

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Targiniq 10 mg/5 mg depottabletti
Targiniq 20 mg/10 mg depottabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Targiniq 10 mg/5 mg

Yksi depottabletti sisältää 10 mg oksikodonihydrokloridia vastaten 9,0 mg oksikodonia sekä 5,45 mg naloksonihydroklorididihydraattia vastaten 5,0 mg naloksonihydrokloridia, joka vastaa 4,5 mg naloksonia.

Apuaineet: Yksi depottabletti sisältää 64,25 mg laktoosimonohydraattia.

Targiniq 20 mg/10 mg

Yksi depottabletti sisältää 20 mg oksikodonihydrokloridia vastaten 18,0 mg oksikodonia sekä 10,9 mg naloksonihydroklorididihydraattia vastaten 10,0 mg naloksonihydrokloridia, joka vastaa 9,0 mg naloksonia.

Apuaineet: Yksi depottabletti sisältää 54,50 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti.

Targiniq 10 mg/5 mg

Pitkänomainen, valkoinen kalvopäällysteinen tabletti, jossa toisella puolella merkintä "OXN" ja toisella puolella "10".

Targiniq 20 mg/10 mg

Pitkänomainen, vaaleanpunainen kalvopäällysteinen tabletti, jossa toisella puolella merkintä "OXN" ja toisella puolella "20".

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Opioidikipulääkkeiden käyttöä vaativan vaikean kivun hoito.

Valmisteeseen lisätty opioidiantagonisti, naloksoni, ehkäisee opioidien aiheuttamaa ummetusta estämällä paikallisesti oksikodonin vaikutusta suolen opioidireseptoreihin.

4.2 Annostus ja antotapa

Targiniq tulee ottaa suun kautta.

Annostus

Targiniqin analgeettinen teho vastaa depotmuotoisia oksikodonivalmisteita.

Annostus tulee sovittaa kivun vaikeusasteen ja kunkin potilaan yksilöllisen herkkyyden mukaan. Ellei toisin määrätä, Targiniqia tulee käyttää seuraavasti:

Aikuiset

Potilailla, jotka eivät ole aiemmin käyttäneet opioideja, tavanomainen aloitusannos on 10 mg/5 mg oksikodonihydrokloridia/naloksonihydrokloridia 12 tunnin välein.

Jos potilas käyttää jo entuudestaan opioideja, hoito voidaan aloittaa suuremmilla Targiniq-annoksilla potilaan aiemmasta opioidien käytöstä riippuen.

Targiniq 5 mg/2,5 mg on tarkoitettu annoksen titraamiseen opioidihoidon alussa ja annoksen yksilölliseen sovittamiseen.

Targiniqin maksimivuorokausiannos on 80 mg oksikodonihydrokloridia ja 40 mg naloksonihydrokloridia. Jos potilas tarvitsee suurempia annoksia, hänelle tulee antaa lisäännoksia depotmuotoista oksikodonia samoin väliajoin. Tällöin on otettava huomioon, että depotmuotoisen oksikodonin maksimivuorokausiannos on 400 mg. Jos potilas käyttää oksikodonilisää, naloksonin suotuisa vaikutus suolen toimintaan voi heikentyä.

Jos Targiniq-hoito lopetetaan kokonaan ja potilas siirtyy käyttämään toista opioidia, on oletettavissa, että suolen toiminta huononee.

Jotkut potilaat, jotka käyttävät Targiniq-hoitoa säännöllisesti, tarvitsevat lyhytvaikuteisia kipulääkkeitä varalääkkeeksi läpilyöntikivun hoitoon. Targiniq on depottabletti, joten se ei sovi läpilyöntikivun hoitoon. Läpilyöntikivun hoitoon käytettävän lisälääkkeen kerta-annoksen tulee olla kuudesosa vastaavasta oksikodonihydrokloridin vuorokausiannoksesta. Jos lisälääkettä tarvitaan yli kaksi kertaa vuorokaudessa, on Targiniq-annosta yleensä lisättävä. Annosmuutos tulee toteuttaa 1–2 päivän välein kahdesti vuorokaudessa otettavalla 5 mg/2,5 mg, tai tarvittaessa 10 mg/5 mg, annoksella oksikodoni- ja naloksonihydrokloridia, kunnes vakaa annos saavutetaan. Tavoitteena on saavuttaa potilaskohtainen, kahdesti vuorokaudessa otettava annos, jolla voidaan ylläpitää riittävää kivunlievitystä, sekä pitää lisälääkkeen käyttö mahdollisimman vähäisenä koko sen ajan, kun kivun hoito on tarpeen.

Targiniqia otetaan määritetyn annostuksen mukaisesti kahdesti vuorokaudessa vakioaikataulun mukaan. Valtaosalle potilaista sopii symmetrinen annostelu (sama annos aamuisin ja iltaisin) säännöllisesti (12 tunnin välein) otettuna. Jotkut potilaat saattavat kuitenkin hyötyä epäsymmetrisestä annostelusta, joka sovitetaan kyseisen potilaan kipuprofiilin mukaiseksi potilaskohtaisen kiputilanteen mukaan. Yleisesti ottaen tulee käyttää pienintä analgeettisesti tehokasta annosta.

Muuta kuin syöpäkipua hoidettaessa enintään 40 mg/20 mg vuorokausiannos oksikodoni- ja naloksonihydrokloridia on yleensä riittävä, mutta suuremmat annokset saattavat olla tarpeen.

Jos annoksia ei voida toteuttaa Targiniq 10 mg/5 mg tai 20 mg/10 mg-tableteilla tai se on epäkäytännöllistä, lääkevalmistetta on saatavilla myös muina vahvuuksina.

Alle 18-vuotiaat lapset ja nuoret

Targiniqin käyttöä alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta puuttuvat.

Iäkkäät potilaat

Kuten nuoremmillakin aikuisilla, annostus tulee sovittaa kivun voimakkuuden ja kunkin potilaan yksilöllisen herkkyyden mukaan.

Maksan vajaatoimintapotilaat

Kliininen tutkimus on osoittanut, että sekä oksikodonin että naloksonin pitoisuudet plasmassa ovat maksan vajaatoimintapotilailla tavallista suurempia. Naloksonipitoisuudet muuttuivat suuremmassa määrin kuin oksikodonipitoisuudet (ks. kohta 5.2). Suhteellisen suuren naloksonialtistuksen kliinistä merkitystä maksan vajaatoimintapotilailla ei toistaiseksi tunneta. Varovaisuutta on noudatettava, jos

Targiniä annetaan potilaille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4). Targiniä on vasta-aiheinen, jos potilaalla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

Munuaisten vajaatoimintapotilaat

Kliininen tutkimus on osoittanut, että sekä oksikodonin että naloksonin pitoisuudet plasmassa ovat munuaisten vajaatoimintapotilailla tavallista suurempia (ks. kohta 5.2). Naloksonipitoisuudet muuttuivat suuremmassa määrin kuin oksikodonipitoisuudet. Suhteellisen suuren naloksonialtistuksen kliinistä merkitystä munuaisten vajaatoimintapotilailla ei toistaiseksi tunneta. Varovaisuutta on noudatettava, jos Targiniä annetaan potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Antotapa

Targiniä otetaan määrätyn annostuksen mukaan säännöllisesti, kahdesti vuorokaudessa.

Depottabletit voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa riittävän nestemäärän kera. Targiniä tulee nielaista kokonaisena, eikä sitä saa murskata eikä pureskella.

Käytön kesto

Targiniä-hoitoa ei tule jatkaa pidempään kuin on ehdottoman välttämätöntä. Jos pitkäaikainen kivun hoito on tarpeen sairauden luonteen ja vaikeusasteen vuoksi, potilasta tulee seurata huolellisesti ja säännöllisesti jatkohoidon tarpeen selvittämiseksi. Kun opioidihoitoa ei enää tarvita, on hyvä pienentää annosta vähitellen (ks. kohta 4.4).

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai apuaineille.
- Mikä tahansa tilanne, jossa opioidien käyttö on vasta-aiheista.
- Vaikea hengityslama, johon liittyy hypoksiaa ja/tai hyperkapniaa, vaikea keuhkohtaumatauti.
- Cor pulmonale.
- Vaikea astma.
- Muu kuin opioidien aiheuttama paralyyttinen ileus.
- Keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset

Huomattavin opioidien käyttöön liittyvä riski on hengityslama.

Varovaisuutta tulee noudattaa, jos Targiniä annetaan iäkkäille tai heikkokuntoisille potilaille tai potilaille, joilla on opioidien aiheuttama paralyyttinen ileus, vaikea hengitystoiminnan heikkeneminen, myksedeema, hypotyreoosi, Addisonin tauti (lisämunuaiskuoren vajaatoiminta), toksinen psykoosi, sappikivitauti, eturauhasen liikakasvu, alkoholismia, delirium tremens, haimatulehdus, hypotensio, hypertensio, anamneesissa sydän- tai verisuonisairaus, pään vamma (aivopaineen suurenemisen riskin vuoksi), jokin epileptinen häiriö tai taipumusta kouristuksiin, sekä potilaille, jotka käyttävät MAO-estäjiä.

Varovaisuutta on noudatettava myös siinä tapauksessa, että Targiniä annetaan potilaille, joilla on lievä maksan tai munuaisten vajaatoiminta. Huolellinen kliininen seuranta on erityisen aiheellista, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta.

Jos potilaalla esiintyy ripulia, on otettava huomioon, että sen syynä voi olla naloksonin vaikutus.

Jos potilas käyttää pitkäaikaista opioidihoitoa suuremmilla opioidiannoksilla, siirtyminen Targiniä-hoitoon voi aiheuttaa aluksi vieroitusoireita. Näillä potilaille erityinen seuranta voi olla tarpeen.

Targiniä ei sovi vieroitusoireiden hoitoon.

Pitkäaikaishoidossa potilaalle voi kehittyä toleranssi, ja toivotun analgeettisen vaikutuksen ylläpitoon

voidaan tarvita suurempia annoksia. Targiniqin pitkäaikaiskäyttö voi aiheuttaa fyysistä riippuvuutta. Hoidon äkillisen lopettamisen jälkeen voi esiintyä vieroitusoireita. Jos Targiniq-hoito ei enää ole tarpeen, on vuorokausiannosta aiheellista pienentää vähitellen vieroitusoireiden välttämiseksi.

Opioidikipulääkkeet, kuten Targiniq voivat aiheuttaa psyykkistä riippuvuutta. Targiniqia tulee käyttää erityisen varovasti potilailla, joilla on anamneesissa alkoholin tai huumeiden väärinkäyttöä. Jos oksikodonia käytetään yksinään, sen väärinkäyttöprofiili on samanlainen kuin muidenkin voimakkaiden opioidiagonistien.

Jotta tabletin depotominaisuudet eivät heikkenisi, tabletit tulee ottaa kokonaisina eikä niitä saa jakaa, pureskella eikä murskata. Tablettien ottaminen puolittettuna, pureskeltuna tai murskattuna nopeuttaa vaikuttavien aineiden vapautumista ja voi johtaa mahdollisesti kuolemaan johtavan oksikodoni-annoksen imeytymiseen (ks. kohta 4.9).

Samanaikainen alkoholin ja Targiniqin käyttö saattaa lisätä Targiniqin haittavaikutuksia; samanaikaista käyttöä tulee välttää.

Targiniqin turvallisuudesta ja tehokkuudesta alle 18-vuotiailla lapsilla ja nuorilla ei ole tehty tutkimuksia, joten valmisteen käyttöä alle 18-vuotiailla lapsilla ja nuorilla ei suositella.

Kliinistä kokemusta ei ole potilailla, joilla on peritoneaalinen karsinomatoosi tai pitkälle edennyt ruoansulatuselimistön tai lantion alueen syöpä, johon liittyy suoliston ahtautumista ja subokklusiota. Siksi valmistetta ei suositella käytettäväksi tälle potilasryhmälle.

Targiniqia ei suositella käytettäväksi preoperatiivisesti eikä ensimmäisten 12–24 tunnin aikana leikkauksen jälkeen. Leikkauksen jälkeisen Targiniq-hoidon tarkka aloitusajankohta riippuu leikkauksen tyypistä ja laajuudesta, valitusta anestesiamenetelmästä, muusta samanaikaisesta lääkityksestä ja potilaan yksilöllisestä tilanteesta, ja sen tulee perustua huolelliseen potilaskohtaiseen hyöty-riskiarvioon.

Tilanteita, joissa huumausaineriippuvainen väärinkäyttää Targiniqia, tulee ehdottomasti välttää.

Jos opioidiagonisteista (kuten heroiinista, morfiinista tai metadonista) riippuvainen henkilö väärinkäyttää Targiniqia parenteraalisesti, nenään tai suun kautta, Targiniq aiheuttaa todennäköisesti voimakkaita vieroitusoireita – naloksonin opioidireseptoreihin kohdistuvien antagonististen vaikutusten vuoksi – tai pahentaa henkilöllä entuudestaan olevia vieroitusoireita (ks. kohta 4.9).

Targiniq-tabletissa on kahden polymeerin matriksi, ja se on tarkoitettu otettavaksi vain suun kautta. Tabletin aineosien (etenkin talkin) parenteraalinen väärinkäyttö injektio muodossa aiheuttaa todennäköisesti paikallista kudoksetuhoosia ja keuhkojen granuloomia tai muita, mahdollisesti kuolemaan johtavia haittavaikutuksia.

Tabletin tyhjä matriksi saattaa näkyä ulosteessa.

Targiniqin käyttö voi aiheuttaa positiivisen tuloksen dopingtesteissä. Targiniqin käyttö doping-tarkoituksessa voi vaarantaa käyttäjän terveyden.

Valmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasiinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää Targiniqia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty aikuispotilailla.

Keskushermoston toimintaa lamaavat aineet (esim. muut opioidit, rauhoittavat aineet, hypnootit, masennuslääkkeet, nukahtamislääkkeet, fentiatsiinit, neuroleptit, antihistamiinit ja pahoin-

vointilääkkeet) saattavat voimistaa Targiniqin keskushermoston toimintaa lamaavaa vaikutusta (esim. hengityslamaa).

Alkoholi voi tehostaa Targiniqin farmakodynaamisia vaikutuksia; samanaikaista käyttöä tulee välttää.

Potilailla, jotka ovat käyttäneet oksikodonia ja kumariiniantikoagulantteja samanaikaisesti, on havaittu INR-arvojen kliinisesti merkitseviä muutoksia kumpaankin suuntaan.

In vitro metaboliatutkimusten tulokset viittaavat siihen, että oksikodonin ja naloksonin välillä ei todennäköisesti esiinny kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia. Terapeuttisina pitoisuuksina Targiniq ei todennäköisesti aiheuta kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia muiden samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden kanssa, jos kyseisten lääkkeiden metabolia tapahtuu CYP-isoentsyymien CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9/19, CYP2D6, CYP2E1 tai CYP3A4 kautta. On myös hyvin epätodennäköistä, että oksikodonin ja naloksonin yhdistelmällä olisi terapeuttisina pitoisuuksina mitään kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia parasetamolin, asetyylisalisyylihapon tai naltreksonin kanssa.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

Targiniqin käytöstä raskauden tai synnytyksen aikana ei ole tietoja. Rajalliset tiedot oksikodonin raskaudenaikaisesta käytöstä ihmisellä eivät viittaa siihen, että synnynnäisten epämuodostumien riski olisi suurentunut. Naloksonin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole riittävää kliinistä tietoa. Targiniqin käytön yhteydessä naisen systeeminen naloksonialtistus on kuitenkin suhteellinen pieni (ks. kohta 5.2). Sekä oksikodoni että naloksoni läpäisevät istukan. Oksikodonin ja naloksonin yhdistelmällä ei ole tehty eläintutkimuksia (ks. kohta 5.3). Pelkällä oksikodonilla tai pelkällä naloksonilla tehdyissä eläintutkimuksissa ei ole havaittu teratogeenisuutta eikä alkiotoksisuutta. Oksikodonin pitkäaikainen käyttö raskausaikana saattaa aiheuttaa vastasyntyneelle vieroitusoireita. Oksikodonin käyttö synnytyksen aikana voi aiheuttaa vastasyntyneelle hengityslamaa. Targiniqia tulee käyttää raskauden aikana ainoastaan, jos sen edut ylittävät sikiöön tai vastasyntyneeseen kohdistuvat mahdolliset riskit.

Imetys

Oksikodoni erittyy rintamaitoon. Maidon ja plasman oksikodonipitoisuuksien suhteeksi on mitattu 3,4:1, joten on mahdollista, että oksikodoni vaikuttaa imetettävään lapseen. Ei ole tiedossa, erittykö naloksoni rintamaitoon. Targiniqin käytön yhteydessä systeemiset naloksonipitoisuudet ovat kuitenkin hyvin pienet (ks. kohta 5.2). Imetettävään lapseen kohdistuvan riskin mahdollisuutta ei voida sulkea pois etenkään, jos imettävä äiti on ottanut useita Targiniq-annoksia. Imetys on lopetettava Targiniq-hoidon ajaksi.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Targiniq saattaa heikentää ajokykyä ja koneiden käyttökykyä. Tämä on erityisen todennäköistä Targiniq-hoidon alussa, annoksen suurentamisen tai lääkerotaation yhteydessä ja siinä tapauksessa, että Targiniqia käytetään yhdessä muiden keskushermoston toimintaa lamaavien aineiden kanssa. Kun potilas käyttää tiettyä vakaata annostusta, hoito ei välttämättä aiheuta rajoituksia. Tästä syystä potilaiden tulee neuvotella lääkäriinsä kanssa siitä, onko ajaminen tai koneiden käyttö sallittua.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusten arviointi perustuu seuraaviin esiintymistiheyksiin:

Hyvin yleiset ($\geq 1/10$)

Yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

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

Hyvin harvinaiset (< 1/10 000)

Yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Immuunijärjestelmä

Melko harvinaiset: Yliherkkyys

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Yleiset: Ruokahalun heikkeneminen tai ruokahaluttomuus

Psyykkiset häiriöt

Yleiset: Levottomuus

Melko harvinaiset: Ajattelun poikkeavuudet, ahdistuneisuus, sekavuus, masentuneisuus, euforia, aistiharhat, unettomuus, hermostuneisuus

Harvinaiset: Painajaiset

Hermosto

Yleiset: Huimaus, päänsärky

Melko harvinaiset: Tarkkaavuushäiriöt, parestesiat, uneliaisuus, puhehäiriöt, vapina

Harvinaiset: Kouristukset (etenkin potilailla, joilla on epilepsia tai taipumusta kouristuksiin), sedaatio, pyörtyminen

Silmät

Melko harvinaiset: Näköhäiriöt

Kuulo ja tasapainoelin

Yleiset: Kiertohuimaus

Sydän

Melko harvinaiset: Angina pectoris etenkin potilailla, joilla on anamneesissa sepelvaltimotauti; sydämentykytys

Harvinaiset: Takykardia

Verisuonisto

Yleiset: Verenpaineen aleneminen

Melko harvinaiset: Verenpaineen suureneminen

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Melko harvinaiset: Hengenahdistus, voimakas nuha, yskä

Harvinaiset: Haukottelu

Hyvin harvinaiset: Hengityslama

Ruoansulatuselimistö

Yleiset: Vatskipu, ummetus, ripuli, suun kuivuminen, dyspepsia, oksentelu, pahoinvointi, ilmavaivat

Melko harvinaiset: Vatsan pullotus, röyhtäily

Harvinaiset: Hampaiden häiriöt

Maksa ja sappi

Yleiset: Suurentuneet maksaentsyymiarvot

Melko harvinaiset: Sappikivikohtaus

Sukupuolielimet ja rinnat

Melko harvinaiset: Erektiohäiriöt

Iho ja ihonalainen kudος

Yleiset: Kutina, ihoreaktiot, voimakas hikoilu

Luusto, lihakset ja sidekudos

Melko harvinaiset: Lihasspasmit, lihasten nykiminen, lihaskipu

Munuaiset ja virtsatiet

Melko harvinaiset: Virtsaamispakko

Harvinaiset: Virtsaaritentio

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleiset: Vieroitusoireet, kuuman ja kylmän tunne, vilunväreet, asteniatilat

Melko harvinaiset: Rintakipu, huonovointisuus, kipu, ääreisosien turvotus, painon lasku

Harvinaiset: Painon nousu

Vammat ja myrkytykset

Melko harvinaiset: Tapaturmavammat

Lääkkeen toisen vaikuttavan aineen, oksikodonin, käyttöön tiedetään liittyvän lisäksi myös seuraavia haittavaikutuksia:

Farmakologisten ominaisuuksiensa vuoksi oksikodoni saattaa aiheuttaa hengityslamaa, mioosia, bronskusspasmia ja sileän lihaksen spasmeja sekä lamata yskänrefleksin.

Infektiot

Harvinaiset: Herpes simplex

Immuunijärjestelmä

Hyvin harvinaiset: Anafylaktiset reaktiot

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Harvinaiset: Nestehukka, ruokahalun voimistuminen

Psyykkiset häiriöt

Yleiset: Mielialan ja persoonallisuuden muutokset, aktiivisuuden väheneminen, psykomotorinen yliaktiivisuus, agitaatio

Melko harvinaiset: Havaintokyvyn häiriöt (esim. derealisaatio), sukupuolivietin heikkeneminen

Yleisyys tuntematon: Lääkeriippuvuus

Hermosto

Melko harvinaiset: Keskittymiskyvyn heikkeneminen, migreeni, makuuistin häiriöt, hypertonia, tahattomat lihassupistukset, hypestesia, koordinaatiohäiriöt

Kuulo ja tasapainoelin

Melko harvinaiset: Kuulon heikkeneminen

Verisuonisto

Melko harvinaiset: Vasodilataatio

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Melko harvinaiset: Dysfonia

Ruoansulatuselimistö

Yleiset: Nikotus

Melko harvinaiset: Suun haavaumat, stomatiitti
Harvinaiset: Meleena, verenvuoto ikenistä, nielemisvaikeudet
Hyvin harvinaiset: Ileus

Iho ja ihonalainen kudος

Harvinaiset: Ihon kuivuminen
Hyvin harvinaiset: Nokkosihottuma

Munuaiset ja virtsatiet

Yleiset: Dysuria

Sukupuolielimet ja rinnat

Harvinaiset: Amenorrea

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Melko harvinaiset: Turvotus
Harvinaiset: Jano
Yleisyys tuntematon: Toleranssi

4.9 Yliannostus

Oireet ja myrkytystilanteet

Potilaan taustasta riippuen Targiniq-yliannos voi aiheuttaa joko oksikodonista (opioidiagonisti) tai naloksonista (opioidiantagonisti) johtuvia oireita.

Oksikodoniyliannoksen oireita ovat mustuaisten pieneneminen, hengityslama, uneliaisuus, joka etenee stuporiksi, luustolihassten velttous, bradykardia ja hypotensio. Vaikeammassa tapauksissa saattaa esiintyä koomaa, ei-sydänperäistä keuhkopöhöä ja verenkiertovajausta, ja tilanne saattaa johtaa kuolemaan.

Pelkän naloksoniyliannoksen aiheuttamat oireet ovat epätodennäköisiä.

Myrkytyksen hoito

Naloksoniyliannoksen aiheuttamat oireet tulee hoitaa oireenmukaisesti tarkoin valvotuissa oloissa.

Oksikodoniyliannokseen viittaavat kliiniset oireet voidaan hoitaa antamalla potilaalle opioidi-antagonisteja (esim. 0,4–2 mg naloksonia laskimoon). Lääkkeen anto toistetaan 2–3 minuutin välein kliinisen tarpeen mukaan. Potilaalle voidaan myös antaa infuusiona 2 mg naloksonia 500 millilitrassa 0,9 % natriumkloridia tai 5 % glukoosia (0,004 mg/ml naloksonia). Infuusionopeus tulee määrittää aiemmin annettujen bolusannosten ja potilaan vasteen perusteella.

Mahahuuhtelua voidaan harkita.

Tukitoimia (mekaaninen ventilaatio, happi, vasopressorit ja infuusiot) tulee käyttää tarpeen mukaan yliannokseen liittyvän verenkiertosokin hoitamiseksi. Sydänpysähdys tai rytmihäiriöt saattavat vaatia sydänhierontaa tai defibrillaatiota. Mekaanista ventilaatiota tulee käyttää tarpeen mukaan. Neste- ja elektrolyyttitasapainosta tulee huolehtia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Oksikodoni, yhdistelmävalmiste; ATC-koodi: N02AA55

Oksikodonilla ja naloksonilla on affiniteettia aivojen, selkäytimen ja muiden elinten (esim. suoliston) kappa-, myy- ja deltaopioidireseptoreihin. Oksikodoni toimii näissä reseptoreissa opioidiagonistina ja lievittää kipua sitoutumalla keskushermoston endogeenisiin opioidireseptoreihin. Naloksoni taas on puhdas antagonistti, joka vaikuttaa kaikäntyyppiisiin opioidireseptoreihin.

Voimakkaan ensikierron metabolian vuoksi suun kautta otettavan naloksonin biologinen hyötyosuus on < 3 %, joten sillä ei todennäköisesti ole kliinisesti merkitsevää systeemistä vaikutusta. Naloksonin paikallinen, kilpaileva antagonistinen vaikutus opioidireseptoreihin estää oksikodonin opioidireseptorivälitteisiä vaikutuksia suolistossa, joten se vähentää opioidihoidoille tyypillisiä suolen toimintahäiriöitä.

12 viikon pituiseen kontrolloituun, sokkoutettuun, rinnakkaisryhmillä toteutettuun tutkimukseen osallistui 322 potilasta, joilla oli opioidien aiheuttamaa ummetusta. Viimeisen hoitoviikon aikana oksikodoni-naloksonihoitoa saaneiden potilaiden todettiin ulostaneen spontaanisti keskimäärin yhden kerran useammin kuin potilaiden, jotka käyttivät edelleen samankaltaisia annoksia oksikodonidepottabletteja ($p < 0,0001$). Ensimmäisten neljän viikon aikana oksikodoni-naloksoniryhmä käytti merkitsevästi vähemmän laksatiiveja kuin pelkkää oksikodonia käyttänyt ryhmä (käyttöiheys 31 % oksikodoni-naloksoniryhmässä ja 55 % oksikodoniryhmässä, $p < 0,0001$). Samankaltaisia tuloksia saatiin tutkimuksesta, jossa 265 ei-syöpöpotilasta sai päivittäin joko oksikodoni/naloksonihoitoa annoksilla 60 mg/30 mg–80 mg/40 mg tai pelkkää oksikodonihydrokloridia samanlaisina annoksina.

Opioidit saattavat vaikuttaa hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisakseliin tai hypotalamus-aivolisäke-sukurauhasakseliin. Havaittuja muutoksia ovat mm. seerumin prolaktiinipitoisuuksien suureneminen ja plasman kortisoli- ja testosteronipitoisuuksien pieneneminen. Nämä hormonaaliset muutokset saattavat aiheuttaa kliinisiä oireita.

Prekliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että luonnolliset opioidit vaikuttavat eri tavoin immuunijärjestelmän eri komponentteihin. Näiden havaintojen kliinistä merkitystä ei tunneta. Ei tiedetä, vaikuttaako oksikodoni (semisynteettinen opioidi) immuunijärjestelmään samaan tapaan kuin luonnolliset opioidit.

5.2 Farmakokinetiikka

Oksikodonihydrokloridi

Imeytyminen

Suun kautta otetun oksikodonin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on suuri, jopa 87 %.

Jakautuminen

Imeytymisen jälkeen oksikodoni jakautuu kaikkialle elimistöön. Sitoutuminen plasman proteiineihin on noin 45-prosenttista. Oksikodoni läpäisee myös istukan ja erittyy rintamaitoon.

Metabolia

Oksikodoni metaboloituu suolessa ja maksassa CYP450-entsyymijärjestelmän kautta noroksikodoniksi, oksimorfoniksi ja eri glukuronideiksi. *In vitro* -tutkimusten mukaan simetidiini ei todennäköisesti vaikuta huomattavasti noroksikodonin tuotantoon terapeuttisina annoksina käytettynä. Kinidiini vähentää oksimorfonin tuotantoa ihmisellä, mutta se ei vaikuta merkittävästi oksikodonin farmakodynamiikkaan. Metaboliittien vaikutus farmakodynaamiseen kokonaisvaikutukseen on merkityksetön.

Eliminaatio

Oksikodoni ja sen metaboliitit erittyvät sekä virtsaan että ulosteeseen.

Naloksonihydrokloridi

Imeytyminen

Suun kautta otetun naloksonin systeeminen hyötyosuus on hyvin pieni, < 3 %.

Jakautuminen

Naloksoni läpäisee istukan. Ei ole tiedossa, erittyykö naloksoni myös rintamaitoon.

Metabolia ja eliminaatio

Parenteraalisen annostelun jälkeen lääkkeen puoliintumisaika plasmasta on noin yksi tunti. Vaikutuksen kesto riippuu annoksesta ja antoreitistä. Lihakseen annettavalla injeksiolla saavutetaan pitkäkestoisempi vaikutus kuin laskimoon annettaessa. Lääke metaboloituu maksassa ja erittyy virtsaan. Tärkeimmät metaboliitit ovat naloksoniglukuronidi, 6- β -naloksoli ja sen glukuronidi.

Oksikodonihydrokloridin ja naloksonihydrokloridin yhdistelmävalmiste (Targiniq)

Targiniqin sisältämän oksikodonin farmakokinetiikka on samanlainen kuin yhdessä naloksonidepotablettien kanssa käytettävien oksikodonidepotablettien sisältämän oksikodonin.

Kaikki Targiniqin vahvuudet ovat keskenään vaihdettavia.

Kun terveet koehenkilöt ottavat Targiniqia maksimiannoksina suun kautta, plasman naloksonipitoisuudet ovat niin pienet, että farmakokineettistä analyysiä ei pystytä tekemään. Farmakokineettinen analyysi voidaan kuitenkin tehdä käyttämällä naloksoni-3-glukuronidia korvaavana merkkiaineena, sillä sen pitoisuudet plasmassa ovat riittävän suuret mitattavaksi.

Runsasrasvaisen aamiaisen jälkeen oksikodonin hyötyosuus suureni keskimäärin 16 % ja sen huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) keskimäärin 30 % verrattuna tilanteeseen, jossa valmiste otettiin tyhjään mahaan. Eroa ei pidetä kliinisesti merkitsevänä, joten Targiniq-depotabletit voidaan ottaa joko ruoan kanssa tai ilman ruokaa (ks. kohta 4.2).

In vitro lääkeainemetaboliatutkimusten tulokset viittaavat siihen, että Targiniqilla ei todennäköisesti ole kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa.

Iäkkäät potilaat

Oksikodoni:

Oksikodonin AUC_t -arvot suurenevät iäkkäillä potilailla keskimäärin 118-prosenttiseksi (90 % luottamusväli [CI]: 103, 135) verrattuna nuorempiin vapaaehtoiisiin. Oksikodonin C_{max} -arvot suurenevät keskimäärin 114-prosenttiseksi (90 % CI: 102, 127). Oksikodonin C_{min} -arvot suurenevät keskimäärin 128-prosenttiseksi (90 % CI: 107, 152).

Naloksoni:

Naloksonin AUC_t -arvot suurenevät iäkkäillä potilailla keskimäärin 182-prosenttiseksi (90 % CI: 123, 270) verrattuna nuorempiin vapaaehtoiisiin. Naloksonin C_{max} -arvot suurenevät keskimäärin 173-prosenttiseksi (90 % CI: 107, 280). Naloksonin C_{min} -arvot suurenevät keskimäärin 317-prosenttiseksi (90 % CI: 142, 708).

Naloksoni-3-glukuronidi:

Naloksoni-3-glukuronidin AUC_t -arvot suurenevät iäkkäillä potilailla keskimäärin 128-prosenttiseksi (90 % CI: 113, 147) verrattuna nuorempiin vapaaehtoiisiin. Naloksoni-3-glukuronidin C_{max} -arvot suurenevät keskimäärin 127-prosenttiseksi (90 % CI: 112, 144). Naloksoni-3-glukuronidin C_{min} -arvot suurenevät keskimäärin 125-prosenttiseksi (90 % CI: 105, 148).

Maksan vajaatoimintapotilaat

Oksikodoni:

Oksikodonin AUC_{inf} -arvot suurenevät keskimäärin 143-prosenttiseksi (90 % luottamusväli [CI]: 111, 184) lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla, 319-prosenttiseksi (90 % CI: 248, 411) keskivaikean maksan vajaatoiminnan yhteydessä ja 310-prosenttiseksi (90 % CI: 241, 398) vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin. Oksikodonin C_{max} -arvot suurenevät keskimäärin 120-prosenttiseksi (90 % CI: 99, 144) lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla, 201-prosenttiseksi (90 % CI: 166, 242) keskivaikean maksan vajaatoiminnan yhteydessä ja 191-prosenttiseksi (90 % CI: 158, 231) vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin. Oksikodonin $t_{1/2Z}$ -ajat pitenevät keskimäärin 108-prosenttiseksi (90 % CI: 70, 146) lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla, 176-prosenttiseksi (90 % CI: 138, 215) keskivaikean maksan vajaatoiminnan yhteydessä ja 183-prosenttiseksi (90 % CI: 145, 221) vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin.

Naloksoni:

Naloksonin AUC_t -arvot suurenevät keskimäärin 411-prosenttiseksi (90 % CI: 152, 1 112) lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla, 11 518-prosenttiseksi (90 % CI: 4 259, 31 149) keskivaikean maksan vajaatoiminnan yhteydessä ja 10 666-prosenttiseksi (90 % CI: 3 944, 28 847) vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin. Naloksonin C_{max} -arvot suurenevät keskimäärin 193-prosenttiseksi (90 % CI: 115, 324) lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla, 5 292-prosenttiseksi (90 % CI: 3 148, 8 896) keskivaikean maksan vajaatoiminnan yhteydessä ja 5 252-prosenttiseksi (90 % CI: 3 124, 8 830) vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin. Naloksonin $t_{1/2Z}$ -aikaa ja vastaavaa AUC_{inf} -arvoa ei laskettu, sillä riittäviä tietoja ei ollut saatavilla. Tästä syystä naloksonin biologisen hyötyosuuden vertailut perustuvat AUC_t -arvoihin.

Naloksoni-3-glukuronidi:

Naloksoni-3-glukuronidin AUC_{inf} -arvot suurenevät keskimäärin 157-prosenttiseksi (90 % CI: 89, 279) lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla, 128-prosenttiseksi (90 % CI: 72, 227) keskivaikean maksan vajaatoiminnan yhteydessä ja 125-prosenttiseksi (90 % CI: 71, 222) vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin. Naloksoni-3-glukuronidin C_{max} -arvot suurenevät keskimäärin 141-prosenttiseksi (90 % CI: 100, 197) lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla ja 118-prosenttiseksi (90 % CI: 84, 166) keskivaikean maksan vajaatoiminnan yhteydessä ja pienenevät 98-prosenttiseksi (90 % CI: 70, 137) vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin. Naloksoni-3-glukuronidin $t_{1/2Z}$ -ajat pitenevät keskimäärin 117-prosenttiseksi (90 % CI: 72, 161) lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla ja lyhenivät 77-prosenttiseksi (90 % CI: 32, 121) keskivaikean maksan vajaatoiminnan yhteydessä ja 94-prosenttiseksi (90 % CI: 49, 139) vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin.

Munuaisten vajaatoimintapotilaat

Oksikodoni:

Oksikodonin AUC_{inf} -arvot suurenevät keskimäärin 153-prosenttiseksi (90 % luottamusväli [CI]: 130, 182) lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla, 166-prosenttiseksi (90 % CI: 140, 196) keskivaikean munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä ja 224-prosenttiseksi (90 % CI: 190, 266) vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin. Oksikodonin C_{max} -arvot suurenevät keskimäärin 110-prosenttiseksi (90 % CI: 94, 129) lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla, 135-prosenttiseksi (90 % CI: 115, 159) keskivaikean munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä ja 167-prosenttiseksi (90 % CI: 142, 196) vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin. Oksikodonin $t_{1/2Z}$ -ajat pitenevät keskimäärin 149-prosenttiseksi lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla, 123-prosenttiseksi keskivaikean munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä ja 142-prosenttiseksi vaikean munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin.

Naloksoni:

Naloksonin AUC_t -arvot suurenevät keskimäärin 2 850-prosenttiseksi (90 % CI: 369, 22 042) lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla, 3 910-prosenttiseksi (90 % CI: 506, 30 243) keskivaikean munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä ja 7 612-prosenttiseksi (90 % CI: 984, 58 871) vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin. Naloksonin C_{max} -arvot suurenevät keskimäärin 1 076-prosenttiseksi (90 % CI: 154, 7 502) lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla, 858-prosenttiseksi (90 % CI: 123, 5 981) keskivaikean munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä ja 1 675-prosenttiseksi (90 % CI: 240, 11 676) vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin. Naloksonin $t_{1/2Z}$ -aikaa ja vastaavaa AUC_{inf} -arvoa ei laskettu, sillä riittäviä tietoja ei ollut saatavilla. Tästä syystä naloksonin biologisen hyötyosuuden vertailut perustuvat AUC_t -arvoihin. Suhdelukuihin on saattanut vaikuttaa se, että plasman naloksonipitoisuuksia ei pystytty täysin selvittämään terveillä henkilöillä.

Naloksoni-3-glukuronidi:

Naloksoni-3-glukuronidin AUC_{inf} -arvot suurenevät keskimäärin 220-prosenttiseksi (90 % CI: 148, 327) lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla, 370-prosenttiseksi (90 % CI: 249, 550) keskivaikean munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä ja 525-prosenttiseksi (90 % CI: 354, 781) vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin. Naloksoni-3-glukuronidin C_{max} -arvot suurenevät keskimäärin 148-prosenttiseksi (90 % CI: 110, 197) lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla, 202-prosenttiseksi (90 % CI: 151, 271) keskivaikean munuaisten vajaatoiminnan

yhteydessä ja 239-prosenttisiksi (90 % CI: 179, 320) vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin. Naloksoni-3-glukuronidin $t_{1/2Z}$ -ajoissa ei ollut keskimäärin mitään merkitseviä eroja munuaisten vajaatoimintapotilaiden ja terveiden henkilöiden välillä.

Väärinkäyttö

Jotta tablettien depotominaisuudet eivät heikkenisi, Targiniq-depottabletteja ei saa jakaa, murskata eikä pureskella, sillä tämä johtaa vaikuttavien aineiden vapautumiseen nopeammin. Nenään annostellun naloksonin systeeminen biologinen hyötyosuus taas on merkitsevä, ja sen eliminaatio on hidasta. Näiden ominaisuuksien vuoksi Targiniqin väärinkäytöllä ei saavuteta haluttua vaikutusta. Oksikodoniriippuvaisilla rotilla oksikodonin ja naloksonin yhdistelmän anto laskimoon suhteessa 2:1 johti vieroitusoireisiin.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Oksikodonin ja naloksonin yhdistelmän lisääntymistoksisuudesta ei ole tutkimustietoa. Kun vaikuttavia aineita tutkittiin erikseen, todettiin, että oksikodoni ei vaikuttanut hedelmällisyyteen eikä alkioiden varhaiskehitykseen, kun sitä annettiin uros- ja naarasrotille enintään 8 mg/kg annoksina. Se ei myöskään aiheuttanut epämuodostumia, kun sitä annettiin rotille enintään 8 mg/kg annoksina tai kaneille 125 mg/kg annoksina. Kun kanin sikiöitä tutkittiin tilastollisesti, havaittiin kuitenkin kehitysvariaatioiden määrän annosriippuvaista suurenemista (tavallista useammilla sikiöillä oli 27 presakraalista nikamaa tai ylimääräisiä kylkiluupareja). Kun näitä parametrejä arvioitiin tilastollisesti poikueiden perusteella, vain 27 presakraalisen nikaman esiintyvyys oli suurentunut ja vain 125 mg/kg ryhmässä. Tämä annostaso aiheutti tiineille eläimille vaikeaa toksisuutta. Rotan pre- ja postnataalista kehitystä koskeneessa tutkimuksessa todettiin, että F1-sukupolven paino oli 6 mg/kg/vrk annoksilla pienempi kuin verrokkirottien paino. Nämä annokset alensivat emon painoa ja vähensivät sen syömää ravintomäärää (NOAEL-annos eli annos, jolla ei havaittu haittavaikutuksia, oli 2 mg/kg). Fyysisen kehityksen, heijaste- ja aistikehityksen parametreissa ja käyttäytymisen ja lisääntymisen indekseissä ei tapahtunut muutoksia. Naloksonilla tehdyt tavanomaiset oraaliset lisääntymistoksisuustutkimukset osoittivat, että suuret oraaliset naloksoniannokset eivät olleet teratogeenisiä ja/tai alkio- tai sikiötoksisia. Ne eivät myöskään vaikuttaneet peri- tai postnataaliseen kehitykseen. Hyvin suurilla annoksilla (800 mg/kg/vrk) naloksoni johti poikaskuolemien lisääntymiseen välittömästi synnytyksen jälkeen. Käytetyt annostukset aiheuttivat emoille huomattavaa toksisuutta (esim. painon laskua, kouristuksia). Eloon jääneiden poikasten kehityksessä tai käyttäytymisessä ei kuitenkaan havaittu muutoksia.

Oksikodonin ja naloksonin yhdistelmällä tai pelkällä oksikodonilla ei ole tehty pitkäaikaisia karsinogeenisuustutkimuksia. Suun kautta annetun naloksonin karsinogeenisuutta rotalla tutkittiin 24 kk pituisessa karsinogeenisuustutkimuksessa, jossa käytettiin enintään 100 mg/kg vuorokausiannoksia. Tulokset viittaavat siihen, että naloksoni ei ole karsinogeeninen näissä oloissa.

Erikseen käytetyillä oksikodonilla ja naloksonilla on klastogeenistä vaikutusta *in vitro* tutkimuksissa. Samankaltaisia vaikutuksia ei kuitenkaan havaittu *in vivo* edes toksisilla annoksilla. Tulokset viittaavat siihen, että hoitopitoisuuksina käytetyn Targiniqin mutageenisuusriski ihmisillä voidaan riittävän varmasti sulkea pois.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Povidoni K30

Etyyliselluloosa

Stearyylialkoholi

Laktoosimonohydraatti

Talkki
Magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste
Polyvinyylialkoholi
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli 3350
Talkki
Rautaoksidi (E172) (20 mg/10 mg)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PVC-/alumiinikalvosta valmistetut läpipainopakkaukset.

10 depottablettia
14 depottablettia
20 depottablettia
28 depottablettia
30 depottablettia
50 depottablettia
56 depottablettia
60 depottablettia
98 depottablettia
100 depottablettia
Sairaalapakkaus, jossa 100 (10 x 10) depottablettia
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Mundipharma Oy
Rajatorpantie 41 B
01640 Vantaa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Targiniq 10 mg/5 mg: 25238
Targiniq 20 mg/10 mg: 25239

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

4.3.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.08.2011