



**RIASSUNTO
DELLE CARATTERISTICHE
DEL PRODOTTO**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Targin 5 mg/2,5mg compresse a rilascio prolungato

Targin 10 mg/5mg compresse a rilascio prolungato

Targin 20 mg/10mg compresse a rilascio prolungato

Targin 40mg/20mg compresse a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Targin 5 mg/2,5 mg

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 5 mg di ossicodone cloridrato equivalente a 4,5 mg di ossicodone e 2,73 mg di naloxone cloridrato diidrato equivalente a 2,5 mg di naloxone cloridrato e 2,25 mg di naloxone.

Targin 10 mg/5 mg

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 10 mg di ossicodone cloridrato equivalente a 9,0 mg di ossicodone e 5,45 mg di naloxone cloridrato diidrato equivalente a 5,0 mg di naloxone cloridrato e 4,5 mg di naloxone.

Targin 20 mg/10 mg

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 20 mg di ossicodone cloridrato equivalente a 18,0 mg di ossicodone e 10,9 mg di naloxone cloridrato diidrato equivalente a 10,0 mg di naloxone cloridrato e 9,0 mg di naloxone.

Targin 40mg/20 mg

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 40 mg di ossicodone cloridrato equivalente a 36,0 mg di ossicodone e 21,8 mg di naloxone cloridrato diidrato equivalente a 20,0 mg di naloxone cloridrato e 18,0 mg di naloxone.

Targin 5 mg/2,5 mg

Eccipienti con effetti noti: Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 68,17 mg di lattosio anidro.

Targin 10 mg/5 mg

Eccipienti con effetti noti: Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 61,04 mg di lattosio anidro.

Targin 20 mg/10 mg

Eccipienti con effetti noti: Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 51,78 mg di lattosio anidro.

Targin 40 mg/20 mg.

Eccipienti con effetti noti: Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 103,55 mg di lattosio anidro.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse a rilascio prolungato.

Targin 5 mg/2,5 mg

Compresse oblunghe rivestite con film di colore blu, con "OXN" impresso su di un lato e "5" sull'altro lato.

Targin 10 mg/5 mg.

Compresse oblunghe rivestite con film di colore bianco, con "OXN" impresso su di un lato e "10" sull'altro.

Targin 20 mg/10 mg.

Compresse oblunghe rivestite con film di colore rosa, con "OXN" impresso su un lato e "20" sull'altro.

Targin 40 mg/20 mg

Compresse oblunghe rivestite con film di colore giallo, con "OXN" impresso su un lato e con "40" sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni Terapeutiche

Dolore severo che può essere adeguatamente gestito solo con oppioidi analgesici. L'antagonista oppioide naloxone è aggiunto per contrastare la stipsi indotta dall'oppioide, bloccando l'azione dell'ossicodone a livello dei recettori oppioidi del tratto gastrointestinale.

Targin è indicato negli adulti

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

L'efficacia analgesica di Targin è equivalente a quella delle formulazioni a rilascio prolungato di ossicodone cloridrato.

La dose deve essere aggiustata in base all'intensità del dolore e alla sensibilità individuale del paziente. Senza diversa

prescrizione, Targin deve essere somministrato come di seguito indicato:

Adulti

La dose iniziale abituale per un paziente mai trattato con oppioidi è di 10 mg/5 mg di ossicodone cloridrato/naloxone cloridrato, ad intervalli di 12 ore. Sono disponibili dosaggi inferiori per facilitare la titolazione della dose all'inizio della terapia con oppioidi e l'aggiustamento individuale della dose. I pazienti che sono già in trattamento con oppioidi possono iniziare con dosi più alte di Targin in base alla precedente esperienza. In caso di inizio terapia con oppioidi o di aggiustamento della dose è indicato il dosaggio Targin da 5 mg/2,5 mg.

La dose massima giornaliera di Targin è 160 mg di ossicodone cloridrato e 80 mg di naloxone cloridrato. La dose massima giornaliera è riservata ai pazienti che sono stati precedentemente trattati con una dose giornaliera stabile di Targin e che necessitano ora di una dose maggiore. Particolare attenzione deve essere posta nel valutare l'opportunità di un aumento del dosaggio in caso di pazienti con funzionalità renale compromessa e pazienti con insufficienza epatica lieve. Per quei pazienti che richiedono dosi maggiori di Targin, deve essere presa in considerazione la somministrazione di dosi supplementari di ossicodone cloridrato a rilascio prolungato agli stessi intervalli di tempo, tenendo conto della massima dose giornaliera di 400 mg di ossicodone cloridrato a rilascio prolungato. In caso di dose supplementare di ossicodone cloridrato, l'effetto benefico di naloxone cloridrato sulla funzione intestinale potrebbe essere compromesso.

Dopo la completa interruzione della terapia con Targin e conseguente passaggio ad altro oppioide si può verificare un peggioramento della funzione intestinale.

Alcuni pazienti in trattamento con Targin secondo un regolare schema temporale, possono necessitare di analgesici a rilascio immediato come "farmaco di soccorso" per il trattamento del dolore episodico intenso. Targin è una formulazione a rilascio prolungato e per questo non indicato per il trattamento del dolore episodico intenso.

Per il trattamento del dolore episodico intenso, una singola dose di farmaco di soccorso dovrebbe corrispondere a 1/6 dell'equivalente dose giornaliera di ossicodone cloridrato.

La necessità di più di due somministrazioni di "farmaci di soccorso" al giorno è generalmente un'indicazione che la dose di Targin richiede un aggiustamento in aumento. Questo aggiustamento deve essere effettuato ogni 1 - 2 giorni con incrementi di 5 mg/2,5 mg due volte al giorno o, dove necessario < 2,5 mg/1,25 mg o > 10 mg/5 mg di ossicodone cloridrato/naloxone cloridrato sino a che non venga raggiunta una dose adeguata.

Lo scopo è quello di stabilire la specifica dose individuale da assumere due volte al giorno, che mantenga un'adeguata analgesia e che ricorra il meno possibile ad altro "farmaco di soccorso" per tutto il tempo per cui è necessaria una terapia per il dolore.

Targin è assunto ad un determinato dosaggio due volte al giorno secondo un regolare schema terapeutico. Mentre una somministrazione simmetrica (stesso dosaggio mattina e sera) soggetta ad uno schema temporale fisso (ogni 12 ore) è appropriata per la maggior parte dei pazienti, alcuni pazienti, in base alla situazione di dolore individuale, possono trarre beneficio da un dosaggio asimmetrico adattato all'andamento del proprio dolore. Generalmente deve essere scelta la dose analgesica efficace più bassa.

Nella terapia del dolore non maligno, dosi giornaliere fino a 40 mg/20 mg di ossicodone cloridrato/naloxone cloridrato sono generalmente sufficienti, ma possono essere necessarie dosi più alte.

Per dosi non praticabili con questa posologia, sono disponibili altre posologie di questo medicinale.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Targin non è stata stabilita nei bambini al di sotto dei 18 anni. Non esistono dati disponibili.

Pazienti anziani

Come per i giovani adulti il dosaggio deve essere aggiustato in base all'intensità del dolore e alla sensibilità del singolo paziente.

Pazienti con funzione epatica compromessa

Uno studio clinico nei pazienti con compromissione epatica ha mostrato che le concentrazioni plasmatiche sia di ossicodone che di naloxone, sono elevate. Le concentrazioni di naloxone sono incrementate in modo maggiore rispetto all'ossi-

codone (vedere paragrafo 5.2). Non è ancora nota la rilevanza clinica di un'esposizione relativamente alta a naloxone nei pazienti con compromissione epatica. Deve essere usata particolare attenzione quando si somministra Targin a pazienti con compromissione epatica lieve (vedere paragrafo 4.4). Targin è controindicato nei pazienti con compromissione epatica da moderata a grave (vedere paragrafo 4.3).

Pazienti con funzione renale compromessa.

Uno studio clinico nei pazienti con compromissione renale ha mostrato che le concentrazioni plasmatiche sia di ossicodone che di naloxone sono elevate. Le concentrazioni di naloxone sono incrementate in modo maggiore rispetto all'ossicodone (vedere paragrafo 5.2). Non è ancora nota la rilevanza clinica di un'esposizione relativamente alta a naloxone nei pazienti con compromissione renale. Deve essere usata particolare attenzione quando si somministra Targin a pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

Uso orale.

Targin è assunto al dosaggio stabilito due volte al giorno in accordo ad uno schema temporale fisso.

Le compresse a rilascio prolungato possono essere assunte con sufficiente liquido con o senza cibo. Le compresse di Targin devono essere deglutite intere, non rotte, masticate o schiacciate.

Durata dell'uso

Targin non deve essere somministrato per lunghi periodi se non assolutamente necessario. Se in base alla natura e alla gravità del dolore si rendesse necessario un trattamento a lungo termine, è richiesto un attento e regolare monitoraggio per stabilire se e in quale misura sia necessario un ulteriore trattamento. Se il paziente non necessita più di una terapia oppioide, può essere consigliabile diminuire la dose di Targin gradualmente (vedere paragrafo 4.4).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1
- Tutte le situazioni in cui gli oppioidi siano controindicati
- Grave depressione respiratoria con ipossiemia e/o ipercapnia

- Malattia polmonare ostruttiva grave
- Cuore polmonare
- Asma bronchiale grave
- Ileo paralitico non indotto da oppioidi
- Compromissione epatica moderata o grave.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Il rischio maggiore causato dall'eccesso di oppioidi è la depressione respiratoria.

Deve essere usata cautela nel somministrare Targin a pazienti anziani ed infermi, pazienti con ileo paralitico indotto da oppioidi, pazienti con funzione polmonare gravemente compromessa, mixedema, ipotiroidismo, morbo di Addison (insufficienza corticosurrenale), psicosi tossica, colelitiasi, ipertrofia della prostata, alcolismo, delirium tremens, pancreatite, ipotensione, ipertensione, malattia cardiovascolare preesistente, trauma cranico (a causa del rischio di aumento della pressione intracranica), epilessia o predisposizione alle convulsioni, o pazienti sottoposti a trattamento con inibitori MAO. Deve inoltre essere usata cautela nel somministrare Targin a pazienti con lieve compromissione epatica o renale. Un attento monitoraggio medico è particolarmente necessario per pazienti con grave compromissione renale.

La diarrea può essere considerata un possibile effetto del naloxone.

In pazienti sottoposti a trattamento oppioide a lungo termine con alte dosi di oppioidi, il passaggio al trattamento con Targin può inizialmente provocare sindrome da astinenza. Questi pazienti possono richiedere un'attenzione specifica.

Targin non è indicato per il trattamento di sintomi da astinenza.

Durante la somministrazione a lungo termine, il paziente può sviluppare tolleranza al medicinale e richiedere dosi più elevate per mantenere l'effetto analgesico desiderato. La somministrazione cronica di Targin può condurre ad una dipendenza fisica. A seguito di brusca interruzione della terapia possono manifestarsi sintomi da astinenza. Se non è più necessario il trattamento con Targin, può essere consigliabile ridurre gradualmente la dose giornaliera al fine di evitare la sindrome da astinenza.

Esiste la possibilità di sviluppare dipendenza psicologica agli analgesici oppioidi, incluso Targin. Targin deve essere usato con particolare attenzione nei pazienti con storia d'abuso di alcool e droga. L'ossicodone da solo ha un profilo d'abuso simile a quello degli altri potenti agonisti oppioidi.

Al fine di non compromettere la caratteristica di rilascio prolungato delle compresse a rilascio prolungato, le compresse devono essere assunte intere e non devono essere rotte, masticate o frantumate. Ingerire le compresse a rilascio prolungato rompendole, masticandole o frantumandole comporta un più veloce rilascio dei principi attivi e l'assorbimento di una possibile dose fatale di ossicodone (vedere paragrafo 4.9).

L'uso concomitante di alcool e Targin potrebbe aumentare gli effetti indesiderati di Targin; l'uso concomitante deve essere evitato.

Non sono stati condotti studi sulla sicurezza ed efficacia di Targin nei bambini e adolescenti sotto i 18 anni di età. Per questo motivo non è raccomandato l'uso nei bambini ed adolescenti sotto i 18 anni di età.

Non esiste esperienza clinica nei pazienti con cancro associato a carcinomatosi peritoneale o sindrome subocclusiva negli stadi avanzati dei tumori dell'apparato digerente e pelvico. Perciò l'uso di Targin non è raccomandato in questi soggetti.

Targin non è raccomandato per uso preoperatorio o entro le 12/24 ore post operatorie. Sulla base del tipo e della misura dell'intervento, della procedura anestetica selezionata, di altro co-medicamento e della condizione individuale del paziente, il tempo esatto per l'avvio di un trattamento post operatorio con Targin dipende dall'attenta valutazione del rapporto rischio/ beneficio per ogni singolo paziente.

È fortemente scoraggiato ogni abuso di Targin da parte di tossicodipendenti. L'abuso di Targin per via parenterale, intranasale o orale da parte di individui dipendenti da agonisti oppioidi, come l'eroina, la morfina o il metadone, produce marcati sintomi da astinenza - a causa delle caratteristiche del naloxone di antagonista del recettore oppioide - o intensifica i sintomi da astinenza già presenti (vedere paragrafo 4.9).

Targin è costituito da una matrice polimerica, destinata solamente ad uso orale. Iniezioni per via parenterale per uso illecito dei componenti della compressa a rilascio prolungato (spe-

cialmente talco) possono provocare necrosi del tessuto locale e granulomi polmonari o possono portare ad altri effetti indesiderati gravi e potenzialmente fatali.

La matrice vuota della compressa a rilascio prolungato può essere visibile nelle feci.

L'uso di Targin può produrre risultati positivi nei controlli antidoping. L'uso di Targin come agente dopante può diventare pericoloso per la salute.

Questo medicinale contiene lattosio. Pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, carenza di lattasi o malassorbimento di glucosio/galattosio non devono assumere Targin.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Le sostanze che hanno un effetto depressivo sul SNC (per es. altri oppioidi, sedativi, ipnotici, antidepressivi, fenotiazine, neurolettici, antistaminici, antiemetici) possono accentuare l'effetto depressivo sul SNC (es: depressione respiratoria) di Targin.

L'alcool può aumentare gli effetti farmacodinamici di Targin; l'uso concomitante deve essere evitato.

Sono state osservate variazioni clinicamente rilevanti dell'International Normalized Ratio (INR o tempo di Quick) in entrambe le direzioni quando ossicodone e gli anticoagulanti cumarinici sono assunti contemporaneamente.

L'ossicodone è metabolizzato principalmente attraverso le vie citocromiali CYP3A4 e CYP2D6 (vedere paragrafo 5.2). L'attività di queste vie metaboliche può essere inibita o indotta dalla contemporanea somministrazione di altri farmaci o da elementi della dieta. Il dosaggio di Targin deve essere modificato di conseguenza.

Gli inibitori di CYP3A4, come gli antibiotici della classe dei macrolidi (per es. claritromicina, eritromicina, telitromicina), gli antifungini azolici (per es. ketoconazolo, voriconazolo, itraconazolo, posaconazolo), gli inibitori delle proteasi (per es. ritonavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir), la cimetidina e il succo di pompelmo possono causare una diminuita clearance di ossicodone da cui può derivare una sua aumentata concentrazione plasmatica.

Potrebbe essere quindi necessaria una riduzione della dose

di Targin e una conseguente ri-titolazione.

Gli induttori di CYP3A4, come la rifampicina, la carbamazepina, la fenitoina e l'integratore noto come "erba di San Giovanni" possono aumentare il metabolismo e la clearance di ossicodone, da cui può risultare una sua diminuita concentrazione plasmatica. Si consiglia di usare cautela poiché potrebbe essere necessaria una nuova titolazione per ottenere un livello adeguato nel controllo del dolore.

Teoricamente, i medicinali che inibiscono l'attività di CYP2D6, come la paroxetina, la fluoxetina, e la chinidina possono provocare una diminuzione della clearance di ossicodone che può portare ad una sua aumentata concentrazione plasmatica. La somministrazione concomitante di inibitori di CYP2D6 non ha effetto significativo sull'eliminazione di ossicodone e non ha influenza sui suoi effetti farmacodinamici.

Studi in vitro sul metabolismo indicano che non sono previste interazioni clinicamente rilevanti tra ossicodone e naloxone. A concentrazioni terapeutiche, è minimo il rischio di interazioni clinicamente rilevanti tra paracetamolo, acido acetilsalicilico o naltrexone e l'associazione di ossicodone e naloxone.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati sull'uso di Targin nelle donne in gravidanza e durante il parto. I limitati dati nell'essere umano sull'uso di ossicodone durante la gravidanza non rivelano un aumentato rischio di anomalie congenite. Per il naloxone sono disponibili dati clinici insufficienti sull'esposizione in gravidanza. Tuttavia, l'esposizione sistemica delle donne al naloxone dopo l'uso di Targin è relativamente bassa (vedere paragrafo 5.2).

Sia naloxone che ossicodone penetrano nella placenta. Non sono stati condotti studi sugli animali con ossicodone e naloxone in associazione (vedere paragrafo 5.3). Gli studi sugli animali con ossicodone o naloxone somministrati come medicinale singolo non hanno rilevato alcun effetto teratogenico o embriotossico.

La somministrazione di ossicodone per un lungo periodo durante la gravidanza può portare sintomi di astinenza nel neo-

nato. Se somministrato durante il parto, ossicodone può provocare depressione respiratoria nel neonato. Targin deve essere usato durante la gravidanza solo se i benefici superano i possibili rischi del nascituro o neonato.

Allattamento

L'ossicodone passa nel latte materno. È stato misurato un rapporto di concentrazione latte - plasma di 3,4:1 e pertanto sono ipotizzabili effetti dell'ossicodone nel lattante. Non è noto se anche il naloxone penetri nel latte materno. Comunque dopo l'assunzione di Targin i livelli sistemici di naloxone sono molto bassi (vedere paragrafo 5.2). Non può essere escluso un rischio per il lattante, in particolare dopo l'assunzione di dosi multiple di Targin da parte della madre che allatta. L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con Targin.

Fertilità

Non ci sono dati inerenti alla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Targin altera moderatamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Ciò è particolarmente probabile all'inizio del trattamento con Targin, dopo un aumento del dosaggio o "rotazione" del farmaco e se Targin è in combinazione con altri agenti depressivi del SNC. I pazienti che si sono stabilizzati con uno specifico dosaggio non richiedono necessariamente misure limitative. Pertanto è necessario che i pazienti consultino il medico per verificare se possono guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le seguenti frequenze sono la base per valutare gli effetti indesiderati:

Molto comune ($\geq 1/10$)

Comune ($\geq 1/100$ e $< 1/10$)

Non comune ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$)

Raro ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$)

Molto raro ($< 1/10.000$)

Non nota (non può essere stimata dai dati disponibili)

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesi-

derati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
<u>Disturbi del sistema immunitario</u>		Ipersensibilità			
<u>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</u>	Diminuzione dell'appetito fino a perdita dell'appetito				
<u>Disturbi psichiatrici</u>	Insomnia	Irrequietezza Alterazioni del pensiero Ansia Confusione Depressione Nervosismo			Euforia Allucinazioni Incubi
<u>Patologie del sistema nervoso</u>	Capogiro Emicrania Sonnolenza	Convulsioni ¹ Disturbi dell'attenzione Disordini del linguaggio Sincope Tremori			Parestesia Stato di sedazione
<u>Patologie dell'occhio</u>		Problemi nella vista			
<u>Patologie dell'orecchio e del labirinto</u>	Vertigini				
<u>Patologie cardiache</u>		Angina pectoris ² Palpitazioni	Tachicardia		
<u>Patologie vascolari</u>	Vampate di calore	Diminuzione della pressione sanguigna Aumento della pressione sanguigna			
<u>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</u>		Dispnea Rinorrea Tosse	Sbadiglio		Depressione respiratoria
<u>Patologie gastrointestinali</u>	Dolore addominale Costipazione Diarrea Bocca secca Dispepsia Vomito Nausea Flatulenza	Distensione addominale	Patologie dentali		Eruttazione

<u>Patologie epatobiliari</u>		Aumento degli enzimi epatici Colica biliare			
<u>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</u>					Disfunzione erettile
<u>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</u>	Prurito Reazioni della pelle Iperidrosi				
<u>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</u>		Crampi muscolari Spasmi muscolari Mialgia			
<u>Patologie renali e urinarie</u>		Urgenza nella minzione			Ritenzione urinaria
<u>Patologie sistemiche e condizionali relative alla sede di somministrazione</u>	Astenia	Sindrome di astinenza Dolore al petto Brividi Malessere Dolore Edema periferico Diminuzione di peso	Aumento di peso		
<u>Traumatismo, avvelenamento e complicazione da procedura</u>		Lesioni per incidenti			

¹ particolarmente in persone con epilessia o soggette a convulsioni

² particolarmente in pazienti con una storia clinica di malattie coronariche

Per la sostanza attiva ossicodone cloridrato sono noti i seguenti ulteriori effetti indesiderati:

A causa delle sue proprietà farmacologiche, ossicodone cloridrato può causare depressione respiratoria, miosi, broncospasmo, spasmi della muscolatura liscia, nonché sopprimere il riflesso della tosse.

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
<u>Infezioni e infestazioni</u>			Herpes simplex		

<u>Disturbi del sistema immunitario</u>					Risposte anafilattiche
<u>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</u>		Disidratazione	Aumento dell'appetito		
<u>Disturbi psichiatrici</u>	Alterazione dell'umore e cambiamento della personalità Ridotta attività Iperattività psicomotoria	Agitazione Disturbi della percezione (ades. derealizzazione) Riduzione della libido Tossico-dipendenza			
<u>Patologie del sistema nervoso</u>		Concentrazione diminuita Emicrania Disgeusia Ipertonia Contrazioni muscolari involontarie Ipotesia Coordinazione anormale			
<u>Patologie dell'orecchio e del labirinto</u>		Alterazione dell'udito			
<u>Patologie vascolari</u>		Vasodilazione			
<u>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</u>		Disfonia			
<u>Patologie gastrointestinali</u>	Singhiozzo	Disfagia Ileo Ulcerazioni della bocca Stomatite	Melena Sanguinamento gengivale		
<u>Patologie epatobiliari</u>					Colestasi
<u>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</u>		Cute secca	Orticaria		
<u>Patologie renali e urinarie</u>	Disuria				
<u>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</u>					Amenorrea

<u>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</u>		Edema Sete Tolleranza al farmaco			
---	--	--	--	--	--

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili."

4.9 Sovradosaggio

Sintomi di intossicazione

A seconda della storia del paziente, un sovradosaggio di Targin può manifestarsi con sintomi indotti sia da ossicodone (agonista dei recettori oppioidi) che da naloxone (antagonista dei recettori oppioidi).

Sintomi di un sovradosaggio da ossicodone includono miiosi, depressione respiratoria, sonnolenza che progredisce fino al coma, flaccidità muscoloscheletrica, bradicardia come pure ipotensione. Nei casi più gravi può verificarsi coma, edema polmonare non cardiogeno e insufficienza circolatoria e può portare ad un esito fatale.

Sono improbabili sintomi di sovradosaggio da solo naloxone.

Trattamento del sovradosaggio

Sintomi da astinenza dovuti a sovradosaggio di naloxone devono essere trattati sintomaticamente in un ambiente strettamente controllato.

Sintomi clinici che suggeriscano un sovradosaggio di ossicodone devono essere trattati con la somministrazione di antagonisti oppioidi (es: naloxone cloridrato 0,4 - 2 mg per via endovenosa). La somministrazione deve essere ripetuta ad intervalli di 2 - 3 minuti, come clinicamente richiesto.

È inoltre possibile applicare una infusione di 2 mg di naloxone cloridrato in 500 ml di soluzione di cloruro di sodio allo 0,9% odestrosio al 5% (0,004 mg/ml di naloxone). L'infusione deve essere somministrata ad una velocità corrispondente per do-

saggio alle dosi precedentemente somministrate in bolo e in base alla risposta del paziente.

Deve essere presa in considerazione la lavanda gastrica.

Misure di supporto (ventilazione artificiale, ossigeno, vasopressori e infusione di fluidi) devono essere impiegate, se necessario, per gestire lo shock circolatorio che accompagna un sovradosaggio.

L'arresto cardiaco o le aritmie possono richiedere il massaggio cardiaco o la defibrillazione. Se necessario deve essere praticata la ventilazione artificiale. Devono essere preservati l'equilibrio idrico ed elettrolitico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria Farmacoterapeutica: Analgesici; Oppioidi; Alcaloidi naturali dell'oppio

Codice ATC: N02AA55

Meccanismo d'azione

Ossicodone e naloxone hanno un'affinità per i recettori oppioidi kappa, mu e delta del cervello, midollo spinale ed organi periferici (per es. l'intestino).

Ossicodone agisce come un agonista del recettore oppioide e produce sollievo dal dolore legandosi ai recettori oppioidi endogeni del SNC. Al contrario, naloxone è un antagonista puro che agisce su tutti i tipi di recettori oppioidi.

Effetti farmacodinamici

A causa del marcato metabolismo di primo passaggio, la biodisponibilità di naloxone con la somministrazione orale è < 3%, quindi un effetto sistemico clinicamente rilevante è improbabile. A causa dell'antagonismo competitivo locale del naloxone sull'effetto dell'ossicodone sul recettore oppioide del tratto intestinale, il naloxone riduce i disturbi della funzione intestinale tipici di un trattamento con oppioidi.

Efficacia e sicurezza clinica

In uno studio di 12 settimane, in doppio cieco con gruppo parallelo condotto su 322 pazienti con stipsi indotta da oppioidi, i pazienti che sono stati trattati con ossicodone cloridrato - naloxone cloridrato nell'ultima settimana di trattamento hanno avuto in media un extra movi-

mento intestinale spontaneo (senza lassativi), rispetto ai pazienti che hanno continuato ad usare dosaggi comparabili di ossicodone cloridrato compresse a rilascio prolungato ($p < 0,0001$).

L'uso di lassativi nelle prime 4 settimane è stato significativamente inferiore nel gruppo trattato con ossicodone - naloxone rispetto a quello in monoterapia con ossicodone (31% versus 55%, rispettivamente, $p < 0,0001$).

Risultati simili sono stati osservati in uno studio su 265 pazienti non malati di cancro confrontando dosi giornaliere di ossicodone cloridrato/naloxone cloridrato di 60 mg/30 mg sino a 80 mg/40 mg, con ossicodone cloridrato in monoterapia allo stesso dosaggio.

Gli oppioidi possono influenzare gli assi ipotalamo-ipofisi-surrene e delle gonadi. Tra i cambiamenti osservati ci sono un aumento della prolattina nel siero e una riduzione del livello di cortisolo e testosterone nel plasma. Sintomi clinici possono verificarsi a causa di questi cambiamenti ormonali.

Studi preclinici mostrano diversi effetti degli oppioidi naturali sui componenti del sistema immunitario. Non è nota la rilevanza clinica di questi risultati. Non è noto se ossicodone, oppioide semisintetico, abbia gli stessi effetti degli oppioidi naturali sul sistema immunitario.

5.2 Proprietà Farmacocinetiche

Ossicodone cloridrato

Assorbimento

Ossicodone ha un'alta biodisponibilità assoluta fino al 87% in seguito a somministrazione orale.

Distribuzione

Una volta assorbito, ossicodone è distribuito in tutto l'organismo. Circa il 45% è legato alle proteine plasmatiche. Ossicodone attraversa la placenta e può essere rilevato nel latte materno.

Biotrasformazione

Ossicodone viene metabolizzato nell'intestino e nel fegato a norossicodone e ossimorfone e a vari glucuronidi coniugati. Norossicodone, ossimorfone e norossimorfone sono prodotti attraverso il sistema del citocromo P450. La Chinidina ridu-

ce la produzione di ossimorfone nell'uomo senza influenzare sostanzialmente la farmacodinamica di ossicodone. Il contributo dei metaboliti sull'effetto farmacodinamico complessivo è insignificante.

Eliminazione

Ossicodone e suoi metaboliti vengono eliminati sia nelle urine che nelle feci.

Naloxone cloridrato

Assorbimento

In seguito a somministrazione orale, naloxone ha una disponibilità sistemica molto bassa (<3%).

Distribuzione

Naloxone attraversa la barriera della placenta. Non è noto, se il naloxone passi anche nel latte materno.

Biotrasformazione ed eliminazione

Dopo la somministrazione per via parenterale, l'emivita plasmatica è di circa un'ora. La durata d'azione dipende dalla dose e via di somministrazione, l'iniezione intramuscolare produce un effetto più prolungato rispetto a dosi somministrate per via endovenosa. È metabolizzato nel fegato ed escreto nelle urine. I metaboliti principali sono naloxone glucuronide, 6 β-naloxolo e il suo glucuronide.

Combinazione di ossicodone cloridrato/naloxone cloridrato (Targin)

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

Le caratteristiche farmacocinetiche dell'ossicodone di Targin sono equivalenti a quelle delle compresse a rilascio prolungato di ossicodone cloridrato somministrate in combinazione con le compresse a rilascio prolungato di naloxone cloridrato. Tutti i dosaggi di Targin sono intercambiabili.

Dopo la somministrazione orale di Targin nella massima dose a soggetti sani, le concentrazioni plasmatiche di naloxone sono così basse che non è possibile effettuare una analisi farmacocinetica. Per condurre una analisi farmacocinetica, viene utilizzato come surrogato naloxone-3-glucuronide, fino a quando la sua concentrazione plasmatica è sufficientemente elevata per essere misurata. Nel complesso, dopo l'ingestione di un pasto ad alto contenuto di grassi, la biodisponibilità e la concentrazione plasmatica massima (C_{max}) di ossicodone sono aumentate di una media rispettivamente del 16% e del

30% rispetto alla somministrazione a digiuno. Questo è stato valutato come clinicamente non rilevante, quindi le compresse a rilascio prolungato di Targin possono essere assunte con o senza cibo (vedere paragrafo 4.2).

Alla luce dei risultati di studi *in vitro* sul metabolismo del farmaco, interazioni clinicamente rilevanti riguardanti Targin sembrano improbabili.

Pazienti anziani

Ossicodone:

Per AUC_τ di ossicodone, in media, c'è stato un aumento al 118% (IC 90%: 103, 135), per gli anziani rispetto ai volontari più giovani. Per la C_{max} di ossicodone, in media, c'è stato un aumento fino al 114% (IC 90%: 102, 127). Per C_{min} di ossicodone, in media, c'è stato un aumento fino al 128% (IC 90%: 107, 152).

Naloxone:

Per AUC_τ di naloxone, in media, c'è stato un aumento al 182% (IC 90%: 123, 270) per gli anziani rispetto ai volontari più giovani. Per la C_{max} di naloxone, in media, c'è stato un aumento al 173% (IC 90%: 107, 280). Per C_{min} di naloxone, in media, c'è stato un aumento al 317% (IC 90%: 142, 708).

Naloxone-3-glucuronide:

Per AUC_τ di naloxone-3-glucuronide, in media, c'è stato un aumento al 128% (IC 90%: 113, 147), per gli anziani rispetto ai volontari più giovani. Per la C_{max} di naloxone-3-glucuronide, in media, c'è stato un aumento al 127% (IC 90%: 112, 144). Per C_{min} di naloxone-3-glucuronide, in media, c'è stato un aumento al 125% (IC 90%: 105, 148).

Pazienti con compromissione della funzionalità epatica

Ossicodone:

Per AUC_{INF} di ossicodone, in media, c'è stato un aumento al 143% (IC 90%: 111, 184), 319% (IC 90%: 248, 411) e 310% (IC 90%: 241, 398) nei soggetti con compromissione epatica rispettivamente lieve, moderata e grave, rispetto ai volontari sani. Per la C_{max} di ossicodone, in media, c'è stato un aumento al 120% (IC 90%: 99, 144), al 201% (IC 90%: 166, 242) e al 191% (IC 90%: 158, 231) nei soggetti con compromissione epatica rispettivamente lieve, moderata e grave, rispetto ai volontari sani. Per t_{1/2Z} di ossicodone, in media, c'è stato un aumento al 108% (IC 90%: 70, 146), 176% (IC 90%: 138, 215) e 183% (IC 90%: 145, 221) nei soggetti con compromissione

epatica rispettivamente lieve, moderata e grave, rispetto ai volontari sani.

Naloxone:

Per AUC_t di naloxone, in media, c'è stato un aumento al 411% (IC 90%: 152, 1112), 11518% (IC 90%: 4259, 31149) e 10666% (IC 90%: 3944, 28847) nei soggetti con compromissione epatica rispettivamente lieve, moderata e grave, rispetto ai volontari sani. Per la C_{max} di naloxone, in media, c'è stato un aumento al 193% (IC 90%: 115, 324), 5292% (90% CI: 3148, 8896) e 5252% (90% CI: 3124, 8830) nei soggetti con compromissione epatica rispettivamente lieve, moderata e grave, rispetto ai volontari sani. A causa di una quantità insufficiente di dati disponibili, il $t_{1/2Z}$ e il corrispondente AUC_{INF} di naloxone non sono stati calcolati. I confronti sulla biodisponibilità di naloxone sono pertanto basati sui valori AUC_t .

Naloxone-3-glucuronide:

Per AUC_{INF} di naloxone-3-glucuronide, in media, c'è stato un aumento al 157% (IC 90%: 89, 279), 128% (IC 90%: 72, 227) e 125% (IC 90%: 71, 222) nei soggetti con compromissione epatica rispettivamente lieve, moderata e grave, rispetto ai volontari sani. Per la C_{max} di naloxone-3-glucuronide, in media, c'è stato un aumento al 141% (IC 90%: 100, 197), 118% (IC 90%: 84, 166) e un calo al 98% (IC 90%: 70, 137) nei soggetti con compromissione epatica rispettivamente lieve, moderata e grave, rispetto ai volontari sani. Per $t_{1/2Z}$ di naloxone-3-glucuronide, in media, c'è stato un aumento a 117% (IC 90%: 72, 161), un calo al 77% (IC 90%: 32, 121) e al 94% (IC 90%: 49, 139) nei soggetti con compromissione epatica rispettivamente lieve, moderata e grave, rispetto ai volontari sani.

Pazienti con compromissione della funzionalità renale

Ossicodone:

Per AUC_{INF} di ossicodone, in media, c'è stato un aumento al 153% (IC 90%: 130, 182), 166% (IC 90%: 140, 196) e 224% (IC 90%: 190, 266) nei soggetti con compromissione renale rispettivamente lieve, moderata e grave, rispetto ai volontari sani. Per la C_{max} di ossicodone, in media, c'è stato un aumento al 110% (IC 90%: 94, 129), 135% (IC 90%: 115, 159) e 167% (IC 90%: 142, 196) nei soggetti con compromissione renale rispettivamente lieve, moderata e grave, rispetto ai volontari sani. Per $t_{1/2Z}$ di ossicodone, in media, c'è stato un aumento a

149%, 123% e 142% nei soggetti con compromissione renale rispettivamente lieve, moderata e grave, rispetto ai volontari sani.

Naloxone:

Per AUC_t di naloxone, in media, c'è stato un aumento al 2850% (IC 90%: 369, 22042), 3910% (IC 90%: 506, 30243) e 7612% (IC 90%: 984, 58871), nei soggetti con compromissione renale rispettivamente lieve, moderata e grave, rispetto ai volontari sani. Per la C_{max} di naloxone, in media, c'è stato un aumento al 1076% (90% CI: 154, 7502), 858% (IC 90%: 123, 5981) e 1675% (IC 90%: 240, 11676), nei soggetti con compromissione renale rispettivamente lieve, moderata e grave, rispetto ai volontari sani. A causa di una quantità insufficiente di dati disponibili, i valori $t_{1/2Z}$ e il corrispondente valore AUC_{INF} di naloxone non sono stati calcolati. I confronti di biodisponibilità di naloxone sono pertanto basati sui valori di AUC_t . I rapporti possono essere stati influenzati dall'impossibilità di caratterizzare pienamente i profili di naloxone nel plasma di soggetti sani.

Naloxone-3-glucuronide:

Per AUC_{INF} di naloxone-3-glucuronide, in media, c'è stato un aumento al 220% (IC 90%: 148, 327), 370% (IC 90%: 249, 550) e 525% (IC 90%: 354, 781) nei soggetti con compromissione renale rispettivamente lieve, moderata e grave, rispetto ai soggetti sani. Per la C_{max} di naloxone-3-glucuronide, in media, c'è stato un aumento al 148% (IC 90%: 110, 197), 202% (IC 90%: 151, 271) e 239% (IC 90%: 179, 320) nei soggetti con compromissione renale rispettivamente lieve, moderata e grave, rispetto ai soggetti sani. Per il valore $t_{1/2Z}$ di naloxone-3-glucuronide, in media, non c'è stato alcun cambiamento significativo tra i soggetti con compromissione renale e quelli sani.

Abuso

Per evitare danni alla proprietà di rilascio prolungato delle compresse, le compresse di Targin non devono essere rotte, frantumate o masticate in quanto questo porta ad un rapido rilascio dei principi attivi. Inoltre naloxone, se somministrato per via intranasale, ha una velocità di eliminazione più lenta. Entrambe le proprietà indicano che l'abuso di Targin non avrà l'effetto desiderato. Nei ratti dipendenti da ossicodone, la somministrazione endovenosa di ossicodone cloridra-

to/naloxone cloridrato in un rapporto di 2:1 ha prodotto sintomi di astinenza.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non ci sono dati relativi a studi sulla tossicità riproduttiva della combinazione di ossicodone e naloxone.

Studi sui singoli componenti hanno mostrato che ossicodone non ha avuto effetti sulla fertilità e sullo sviluppo embrionale precoce nei ratti maschi e femmine a dosi fino a 8 mg/kg di peso corporeo e non ha provocato malformazioni nei ratti a dosi fino a 8 mg/g e nei conigli a dosi di 125 mg/kg per peso corporeo. Tuttavia, nei conigli, quando sono stati utilizzati singoli feti ai fini della valutazione statistica, è stato osservato un aumento di anomalie nello sviluppo dose-correlato (aumento dell'incidenza di 27 vertebre pre-sacrali e di costole soprannumerarie). Quando questi parametri sono stati statisticamente valutati utilizzando cucciolate, solo l'incidenza delle 27 vertebre pre-sacrali è risultata aumentata e solo nel gruppo trattato con 125 mg/kg, un livello di dose che ha prodotto gravi effetti farmacotossici negli animali gravidi. In uno studio sullo sviluppo pre e post-natale nei ratti, con dosi 6 mg/kg/die i pesi corporei F1 sono risultati inferiori se paragonati al peso corporeo del gruppo di controllo con dosi che hanno ridotto il peso materno e l'assunzione di cibo (NOAEL 2 mg/kg di peso corporeo).

Non sono stati rilevati effetti né sui parametri di sviluppo fisico, riflessologico e sensoriale o sugli indici di comportamento e riproduttivi. Gli studi standard sulla tossicità riproduttiva con naloxone mostrano che ad alte dosi orali naloxone non è risultato teratogenico e/o embrio-fetotossico e non influisce sullo sviluppo pre/post-natale. A dosi molto elevate (800 mg/kg/die) il naloxone ha causato un'aumentata mortalità dei cuccioli nell'immediato periodo postparto a dosaggi che hanno prodotto una significativa tossicità nei ratti madre (es: perdita del peso corporeo, convulsioni). Tuttavia, nei cuccioli sopravvissuti, non sono stati osservati effetti sullo sviluppo o sul comportamento.

Non sono stati effettuati studi di carcinogenicità a lungo termine con ossicodone/naloxone in combinazione o con ossicodone come singolo componente. È stato condotto uno studio di car-

cinogenicità orale nei ratti della durata di 24 mesi con naloxone a dosi fino a 100 mg/kg/die. I risultati indicano che naloxone non è carcinogenico in queste condizioni. Ossicodone e naloxone come entità singole mostrano un potenziale clastogenico nei test in vitro. Effetti simili non sono stati osservati, tuttavia, nei test in vivo, anche se a dosi tossiche. I risultati indicano che il rischio mutageno di Targin sull'uomo alle concentrazioni terapeutiche può essere escluso con sufficiente certezza.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Targin 5 mg/2,5 mg

Nucleo della compressa:

Etilcellulosa,
Alcol stearilico,
Lattosio monoidrato,
Talco,
Magnesio stearato,
Idrossipropilcellulosa.

Targin 10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg, 40 mg/20 mg

Nucleo della compressa:

Etilcellulosa,
Alcol stearilico,
Lattosio monoidrato,
Talco,
Magnesio stearato,
Povidone K30.

Targin 5 mg/2,5 mg

Rivestimento della compressa:

Polivinilalcol,
Titanio diossido (E171),
Macrogol 3350,
Talco,
Blu brillante FCF lacca di alluminio (E133).

Targin 10 mg/5 mg

Rivestimento della compressa:

Polivinilalcol,
Titanio diossido (E171),
Macrogol 3350,
Talco.

Targin 20 mg/10 mg
Rivestimento della compressa:
Polivinilalcol,
Titanio diossido (E171),
Macrogol 3350,
Talco,
Ferro ossido rosso (E172).

Targin 40 mg/20 mg
Rivestimento della compressa:
Polivinilalcol,
Titanio diossido (E171),
Macrogol 3350,
Talco,
Ferro ossido giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.
Targin 5 mg/2,5 mg
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in Polivinilcloruro (PVC) / blister foglio di alluminio
10 compresse a rilascio prolungato
14 compresse a rilascio prolungato
20 compresse a rilascio prolungato
28 compresse a rilascio prolungato
30 compresse a rilascio prolungato

50 compresse a rilascio prolungato
56 compresse a rilascio prolungato
60 compresse a rilascio prolungato
98 compresse a rilascio prolungato
100 compresse a rilascio prolungato.
Confezione ospedaliera da 100 (10 x 10) compresse a rilascio prolungato
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

MUNDIPHARMA PHARMACEUTICALS SRL - Via G. Serbelloni n° 4, 20122 Milano, Italia

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

039586019 - "5 MG/2,5 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 10 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL

039586021 - "5 MG/2,5 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 14 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL

039586033 - "5 MG/2,5 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 20 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL

039586045 - "5 MG/2,5 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 28 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL

039586058 - "5 MG/2,5 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 30 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL

039586060 - "5 MG/2,5 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 50 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL

039586072 - "5 MG/2,5 MG COMPRESSE A RILASCIO
PROLUNGATO" 56 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL

039586084 - "5 MG/2,5 MG COMPRESSE A RILASCIO
PROLUNGATO" 60 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL

039586096 - "5 MG/2,5 MG COMPRESSE A RILASCIO
PROLUNGATO" 98 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL

039586108 - "5 MG/2,5 MG COMPRESSE A RILASCIO
PROLUNGATO" 100 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL

039586110 - "5 MG/2,5 MG COMPRESSE A RILASCIO
PROLUNGATO" 100 (10X10) COMPRESSE IN BLISTER
PVC/AL CONFEZIONE OSPEDALIERA

039586122 - "10 MG/5 MG COMPRESSE A RILASCIO
PROLUNGATO" 10 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL

039586134 - "10 MG/5 MG COMPRESSE A RILASCIO
PROLUNGATO" 14 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL

039586146 - "10 MG/5 MG COMPRESSE A RILASCIO
PROLUNGATO" 20 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL

039586159 - "10 MG/5 MG COMPRESSE A RILASCIO
PROLUNGATO" 28 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL

039586161 - "10 MG/5 MG COMPRESSE A RILASCIO
PROLUNGATO" 30 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL

039586173 - "10 MG/5 MG COMPRESSE A RILASCIO
PROLUNGATO" 50 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL

039586185 - "10 MG/5 MG COMPRESSE A RILASCIO
PROLUNGATO" 56 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL

039586197 - "10 MG/5 MG COMPRESSE A RILASCIO
PROLUNGATO" 60 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL

039586209 - "10 MG/5 MG COMPRESSE A RILASCIO

PROLUNGATO" 98 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL
039586211 - "10 MG/5 MG COMPRESSE A RILASCIO
PROLUNGATO" 100 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL

039586223 - "10 MG/5 MG COMPRESSE A RILASCIO
PROLUNGATO" 100 (10X10) COMPRESSE IN BLISTER
PVC/AL CONFEZIONE OSPEDALIERA

039586235 - "20 MG/10 MG COMPRESSE A RILASCIO
PROLUNGATO" 10 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL

039586247 - "20 MG/10 MG COMPRESSE A RILASCIO
PROLUNGATO" 14 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL

039586250 - "20 MG/10 MG COMPRESSE A RILASCIO
PROLUNGATO" 20 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL

039586262 - "20 MG/10 MG COMPRESSE A RILASCIO
PROLUNGATO" 28 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL

039586274 - "20 MG/10 MG COMPRESSE A RILASCIO
PROLUNGATO" 30 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL

039586286 - "20 MG/10 MG COMPRESSE A RILASCIO
PROLUNGATO" 50 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL

039586298 - "20 MG/10 MG COMPRESSE A RILASCIO
PROLUNGATO" 56 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL

039586300 - "20 MG/10 MG COMPRESSE A RILASCIO
PROLUNGATO" 60 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL

039586312 - "20 MG/10 MG COMPRESSE A RILASCIO
PROLUNGATO" 98 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL

039586324 - "20 MG/10 MG COMPRESSE A RILASCIO
PROLUNGATO" 100 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL

039586336 - "20 MG/10 MG COMPRESSE A RILASCIO
PROLUNGATO" 100 (10X10) COMPRESSE IN BLISTER
PVC/AL CONFEZIONE OSPEDALIERA

039586348 - "40 MG/20 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 10 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL

039586351 - "40 MG/20 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 14 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL

039586363 - "40 MG/20 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 20 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL

039586375 - "40 MG/20 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 28 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL

039586387 - "40 MG/20 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 30 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL

039586399 - "40 MG/20 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 50 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL

039586401 - "40 MG/20 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 56 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL

039586413 - "40 MG/20 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 60 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL

039586425 - "40 MG/20 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 98 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL

039586437 - "40 MG/20 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 100 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL

039586449 - "40 MG/20 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 100 (10X10) COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL CONFEZIONE OSPEDALIERA

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Novembre 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Determinazione AIFA del 28 Settembre 2015



Classe A - RNR

Confezione
da 28 compresse
a rilascio prolungato

Prezzo al pubblico*

Targin® 5/2,5 mg: € 18,44

Targin® 10/5 mg: € 26,49

Targin® 20/10 mg: € 46,09

Targin® 40/20 mg: € 80,90

*al netto degli sconti obbligatori di legge

