-hidrohloridom u istom rasponu doza.

Sindrom nemirnih nogu

U 12-sedmičnom dvostruko slijepom ispitivanju efikasnosti, 150 pacijenata koji su u trenutku randomizacije imali težak do vrlo težak idiopatski sindrom nemirnih nogu, liječeno je oksikodon-hidrohloridom/nalokson-hidrohloridom. Težak sindrom definiše se kao rezultat između 21 i 30 na Internacionalnoj skali za ocjenu težine sindroma nemirnih nogu (engl. *International Restless Leg Syndrome*, IRLS), a vrlo težak sindrom kao IRLS rezultat između 31 i 40. Pacijenti su tokom čitavog perioda liječenja pokazivali klinički relevantno i statistički značajno poboljšanje srednje vrijednosti IRLS rezultata u poređenju s placebom, uz smanjenje srednje vrijednosti IRLS rezultata za 5,9 bodova u odnosu na placebo u 12. sedmici (za pacijente koji su prekinuli sudjelovanje u ispitivanju pretpostavlja se efekat sličan onome kod pacijenata koji su završili ispitivanje uz placebo, što je vrlo konzervativan pristup). Početak efikasnosti zabilježen je već od 1. sedmice liječenja. Slični rezultati su zabilježeni i za poboljšanje težine simptoma sindroma nemirnih nogu (mjereno rezultatom na skali za ocjenu težine simptoma sindroma nemirnih nogu RLS-6), kvalitetu života mjerenu upitnikom QoL-RLS (engl. *Quality of Life - Restless Leg syndrome*), kvalitetu sna (mjerenu rezultatom na skali za ocjenu kvaliteta sna iz ispitivanja MOS [engl. *Medical Outcomes Study sleep scale*]) i udio ispitanika s remisijom bolesti prema IRLS rezultatu. Nijedan ispitanik nije imao potvrđen slučaj augmentacije tokom ispitivanja.

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Oksikodon-hidrohlorid

Apsorpcija

Apsolutna bioraspoloživost oksikodona nakon oralne primjene je visoka i iznosi do 87%.

Distribucija

Nakon apsorpcije oksikodon se raspodjeljuje po cijelom tijelu. Oko 45% se veže za proteine plazme. Oksikodon prolazi kroz placentu i može se pronaći u majčinom mlijeku.

Biotransformacija

Oksikodon se metabolizira u crijevu i jetri u noroksikodon i oksimorfon i različite konjugate glukuronida. Noroksikodon, oksimorfon i noroksimorfon nastaju posredstvom sistema citokroma P450. Kinidin smanjuje stvaranje oksimorfona kod ljudi bez značajnijeg uticaja na farmakodinamiku oksikodona. Uticaj metabolita na ukupan farmakodinamički efekat je zanemariv.

Eliminacija

Oksikodon i njegovi metaboliti izlučuju se urinom i fecesom.

Nalokson-hidrohlorid

Apsorpcija

Nakon oralne primjene nalokson ima vrlo nisku sistemska bioraspoloživost koja iznosi $< 3\%$.

Distribucija

Nalokson prolazi kroz placentu. Nije poznato da li se nalokson izlučuje i u majčino mleko.

Biotransformacija i eliminacija

Poluvrijeme eliminacije u plazmi nakon parenteralne primjene iznosi približno jedan sat. Trajanje djelovanja zavisi od doze i puta primjene. Intramuskularna injekcija ima dugotrajniji efekat u odnosu na intravenske doze. Nalokson se metabolizira u jetri i izlučuje urinom. Glavni metaboliti su nalokson-glukuronid, 6 β -naloksol i njegov glukuronid.

Kombinacija oksikodon-hidrohlorida/nalokson-hidrohlorida (lijek Targinact)

Farmakokinetički/farmakodinamički odnosi

Farmakokinetička svojstva oksikodona u lijeku Targinact ekvivalentna su onima u tabletama oksikodon-hidroklorida s produženim oslobađanjem primijenjenim zajedno s tabletama nalokson-hidroklorida s produženim oslobađanjem.

Sve jačine lijeka Targinact međusobno su zamjenjive.

Nakon oralne primjene maksimalna doze lijeka Targinact kod zdravih ispitanika, koncentracije naloksona u plazmi su tako niske da nije moguće sprovesti farmakokinetičku analizu. Kako bi se sprovedla farmakokinetička analiza, korišten je nalokson-3-glukuronid kao surogat marker, jer je njegova koncentracija u plazmi dovoljno visoka da se može izmjeriti.

Sve u svemu, nakon uzimanja doručka sa puno masti, bioraspoloživost i maksimalna koncentracija oksikodona u plazmi (C_{max}) povećane su za prosječno 16% odnosno 30% u poređenju s onima izmjerenima kod primjene natašte. Te se razlike ne smatraju klinički značajnim, stoga se tablete s produženim oslobađanjem lijeka Targinact mogu uzimati sa ili bez hrane (vidjeti dio 4.2).

Ispitivanja metabolizma lijeka sprovedena u *in vitro* uslovima ukazala su da je pojava klinički značajnih interakcija koje bi uključivale lijek Targinact malo vjerovatna.

Stariji pacijenti

Oksikodon

Kod starijih je PIK_t oksikodona u prosjeku bio povećan na 118% (90% C.I.: 103, 135) u odnosu na onaj izmjeren kod mladih dobrovoljaca. C_{max} oksikodona u prosjeku je bio povećan na 114% (90% C.I.: 102, 127). C_{min} oksikodona u prosjeku je bio povećan na 128% (90% C.I.: 107, 152).

Nalokson

Kod starijih je PIK_t naloksona u prosjeku bio povećan na 182% (90% C.I.: 123, 270) u odnosu na onaj izmjeren kod mladih dobrovoljaca. C_{max} naloksona u prosjeku je bio povećan na 173% (90% C.I.: 107, 280). C_{min} naloksona u prosjeku je bio povećan na 317% (90% C.I.: 142, 708).

Nalokson-3-glukuronid

Kod starijih je PIK_t nalokson-3-glukuronida u prosjeku bio povećan na 128% (90% C.I.: 113, 147) u odnosu na onaj izmjeren kod mladih dobrovoljaca. C_{max} nalokson-3-glukuronida u prosjeku je bio povećan na 127% (90% C.I.: 112, 144). C_{min} nalokson-3-glukuronida u prosjeku je bio povećan na 125% (90% C.I.: 105, 148).

Pacijenti s oštećenom funkcijom jetre

Oksikodon

U poređenju sa zdravim dobrovoljcima, kod ispitanika s blago, umjereno, odnosno teško oštećenom funkcijom jetre PIK_{INF} za oksikodon u prosjeku je bio povećan na 143% (90% C.I.: 111, 184), 319% (90% C.I.: 248, 411), odnosno 310% (90% C.I.: 241, 398). C_{max} oksikodona u prosjeku je bio povećan na 120% (90% C.I.: 99, 144), 201% (90% C.I.: 166, 242) odnosno 191% (90% C.I.: 158, 231) kod ispitanika s blago, umjereno, odnosno teško oštećenom funkcijom jetre u odnosu na zdrave dobrovoljce. U poređenju sa zdravim dobrovoljcima, kod ispitanika s blago, umjereno, odnosno teško oštećenom funkcijom jetre $t_{1/2Z}$ oksikodona u prosjeku je bio povećan na 108% (90% C.I.: 70, 146), 176% (90% C.I.: 138, 215) odnosno 183% (90% C.I.: 145, 221).

Nalokson

U poređenju sa zdravim dobrovoljcima, kod ispitanika s blago, umjereno, odnosno teško oštećenom funkcijom jetre PIK_t naloksona je u prosjeku bio povećan na 411% (90% C.I.: 152, 1112), 11518% (90% C.I.: 4259, 31149) odnosno 10666% (90% C.I.: 3944, 28847). C_{max} naloksona u prosjeku je bio povećan na 193% (90% C.I.: 115, 324), 5292% (90% C.I.: 3148, 8896), odnosno 5252% (90% C.I.: 3124, 8830) kod ispitanika s blago, umjereno, odnosno teško oštećenom funkcijom jetre u odnosu na zdrave dobrovoljce. Budući da nema dovoljno dostupnih podataka $t_{1/2Z}$ i odgovarajući PIK_{INF} naloksona nisu izračunati. Stoga su poređenja bioraspoloživosti za nalokson zasnovana na vrijednostima PIK_t .

Nalokson-3-glukuronid

U poređenju sa zdravim dobrovoljcima, kod ispitanika s blago, umjereno, odnosno teško oštećenom funkcijom jetre PIK_{INF} za nalokson-3-glukuronid u prosjeku je bio povećan na 157% (90% C.I.: 89, 279), 128% (90% C.I.: 72, 227), odnosno 125% (90% C.I.: 71, 222). C_{max} nalokson-3-glukuronida u prosjeku je bio povećan na 141% (90% C.I.: 100, 197), 118% (90% C.I.: 84, 166), odnosno smanjio na 98% (90% C.I.: 70, 137) kod ispitanika s blago, umjereno, odnosno teško oštećenom funkcijom jetre u odnosu na zdrave dobrovoljce. U poređenju sa zdravim dobrovoljcima, kod ispitanika s blago, umjereno, odnosno teško oštećenom funkcijom jetre $t_{1/2Z}$ nalokson-3-glukuronida u prosjeku je bio povećan na 117% (90% C.I.: 72, 161), smanjen na 77% (90% C.I.: 32, 121), odnosno smanjen na 94% (90% C.I.: 49, 139).

Pacijenti s oštećenom funkcijom bubrega

Oksikodon

U poređenju sa zdravim dobrovoljcima, kod ispitanika s blago, umjereno, odnosno teško oštećenom funkcijom bubrega PIK_{INF} oksikodona u prosjeku je bio povećan na 153% (90% C.I.: 130, 182), 166% (90% C.I.: 140, 196), odnosno 224% (90% C.I.: 190, 266). C_{max} oksikodona u prosjeku je bio povećan na 110% (90% C.I.: 94, 129), 135% (90% C.I.: 115, 159), odnosno 167% (90% C.I.: 142, 196) kod ispitanika s blago, umjereno, odnosno teško oštećenom funkcijom bubrega u odnosu na zdrave dobrovoljce. U poređenju sa zdravim dobrovoljcima, kod ispitanika s blago, umjereno, odnosno teško oštećenom funkcijom bubrega $t_{1/2Z}$ oksikodona u prosjeku je bio povećan na 149%, 123%, odnosno 142%.

Nalokson

U poređenju sa zdravim dobrovoljcima, kod ispitanika s blago, umjereno, odnosno teško oštećenom funkcijom bubrega PIK_t naloksona u prosjeku je bio povećan na 2850% (90% C.I.: 369, 22042), 3910% (90% C.I.: 506, 30243), odnosno 7612% (90% C.I.: 984, 58871). C_{max} naloksona u prosjeku je bio povećan na 1076% (90% C.I.: 154, 7502), 858% (90% C.I.: 123, 5981), odnosno 1675% (90% C.I.: 240, 11676) kod ispitanika s blago, umjereno, odnosno teško oštećenom funkcijom bubrega u odnosu na zdrave dobrovoljce. Budući da nema dovoljno dostupnih podataka $t_{1/2Z}$ i odgovarajući PIK_{INF} naloksona nisu izračunati. Stoga su poređenja bioraspoloživosti za nalokson zasnovana na vrijednostima PIK_t . Na odnose je možda uticalo to što nije bilo moguće u potpunosti prikazati koncentracije naloksona u plazmi zdravih dobrovoljaca.

Nalokson-3-glukuronid

U poređenju sa zdravim dobrovoljcima, kod ispitanika s blago, umjereno, odnosno teško oštećenom funkcijom bubrega PIK_{INF} nalokson-3-glukuronida u prosjeku je bio povećan na 220% (90% C.I.: 148, 327), 370% (90% C.I.: 249, 550), odnosno 525% (90% C.I.: 354, 781). C_{max} nalokson-3-glukuronida u prosjeku je bio povećan na 148% (90% C.I.: 110, 197), 202% (90% C.I.: 151, 271), odnosno 239% (90% C.I.: 179, 320) kod ispitanika s blago, umjereno, odnosno teško oštećenom funkcijom bubrega u odnosu na zdrave dobrovoljce. Za $t_{1/2Z}$ nalokson-3-glukuronida nije nađena značajna razlika između ispitanika s oštećenom funkcijom bubrega i zdravih dobrovoljaca.

Zloupotreba

Da bi se sačuvala svojstva produženog oslobađanja, tablete lijeka Targinact se ne smiju lomiti, drobiti ili žvakati jer to dovodi do brzog oslobađanja aktivnih supstanci. Dodatno, nalokson se sporije izlučuje iz organizma ako se primijeni intranazalno. Zbog ta dva svojstva, lijek Targinact neće imati namijenjen efekat ako se zloupotrijebi. Kod pacova zavisnih od oksikodona intravenska primjena kombinacije oksikodon-hidrohlorida i nalokson-hidrohlorida u odnosu 2:1 dovela je do pojave simptoma ustezanja.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nema podataka iz ispitivanja reproduktivne toksičnosti kombinacije oksikodona i naloksona. Ispitivanja koja su sprovedena sa svakom aktivnom supstancom posebno pokazala su da oksikodon u dozama do 8 mg/kg tjelesne mase ne utiče na fertilitet i rani embrionalni razvoj kod mužjaka i ženki pacova. Također ne prouzrokuje malformacije kod pacova u dozama do 8 mg/kg niti kod kunića u dozama do 125 mg/kg tjelesne mase. Međutim, kada su pojedinačni fetus kunića uzeti u statističku procjenu, primijećen je povećan broj razvojnih varijacija koje su bile zavisne od doza (povećana incidencija 27. presakralnog pršljena i dodatnih parova rebra). Kada su ti parametri statistički procijenjivani kod mladunaca, bila je povećana samo incidencija pojave 27. presakralnog pršljena, i to samo u grupi koja je primala 125 mg/kg oksikodona, dozu koja izaziva teške farmakotoksične efekte kod gravidnih ženki. U ispitivanju o prenatalnom i postnatalnom razvoju pacova generacije F1, tjelesna masa bila je manja

kod doze od 6 mg/kg/dan u odnosu na tjelesnu masu kontrolne grupe kod doza koje su dovele do smanjenja tjelesne mase majke i smanjenog unosa hrane (NOAEL 2 mg/kg tjelesne mase). Nije bilo efekata na parametre fizičkog, refleksnog i senzornog razvoja, niti na pokazatelje povezane sa ponašanjem i razmnožavanjem. Standardna ispitivanja reproduktivne toksičnosti oralno primijenjenog naloksona pokazala su da visoke oralne doze naloksona nisu imale teratogene i/ili embriotoksične, odnosno fetotoksične efekte i nisu imale efekta na perinatalni/postnatalni razvoj. Nalokson primijenjen u vrlo visokim dozama (800 mg/kg/dan) izazvao je povećanu smrtnost mladunčadi neposredno nakon postpartalnog perioda u dozama koje dovode do značajne toksičnosti kod ženki pacova (npr. gubitak tjelesne mase, konvulzije). Međutim, kod preživjelih mladunaca nisu primijećeni efekti na razvoj ili ponašanje.

Nisu sprovedena dugotrajna ispitivanja kancerogenosti kombinacije oksikodona i naloksona. Kancerogenost je procijenjena u dvogodišnjem ispitivanju sprovedenom na Sprague-Dawley pacovima pomoću želučane sonde. Oksikodon nije povećao incidenciju tumora kod mužjaka i ženki pacova pri dozama do 6 mg/kg/dan. Doze su bile ograničene opioidnim farmakološkim efektima oksikodona. Za nalokson je sprovedeno ispitivanje oralne kancerogenosti kod pacova pri dozama do 100 mg/kg/dan u trajanju od 24 mjeseca, i šestomjesečno ispitivanje kancerogenosti na TgrasH2 miševima pri dozama do 200 mg/kg/dan. Rezultati ove dvije studije ukazuju da nalokson nije bio kancerogen u tim uslovima.

Oksikodon i nalokson, kao pojedinačne aktivne supstance, pokazuju klastogeni potencijal u *in vitro* testovima. Slični efekti nisu primijećeni u *in vivo* uslovima, čak niti kod primjene toksičnih doza. Rezultati ukazuju da se kod ljudi rizik od mutagenosti lijeka Targinact primijenjenog u terapijskim koncentracijama može isključiti sa zadovoljavajućom sigurnošću.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Spisak pomoćnih supstanci

Targinact 5 mg/2,5 mg

Jezgro tablete:

Etilceluloza

Stearil alkohol

Laktoza, monohidrat

Talk

Magnezijum-stearat

Hidroksipropilceluloza

Obloga tablete:

Polivinil alkohol, djelimično hidrolizovan

Titanijum-dioksid (E171)

Makrogol 3350

Talk

Brilliant blue FCF aluminium lake (E133)

Targinact 10 mg/5 mg

Jezgro tablete:

Etilceluloza

Stearil alkohol

Laktoza, monohidrat

Talk

Magnezijum-stearat

Povidon K30

Obloga tablete:

Polivinil alkohol, djelimično hidrolizovan

Titanijum-dioksid (E171)

Makrogol 3350

Talk

Targinact 20 mg/10 mg

Jezgro tablete:

Etilceluloza
Stearil alkohol
Laktoza, monohidrat
Talk
Magnezijum-stearat
Povidon K30

Obloga tablete:

Polivinil alkohol, djelimično hidrolizovan
Titanijum-dioksid (E171)
Makrogol 3350
Talk
Željezo-oksidi, crveni (E172)

Targinact 40 mg/20 mg

Jezgro tablete:

Etilceluloza
Stearil alkohol
Laktoza, monohidrat
Talk
Magnezijum-stearat
Povidon K30

Obloga tablete:

Polivinil alkohol, djelimično hidrolizovan
Titanijum-dioksid (E171)
Makrogol 3350
Talk
Željezo-oksidi, žuti (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok trajanja

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

Targinact 5 mg/2,5 mg

Čuvati u originalnom pakovanju zbog zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/aluminijumski blisteri.

Veličina pakovanja: 30 tableta.

6.6 Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Bilo koji neiskorišteni lijek ili otpadni materijal treba ukloniti u skladu s lokalnim propisima.

6.7 Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz lječarski recept.

Lijek se izdaje uz ljeakarski recept napisan u dva primjerka, sa oznakom „kopija“ na drugom primjerku i naznačenjem rednog broja knjige evidencije o izdatom receptu.

7 NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište)

BARD PHARMACEUTICALS LIMITED,
Unit 191, Cambridge Science Park, Milton Road,
Cambridge CB4 0GW, Velika Britanija

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)

Mundipharma DC B.V.,
Leusderend 16,
3832 RC Leusden, Nizozemska

NOSITELJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

MEDIS INTERNATIONAL d.o.o. Sarajevo,
Ahmeta Muratbegovića 2, 71000 Sarajevo,
Bosna i Hercegovina

8 BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Targinact 30 x 5 mg/2,5 mg tablete s produženim oslobađanjem: 04-07.3-2-8607/24 od 22.04.2025.
Targinact 30 x 10 mg/5 mg tablete s produženim oslobađanjem: 04-07.3-2-8608/24 od 22.04.2025.
Targinact 30 x 20 mg/10 mg tablete s produženim oslobađanjem: 04-07.3-2-8609/24 od 22.04.2025.
Targinact 30 x 40 mg/20 mg tablete s produženim oslobađanjem: 04-07.3-2-8610/24 od 22.04.2025.

9 DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

22.04.2025.