

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Targinact 10 mg/5 mg, comprimés à libération prolongée

Targinact 20 mg/10 mg, comprimés à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Targinact 10 mg/5 mg :

Chaque comprimé à libération prolongée contient 10 mg de chlorhydrate d'oxycodone équivalent à 9,0 mg d'oxycodone, 5,45 mg de chlorhydrate de naloxone dihydraté équivalent à 5,0 mg de chlorhydrate de naloxone et 4,5 mg de naloxone.

Targinact 20 mg/10 mg

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

Excipients :

Targinact 10 mg/5 mg

Excipients : 1 comprimé à libération prolongée contient 64,25 mg de lactose monohydraté

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

Targinact 20 mg/10 mg

Excipients : 1 comprimé à libération prolongée contient 54,50 mg de lactose monohydraté

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

comprimés à libération prolongée

Targin 10 mg/5 mg comprimés à libération prolongée sont des comprimés enrobés, blancs, de forme allongée, non sécables et marqués de la mention « OXN » d'un côté et « 10 » de l'autre côté.

Targin 20 mg/10 mg comprimés à libération prolongée sont des comprimés enrobés, roses, de forme allongée, non sécables et marqués de la mention « OXN » d'un côté et « 20 » de l'autre côté.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Douleur sévère ne pouvant être traitée de manière adéquate que par des analgésiques opioïdes.

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Targinact s'administre par voie orale.

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

Adultes

La dose initiale habituelle pour un patient naïf d'opioïdes est de 10 mg/5 mg de chlorhydrate d'oxycodone / chlorhydrate de naloxone à intervalle de 12 heures. Targinact 10 mg/5 mg comprimés à libération prolongée convient pour ces patients. Pour les patients qui nécessitent des doses plus élevées, il est recommandé d'utiliser Targinact 20 mg/10 mg comprimés à libération prolongée.

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

Lors des études cliniques, seuls des patients ayant précédemment reçu de l'oxycodone sont passés à l'administration de Targinact. Jusqu'à présent, il n'existe aucune donnée clinique à laquelle se référer lors de la transition entre d'autres analgésiques et Targinact conformément aux étapes II ou III de l'échelle analgésique de l'OMS.

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

La dose journalière maximale de Targinact est limitée à 40/20 mg (correspondant à 40 mg de chlorhydrate d'oxycodone et 20 mg de chlorhydrate de naloxone ou à une administration deux fois par jour de Targinact 20/10 mg comprimés à libération prolongée par exemple). Les patients qui nécessitent des doses plus élevées doivent recevoir de l'oxycodone à libération prolongée supplémentaire aux mêmes intervalles de temps, en tenant compte de la dose journalière maximale de 400 mg d'oxycodone à libération prolongée. En cas d'administration d'oxycodone supplémentaire, l'effet bénéfique de la naloxone sur la fonction intestinale peut être altéré.

Certains patients qui prennent Targinact selon un schéma régulier nécessitent des analgésiques à libération immédiate comme médicaments « de secours » en cas d'accès douloureux. Targinact n'est pas indiqué pour le traitement des accès douloureux. Pour le traitement d'un accès douloureux, une seule dose du « médicament de secours » doit être équivalente à un sixième de la dose journalière de chlorhydrate d'oxycodone. La nécessité de plus de deux doses « de secours » par jour indique généralement la nécessité d'augmenter la dose de Targinact. Cette adaptation de la posologie doit être effectuée tous les 1-2 jours, par étape de 10/5 mg de chlorhydrate d'oxycodone / chlorhydrate de naloxone 2 x par jour, jusqu'à ce qu'une dose stable soit atteinte. L'objectif est de déterminer une dose bijournalière spécifique au patient, capable de maintenir une analgésie suffisante et d'entraîner l'utilisation la moins fréquente possible du médicament de secours aussi longtemps que le traitement analgésique est nécessaire.

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

Lors du traitement d'une douleur non maligne, des doses journalières allant jusqu'à 40 mg/20 mg de chlorhydrate d'oxycodone / chlorhydrate de naloxone (correspondant à 40 mg de chlorhydrate d'oxycodone et 20 mg chlorhydrate de naloxone ou à l'administration deux fois par jour de Targinact 20 mg/10 mg comprimés à libération prolongée) sont habituellement suffisantes mais des doses plus élevées de chlorhydrate d'oxycodone à libération prolongée peuvent s'avérer nécessaires.

Les comprimés à libération prolongée peuvent être pris avec ou sans nourriture, avec une quantité suffisante de liquide. Targinact doit être avalé en entier et ne peut être ni coupé ni mâché.

Targinact ne doit pas être administré pendant une plus longue période que l'absolue nécessité. Si un traitement analgésique à long terme est nécessaire en raison de la nature et de la sévérité de la maladie, il est indispensable d'effectuer un suivi attentif et régulier afin de déterminer dans quelle mesure le

traitement doit se poursuivre. Lorsque le patient ne nécessite plus de traitement opioïde, il est recommandé de diminuer progressivement la dose.

Enfants (âgés de moins de 18 ans)

Targinact n'est pas recommandé chez les enfants âgés de moins de 18 ans en raison du manque de données concernant sa sécurité et son efficacité.

Patients âgés

Tout comme pour les adultes plus jeunes, la posologie doit être adaptée à l'intensité de la douleur et à la sensibilité individuelle de chaque patient.

Patients atteints d'une insuffisance hépatique

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

Patients atteints d'une insuffisance rénale

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

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients.
- Toute situation dans laquelle les opioïdes sont contre-indiqués.
- Dépression respiratoire sévère accompagnée d'hypoxie et/ou d'hypercapnie ; maladie pulmonaire obstructive chronique sévère,
- Cœur pulmonaire,
- Asthme bronchique aigu sévère,
- iléus paralytique non induit par les opioïdes,

- Insuffisance hépatique modérée à sévère.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Targinact ne convient pas au traitement des symptômes de sevrage.

Si Targinact est utilisé de manière inappropriée par voie parentérale, intranasale ou orale par des individus dépendants aux agonistes opioïdes, tels que l'héroïne, la morphine ou la méthadone, on s'attend à ce qu'il entraîne des symptômes de sevrage marqués – en raison des propriétés antagonistes de la naloxone sur les récepteurs opioïdes – ou à ce qu'il accentue les symptômes de sevrage déjà présents (voir rubrique 4.9 - « Surdosage »).

Toute utilisation inappropriée de Targinact par des personnes dépendantes est fortement déconseillée.

Aucune étude n'a été réalisée sur la sécurité et l'efficacité de Targinact chez les enfants âgés de moins de 18 ans, c'est pourquoi son utilisation n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 18 ans.

La sécurité et l'efficacité de ce produit n'ont pas été déterminées chez les patients cancéreux et/ou les patients atteints de métastases hépatiques.

Le risque principal associé aux opioïdes est la dépression respiratoire.

La prudence s'impose en cas d'administration de Targinact à des patients âgés ou affaiblis, à des patients atteints d'une légère insuffisance hépatique ou rénale, à des patients souffrant d'un iléus paralytique induit par les opioïdes, à des patients souffrant d'une altération sévère de la fonction pulmonaire, d'un myxœdème, d'une hypothyroïdie, de la maladie d'Addison (insuffisance surrénalienne), d'une psychose toxique, d'une cholélithiase, d'une hypertrophie prostatique, d'alcoolisme, de delirium tremens, d'une pancréatite, d'une hypotension, d'une hypertension, d'une maladie cardiovasculaire préexistante, d'un trauma crânien (en raison du risque d'augmentation de la pression intracrânienne), d'un trouble épileptique ou d'une prédisposition aux convulsions, ou à des patients sous inhibiteurs de la MAO.

Targinact doit également être administré avec précaution aux patients souffrant d'une légère insuffisance hépatique et rénale. Un suivi médical minutieux est particulièrement essentiel chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale sévère.

Le développement d'une diarrhée est un effet possible de la naloxone.

Les patients sous traitement prolongé aux opioïdes à fortes doses peuvent initialement présenter des

symptômes de sevrage lors de la transition vers Targinact. Ces patients nécessitent une attention particulière.

Lors d'une administration prolongée, il est possible que le patient développe une accoutumance au médicament et que des doses plus élevées soient nécessaires pour maintenir l'effet analgésique souhaité. L'administration chronique de Targinact peut entraîner une dépendance physique. Des symptômes de sevrage peuvent se manifester en cas d'arrêt brutal du traitement. Si le traitement avec Targinact n'est plus nécessaire, il est recommandé de diminuer progressivement la dose journalière.

Targinact se présente sous la forme d'une matrice de polymère double, à usage oral uniquement. L'administration inappropriée, par injections parentérales, des composants du comprimé (en particulier le talc) peut entraîner une nécrose locale des tissus et des granulomes pulmonaires ou aboutir à d'autres effets indésirables sévères et potentiellement fatals. Chez les personnes dépendantes aux opioïdes, l'utilisation inappropriée de Targinact peut induire des symptômes de sevrage aigus ou accentuer des symptômes déjà existants.

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

Targinact n'est pas recommandé pour une utilisation en période préopératoire ni au cours des 12-24 premières heures suivant une intervention. En fonction du type et de l'importance de la chirurgie, du protocole anesthésique choisi ou des médicaments coadministrés et en fonction de la situation individuelle du patient, le moment précis et adéquat pour l'initiation du traitement postopératoire avec Targinact dépend d'une évaluation minutieuse des avantages et des risques pour chaque patient en particulier.

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

L'utilisation de Targinact peut entraîner un contrôle antidopage positif.

Ce médicament contient du lactose. Les patients souffrant des affections héréditaires rares que sont l'intolérance au galactose, la carence en lactase de Lapp ou la malabsorption de glucose-galactose ne doivent pas prendre Targinact.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Les substances dotées d'un effet déprimeur sur le SNC (p. ex. : alcool, autres opioïdes, sédatifs, hypnotiques, antidépresseurs, somnifères, phénothiazines, neuroleptiques, antihistaminiques et antiémétiques) peuvent accentuer l'effet déprimeur sur le SNC (p. ex. : dépression respiratoire) de Targinact.

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

Des études métaboliques réalisées *in vitro* indiquent l'absence d'interaction cliniquement significative entre l'oxycodone et la naloxone. Aux concentrations thérapeutiques, Targinact ne devrait pas entraîner d'interactions cliniquement significatives avec d'autres médicaments administrés simultanément et métabolisés par les isoformes CYP CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9/19, CYP2D6, CYP2E1 et CYP3A4. En outre, la probabilité d'interactions cliniquement significatives entre le paracétamol, l'acide acétylsalicylique ou la naltrexone et la combinaison d'oxycodone et de naloxone à concentrations thérapeutiques est minime.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe aucune donnée concernant l'utilisation de Targinact chez les femmes enceintes et lors de l'accouchement. Des données limitées concernant l'utilisation de l'oxycodone au cours de la grossesse chez la femme ne montrent aucune augmentation du risque d'anomalies congénitales. Les données cliniques disponibles à propos de l'exposition à la naloxone au cours de la grossesse sont trop peu nombreuses. Cependant, l'exposition systémique de la femme à la naloxone est relativement faible après l'utilisation de Targinact (voir rubrique 5). L'oxycodone ainsi que la naloxone traversent le placenta. Aucune étude animale n'a été réalisée sur l'association d'oxycodone et de naloxone (voir rubrique 5.3). Les études animales à propos de l'oxycodone et de la naloxone utilisées seules ne montrent aucun effet tératogène ou embryotoxique. En cas d'utilisation à long terme au cours de la grossesse, l'oxycodone peut entraîner des symptômes de sevrage chez le nouveau-né. Si elle est administrée au cours de l'accouchement, l'oxycodone peut provoquer une dépression respiratoire chez le nouveau-né. Targinact ne doit être utilisé au cours de la grossesse que si les avantages dépassent les risques éventuels pour le fœtus ou le nouveau-né

Allaitement

L'oxycodone passe dans le lait maternel. Un rapport de concentration lait-plasma de 3,4:1 a été mesuré. C'est pourquoi, il est possible que l'enfant allaité éprouve des effets de l'oxycodone. On ne sait pas si la naloxone passe également dans le lait maternel. Cependant, après l'utilisation de Targinact, les taux systémiques de naloxone sont très faibles (voir rubrique 5). Il convient d'arrêter l'allaitement en cas de traitement avec Targinact.

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

Targinact peut influencer l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Ceci est particulièrement le cas lors du début du traitement avec Targinact, après une augmentation de la dose ou après la transition à partir d'un autre produit et si Targinact est utilisé simultanément avec de l'alcool ou avec d'autres substances inhibitrices du système nerveux central. Les patients habitués à recevoir une dose établie ne présentent pas forcément une diminution de leur aptitude. C'est pourquoi les patients doivent s'entretenir avec leur médecin à propos de la possibilité de conduire des véhicules et d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

La classification des effets indésirables repose sur les groupes de fréquence suivants :

Très fréquent ($\geq 1/10$)

fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

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

Affections du système immunitaire

Peu fréquent : Hypersensibilité

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquent : Diminution de l'appétit allant jusqu'à une anorexie

Affections psychiatriques

Fréquent : Anxiété, agitation

Peu fréquent : Troubles de la pensée, confusion, dépression, hallucinations

Affections du système nerveux

Fréquent : Céphalée, sédation, tremblements

Peu fréquent : Troubles de l'attention, paresthésie, trouble d'élocution

Rare : Convulsions (en particulier chez les personnes atteintes d'un trouble épileptique ou prédisposées aux convulsions)

Non connu : Syncopes

Affections oculaires

Peu fréquent : Troubles de la vue

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Fréquent : Vertiges

Affections cardiaques

Peu fréquent : Angine de poitrine, en particulier chez les patients présentant des antécédents de maladie artérielle coronaire, palpitations

Affections vasculaires

Fréquent : Hypotension

Peu fréquent : Hypertension

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquent : Rhinorrhée, bâillements

Peu fréquent : Dyspnée

Affections gastro-intestinales

Fréquent : Douleur abdominale, diarrhée, sécheresse buccale, flatulence, vomissements, nausées

Non connu : Constipation

Affections hématologiques et du système lymphatique

Non connu : Colique biliaire

Affections des organes de reproduction et du sein

Peu fréquent : Troubles érectiles

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : Prurit, réactions cutanées, hyperhidrose

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquent : Spasmes musculaires, fasciculations musculaires, myalgie

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent : Syndrome de sevrage médicamenteux, bouffées de chaleurs et de froid, frissons, asthénie

Peu fréquent : Douleur thoracique, insomnie, malaise, œdème périphérique

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures

Peu fréquent : Lésions accidentelles

Pour la substance active oxycodone, les effets indésirables supplémentaires suivants sont connus :

En raison de ses propriétés pharmacologiques, l'oxycodone peut provoquer une dépression respiratoire, une myose, un spasme bronchique et des spasmes des muscles lisses ainsi qu'une inhibition du réflexe de toux.

Infections et infestations

Rare : Herpes simplex

Affections du système immunitaire

Très rare : Réaction anaphylactique

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Rare : Déshydratation, augmentation de l'appétit

Affections psychiatriques

Fréquent : Altération de l'humeur et modification de la personnalité (p. ex. : dépression, humeur euphorique), diminution de l'activité, hyperactivité psychomotrice, agitation, nervosité, insomnie, trouble de la pensée, confusion

Peu fréquent : Troubles de la perception (p. ex. : hallucinations, déréalisation), diminution de la libido

Le développement d'une dépendance psychologique aux analgésiques opioïdes a été rarement signalé chez les patients algiques traités de manière appropriée. Cependant, il n'existe aucune donnée permettant de déterminer l'incidence réelle de la dépendance psychologique chez les patients algiques chroniques.

Affections du système nerveux

Très fréquent : Sédation (sommolence pouvant aller jusqu'à une diminution de l'état de conscience), vertiges, céphalée

Fréquent : Syncopes, paresthésie

Peu fréquent : Migraine, dysgueusie, hypertonie, contractions musculaires involontaires, hypoesthésie, anomalies de coordination

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Peu fréquent : Troubles de l'audition

Affections cardiaques

Peu fréquent : Tachycardie

Affections vasculaires

Peu fréquent : Vasodilatation

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquent : Dyspnée

Peu fréquent : Dysphonie, toux

Affections gastro-intestinales

Très fréquent : Constipation, vomissements, nausées

Fréquent : Hoquet, dyspepsie

Peu fréquent : Ulcérations buccales, stomatite

Rare : Méléna, affections dentaires, saignements gingivaux, dysphagie

Très rare : Iléus

Affections hématologiques et du système lymphatique

Peu fréquent : Colique biliaire

Très rare : Augmentation des enzymes hépatiques

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très fréquent : Prurit

Rare : Sécheresse cutanée

Très rare : Urticaire

Affections du rein et des voies urinaires

Fréquent : Rétention urinaire, dysurie, urgence mictionnelle

Affection des organes de reproduction et du sein

Rare : Aménorrhée

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Peu fréquent : Douleur, œdème

Rare : Prise de poids, perte de poids, soif

Non connu : Accoutumance au médicament.

4.9 Surdosage

Symptômes d'intoxication :

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

Les symptômes associés au surdosage d'oxycodone comprennent une myose, une dépression respiratoire, une somnolence évoluant en stupeur, une flaccidité des muscles squelettiques, une bradycardie ainsi qu'une hypotension. Un coma, un œdème pulmonaire non cardiogénique et une insuffisance circulatoire peuvent survenir dans les cas les plus sévères et entraîner la mort.

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

Traitement d'une intoxication :

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

Les symptômes cliniques suggérant un surdosage d'oxycodone peuvent être traités par l'administration d'un antagoniste opioïde (p. ex. : naloxone 0,4–2 mg par voie intraveineuse). Cette administration doit être répétée toutes les 2-3 minutes en fonction des besoins cliniques. Il est également possible d'administrer une perfusion de 2 mg de naloxone dans 500 ml de chlorure de sodium 0,9 % ou de

glucose 5 % (0,004 mg/ml de naloxone). Cette perfusion doit être administrée à un débit calculé en fonction des doses précédentes administrées en bolus et en fonction de la réponse du patient.

Il peut être nécessaire d'envisager un lavage gastrique.

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Chlorhydrate d'oxycodone :

Groupe pharmacothérapeutique : alcaloïdes naturels de l'opium

Chlorhydrate de naloxone :

Groupe pharmacothérapeutique : antagonistes des récepteurs opioïdes

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

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

Par rapport aux formulations d'oxycodone à libération immédiate, les comprimés Targinact soulagent la douleur de manière nettement plus prolongée.

Les opioïdes peuvent influencer l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien ou gonadique. Parmi les

modifications observées, on trouve une augmentation de la prolactine sérique et une diminution du taux plasmatique de cortisol et de testostérone. Ces modifications hormonales peuvent engendrer des symptômes cliniques.

Des études précliniques montrent différents effets des opioïdes naturels sur les éléments du système immunitaire. La signification clinique de ces observations n'est pas connue. On ne sait pas si l'oxycodone, qui est un opioïde semi-synthétique, possède les mêmes effets que les opioïdes naturels sur le système immunitaire.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Chlorhydrate d'oxycodone

Absorption :

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

Distribution :

Suite à son absorption, l'oxycodone est distribuée dans tout l'organisme. La liaison aux protéines plasmatiques est de 45 % environ.. L'oxycodone traverse également le placenta et peut être détectée dans le lait maternel.

Métabolisme :

L'oxycodone est métabolisée au niveau du foie, par le système enzymatique dépendant du cytochrome P450, en noroxycodone, oxymorphone, noroxymorphone et divers glucuronides. L'oxycodone est principalement métabolisée en noroxycodone par le CYP3A4 et en oxymorphone par le CYP2D6. Ces deux métabolites sont transformés en noroxymorphone. Cette formation de noroxymorphone est catalysée respectivement par le CYP2D6 recombinant et le CYP3A4 à partir de la noroxycodone et de l'oxymorphone. Le CYP3A4 est le principal isoenzyme du CYP responsable de la formation de noroxycodone suivi du CYP2B6, du CYP2C9, du CYP2C19 et du CYP2D6. Le CYP2D6 est le principal isoenzyme responsable de la formation d'oxymorphone suivi du CYP2C19. On estime que les effets analgésiques de ces métabolites sont cliniquement non significatifs. La noroxymorphone, caractérisée par une puissance élevée au niveau des récepteurs et par sa présence en relativement grande quantité dans le plasma, peut contribuer aux propriétés pharmacodynamiques de l'oxycodone. Cependant, en raison de sa faible lipophilicité et de sa faible capacité à traverser la barrière hémato-encéphalique, sa prévalence au sein du cerveau est minime.

Élimination :

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

Les concentrations plasmatiques d'oxycodone sont seulement influencées théoriquement par l'âge, c'est-à-dire que les concentrations sont 15 % plus élevées chez les patients âgés par rapport aux jeunes sujets. Les femmes présentent, en moyenne, des concentrations plasmatiques d'oxycodone jusqu'à 25 % supérieures à celles des hommes, en les ajustant en fonction du poids corporel.

Lorsqu'on les compare à des sujets sains, les patients souffrant d'une insuffisance hépatique légère à sévère peuvent présenter des concentrations plasmatiques plus élevées en oxycodone et noroxycodone et des concentrations plus faibles en oxymorphone. Une augmentation de la demi-vie d'élimination de l'oxycodone est possible et peut s'accompagner d'une augmentation de son efficacité.

Lorsqu'on les compare à des sujets sains, les patients souffrant d'une insuffisance rénale légère à sévère (clairance de la créatinine <60 ml/min) peuvent présenter des concentrations plasmatiques plus élevées en oxycodone et ses métabolites. Une augmentation de la demi-vie d'élimination de l'oxycodone est possible et peut s'accompagner d'une augmentation de son efficacité.

Chlorhydrate de naloxone

Absorption :

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

Distribution :

La naloxone traverse le placenta. On ne sait pas si la naloxone passe dans le lait maternel.

Métabolisme et élimination :

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

Combinaison de chlorhydrate d'oxycodone / chlorhydrate de naloxone (Targinact)

Pharmacocinétique de la combinaison :

Les propriétés pharmacocinétiques de l'oxycodone dans Targinact sont identiques à celles des comprimés d'oxycodone à libération prolongée (Oxygesic®) administrés simultanément à des comprimés de naloxone à libération prolongée.

La proportionnalité de la dose des deux formulations (Targinact 10 mg/ 5 mg et Targinact 20 mg/10 mg comprimés à libération prolongée) a été démontrée.

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

La concentration plasmatique maximale et la biodisponibilité de l'oxycodone, suite à l'ingestion de Targinact après un petit-déjeuner riche en graisses, étaient environ 15-20 % supérieures à celles suivant une administration à jeun. On a estimé que ceci était cliniquement non significatif, c'est pourquoi Targinact peut être pris avec ou sans nourriture (voir rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration).

Genesmiddeleninteracties :

Des études sur le métabolisme des médicaments *in vitro* ont indiqué que l'apparition d'interactions cliniquement significatives impliquant Targinact est peu probable.

Patients souffrant d'une insuffisance hépatique

Oxycodone :

La ASCinf de l'oxycodone augmentait en moyenne jusqu'à 143 % (IC 90 % : 111 - 184), 319 % (IC 90 % : 248 - 411) et 310 % (IC 90 % : 241 - 398) respectivement chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère, modérée et sévère par rapport à des volontaires sains. La Cmax de l'oxycodone augmentait en moyenne jusqu'à 120 % (IC 90 % : 99 - 144), 201 % (IC 90 % : 166 - 242) et 191 % (IC 90 % : 158 - 231) respectivement chez les sujets atteints d'une insuffisance hépatique légère, modérée et sévère par rapport à des volontaires sains. La t1/2 d'élimination de l'oxycodone augmentait en moyenne jusqu'à 108 % (IC 90 % : 70 - 146), 176 % (IC 90 % : 138 - 215) et 183 % (IC 90 % : 145 - 221) respectivement chez les sujets atteints d'une insuffisance hépatique légère, modérée et sévère par rapport à des volontaires sains.

Naloxone :

La ASCt de la naloxone augmentait en moyenne jusqu'à 411 % (IC 90 % : 152 - 1 112), 11 518 % (IC 90 % : 4 259 - 31 149) et 10 666 % (IC 90 % : 3 944 - 28 847) respectivement chez les sujets atteints d'une insuffisance hépatique légère, modérée et sévère par rapport à des volontaires sains. La Cmax de la naloxone augmentait en moyenne jusqu'à 193 % (IC 90 % : 115 - 324), 5 292 % (IC 90 % : 3 148 - 8 896) et 5 252 % (IC 90 % : 3 124 - 8 830) respectivement chez les sujets atteints d'une insuffisance hépatique légère, modérée et sévère par rapport à des volontaires sains. En raison de la quantité insuffisante de données disponibles, la t1/2 d'élimination et la ASCinf correspondante de la naloxone n'ont pas été calculées. Les comparaisons de biodisponibilité de la naloxone se sont donc basées sur les valeurs de la ASCt.

Naloxone-3-glucuronide:

La ASCinf du naloxone-3-glucuronide augmentait en moyenne jusqu'à 157 % (IC 90 % : 89 - 279), 128 % (IC 90 % : 72 - 227) et 125 % (IC 90 % : 71 - 222) respectivement chez les sujets atteints d'une insuffisance hépatique légère, modérée et sévère par rapport à des volontaires sains. La Cmax du naloxone-3-glucuronide augmentait en moyenne jusqu'à 141 % (IC 90 % : 100 - 197), 118 % (IC 90 % : 84 - 166) et diminuait jusqu'à 98 % (IC 90 % : 70 - 137) respectivement chez les sujets atteints d'une insuffisance hépatique légère, modérée et sévère par rapport à des volontaires sains. La t1/2 d'élimination du naloxone-3-glucuronide augmentait en moyenne jusqu'à 117 % (IC 90 % : 72 - 161), diminuait jusqu'à 77 % (IC 90 % : 32 - 121) et diminuait jusqu'à 94 % (IC 90 % : 49 - 139) respectivement chez les sujets atteints d'une insuffisance hépatique légère, modérée et sévère par rapport à des volontaires sains.

Patients souffrant d'une insuffisance rénale

Oxycodone:

La ASCinf de l'oxycodone augmentait en moyenne jusqu'à 153 % (IC 90 % : 130 - 182), 166 % (IC 90 % : 140 - 196) et 224 % (IC 90 % : 190 - 266) respectivement chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère, modérée et sévère par rapport à des volontaires sains. La Cmax de l'oxycodone augmentait en moyenne jusqu'à 110 % (IC 90 % : 94 - 129), 135 % (IC 90 % : 115 - 159) et 167 % (IC 90 % : 142 - 196) respectivement chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère, modérée et sévère par rapport à des volontaires sains. La t1/2 d'élimination de l'oxycodone augmentait en moyenne jusqu'à 149 %, 123 % et 142 % respectivement chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère, modérée et sévère par rapport à des volontaires sains.

Naloxone:

La ASCt de la naloxone augmentait en moyenne jusqu'à 2 850 % (IC 90 % : 369 - 22 042), 3 910 % (IC 90 % : 506 - 30 243) et 7 612 % (IC 90 % : 984 - 58 871) respectivement chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère, modérée et sévère par rapport à des volontaires sains. La Cmax de la naloxone augmentait en moyenne jusqu'à 1 076 % (IC 90 % : 154 - 7 502), 858 % (IC 90 % : 123 -

5 981) et 1 675 % (IC 90 % : 240 - 11 676) respectivement chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère, modérée et sévère par rapport à des volontaires sains. En raison de la quantité insuffisante de données disponibles, la t1/2 d'élimination et la ASCinf correspondante de la naloxone n'ont pas été calculées. Les comparaisons de biodisponibilité de la naloxone ont donc été basées sur les valeurs de l'ASCt. Les rapports peuvent avoir été influencés par l'incapacité de caractériser entièrement les profils plasmatiques de la naloxone chez les sujets sains.

Naloxone-3-glucuronide:

La ASCinf du naloxone-3-glucuronide augmentait en moyenne jusqu'à 220 % (IC 90 % : 148 - 327), 370 % (IC 90 % : 249 - 550) et 525 % (IC 90 % : 354 - 781) respectivement chez les sujets atteints d'une insuffisance rénale légère, modérée et sévère par rapport à des volontaires sains. La Cmax du naloxone-3-glucuronide augmentait en moyenne jusqu'à 148 % (IC 90 % : 110 - 197), 202 % (IC 90 % : 151 - 271) et 239 % (IC 90 % : 179 - 320) respectivement chez les sujets atteints d'une insuffisance rénale légère, modérée et sévère par rapport à des volontaires sains. La t1/2 d'élimination du naloxone-3-glucuronide ne présentait en moyenne aucune modification significative entre les sujets en insuffisance rénale et les sujets sains.

Mauvaise utilisation :

Afin d'éviter d'entraver les propriétés de libération prolongée des comprimés, Targinact ne peut être ni coupé, ni écrasé, ni mâché car ceci résulte en une libération plus rapide des substances actives. En outre, la naloxone présente une vitesse d'élimination lente lorsqu'elle est administrée par voie intranasale. Ces deux propriétés signifient que l'utilisation inappropriée de Targinact n'aura pas l'effet désiré. Chez les rats dépendants à l'oxycodone, l'administration intraveineuse d'oxycodone / naloxone à un rapport de 2:1 a entraîné des symptômes de sevrage.

5.3 Données de sécurité préclinique

Il n'existe aucune donnée concernant la toxicité de l'association d'oxycodone et de naloxone pour la reproduction. Des études réalisées avec chacune de ces substances séparées ont montré que l'oxycodone n'avait aucun effet sur la fertilité ni sur le développement embryonnaire précoce chez les rats mâles et femelles à des doses allant jusqu'à 8 mg/kg de poids corporel et n'induisait aucune malformation chez les rats à des doses allant jusqu'à 8 mg/kg et chez les lapins à des doses allant jusqu'à 125 mg/kg de poids corporel. Cependant, chez le lapin, lors de l'évaluation statistique des foetus individuels, une augmentation des variations de développement corrélée à la dose a été observée (augmentation de l'incidence de 27 vertèbres présacrées et d'une paire de côtes supplémentaire). Lorsque ces paramètres ont été évalués de manière statistique par nichée, seule l'incidence des 27 vertèbres présacrées était augmentée et uniquement dans le groupe recevant 125 mg/kg, à savoir une dose provoquant des effets pharmacotoxiques sévères chez les animaux gestants. Au cours d'une étude sur le développement pré- et post-natal chez le rat, les poids corporels de la F1 étaient plus faibles à la

dose de 6 mg/kg par rapport aux poids corporels du groupe contrôle à des doses qui provoquaient une diminution du poids et de la prise alimentaire de la mère (NOAEL 2 mg/kg de poids corporel). Aucun effet sur les paramètres de développement physique, sensoriel et des réflexes n'a été observé ; aucun effet n'a été observé non plus sur les indices comportementaux et reproducteurs. Les études standard par voie orale de toxicité pour la reproduction de la naloxone montrent que la naloxone n'est ni tératogène, ni embryotoxique ou foetotoxique à des doses orales élevées et que le développement péri- et post natal n'est pas influencé. En cas de doses très élevées (800 mg/kg/jour), la naloxone a entraîné une mortalité chez les nouveau-nés au cours de la période post-partum précoce à des doses responsables d'une toxicité significative chez les rattes progénitrices (ex : perte de poids, convulsions). Cependant, aucun effet sur le développement ou le comportement n'a été observé chez les survivants de ces portées.

Des études à long terme sur la carcinogénicité de l'association oxycodone / naloxone ou de l'oxycodone seule n'ont pas été réalisées. La naloxone n'a pas montré d'effet carcinogène lors d'une étude à long terme chez le rat.

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

En ce qui concerne la naloxone, une étude de 24 mois sur la carcinogénicité orale a été réalisée chez des rats à des doses de naloxone allant jusqu'à 100 mg/kg/jour. Les résultats indiquent que la naloxone n'est pas carcinogène dans ces conditions.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Centre du comprimé :

Povidone K30,
Ethylcellulose N45,
Alcool stéarylique,
Lactose monohydraté,
Talc,
Stéarate de magnésium

Enrobage du comprimé :

{Targinact 10 mg/5 mg (blanc)}

Alcool de polyvinyle,

Dioxyde de titane (E171),

Macrogol 3350,

Talc

{Targinact 20 mg/10 mg (rose)}

Alcool de polyvinyle,

Dioxyde de titane (E171),

Macrogol 3350,

Talc

Oxyde de fer (III) rouge (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Blisters operculés en chlorure de polyvinyle / aluminium

10 comprimés à libération prolongée

14 comprimés à libération prolongée

20 comprimés à libération prolongée

28 comprimés à libération prolongée

30 comprimés à libération prolongée

50 comprimés à libération prolongée

56 comprimés à libération prolongée

60 comprimés à libération prolongée

98 comprimés à libération prolongée

100 comprimés à libération prolongée.

Emballage clinique de 100 (10 x 10) comprimés à libération prolongée

Les différents formats d'emballage peuvent ne pas tous être disponibles sur le marché.

6.6 Précautions particulières d'élimination <et manipulation>

Aucune précaution particulière.

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

Mundipharma Comm.VA

Schalienhoevedreef 20H

2800 Mechelen

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE