

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Targiniq 5 mg/2,5 mg depottabletti
Targiniq 10 mg/5 mg depottabletti
Targiniq 20 mg/10 mg depottabletti
Targiniq 40 mg/20 mg depottabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Targiniq 5 mg/2,5 mg

Yksi depottabletti sisältää 5 mg oksikodonihydrokloridia vastaten 4,5 mg oksikodonia sekä 2,73 mg naloksonihydroklorididihydraattia vastaten 2,5 mg naloksonihydrokloridia, joka vastaa 2,25 mg naloksonia.

Targiniq 10 mg/5 mg

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

Targiniq 20 mg/10 mg

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

Targiniq 40 mg/20 mg

Yksi depottabletti sisältää 40 mg oksikodonihydrokloridia vastaten 36 mg oksikodonia sekä 21,8 mg naloksonihydroklorididihydraattia vastaten 20 mg naloksonihydrokloridia, joka vastaa 18,0 mg naloksonia.

Targiniq 5 mg/2,5 mg

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi depottabletti sisältää 68,2 mg laktoosi, vedetön.

Targiniq 10 mg/5 mg

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi depottabletti sisältää 61,0 mg laktoosi, vedetön.

Targiniq 20 mg/10 mg

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi depottabletti sisältää 51,8 mg laktoosi, vedetön.

Targiniq 40 mg/20 mg

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi depottabletti sisältää 103,6 mg laktoosi, vedetön.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti.

Targiniq 5 mg/2,5 mg

Sininen, pitkänomainen, kalvopäällysteinen tabletti, jonka nimellinen pituus on 9,5 mm ja jossa on toisella puolella merkintä ”OXN” ja toisella puolella ”5”.

Targiniq 10 mg/5 mg

Valkoinen, pitkänomainen, kalvopäällysteinen tabletti, jonka nimellinen pituus on 9,5 mm ja jossa on

toisella puolella merkintä "OXN" ja toisella puolella "10".

Targiniq 20 mg/10 mg

Vaaleanpunainen, pitkänomainen, kalvopäällysteinen tabletti, jonka nimellinen pituus on 9,5 mm ja jossa on toisella puolella merkintä "OXN" ja toisella puolella "20".

Targiniq 40 mg/20 mg

Keltainen, pitkänomainen, kalvopäällysteinen tabletti, jonka nimellinen pituus on 14 mm ja jossa on toisella puolella merkintä "OXN" ja toisella puolella "40".

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Opioidikipulääkkeiden käyttöä vaativan vaikean kivun hoito.

Vaikean ja hyvin vaikean idiopaattisen levottomat jalat -oireyhtymän toissijainen oireenmukainen hoito, jos dopaminerginen hoito on epäonnistunut.

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

Targiniq on tarkoitettu aikuisille.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Analgesia

Targiniq-valmisteeseen analgeettinen teho vastaa depotmuotoisia oksikodonivalmisteita.

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

Aikuiset

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

Valmisteesta on saatavilla miedompia vahvuuksia, jotka helpottavat annoksen titraamista opioidihoidon alussa ja annoksen yksilöllistä sovittamista.

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

Näiden tablettien maksimivuorokausiannos on 160 mg oksikodonihydrokloridia ja 80 mg naloksonihydrokloridia. Maksimivuorokausiannos on tarkoitettu vain potilaille, jotka ovat aiemmin saaneet valmistetta ylläpitohoitoon vakaana vuorokausiannoksena ja jotka nyt tarvitsevat suurempaa annosta. Annoksen suurentamista harkittaessa erityishuomiota vaativat potilaat, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta, ja potilaat, joilla on lievä maksan vajaatoiminta. Jos potilas tarvitsee suurempia annoksia, hänelle tulee antaa lisäannoksia 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 näiden tablettien käyttö lopetetaan kokonaan ja potilas siirtyy käyttämään toista opioidia, on oletettavissa, että suolen toiminta huononee.

Jotkut potilaat, jotka käyttävät näitä depottabletteja säännöllisesti, tarvitsevat lyhytvaikutteisia 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 annosta yleensä lisättävä. Annosmuutos tulee toteuttaa 1–2 päivän välein kahdesti vuorokaudessa otettavalla 5 mg/2,5 mg, tai tarvittaessa 2,5 mg/1,25 mg tai 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. 2,5 mg/1,25 mg tabletteja käytettäessä lääkkeen huippupitoisuudet plasmassa ovat hieman suuremmat (suhteessa annokseen), ja asia on otettava huomioon tätä vahvuutta käytettäessä.

Targiniq-valmistetta 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 kipuprofiiliin mukaisesti 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 5 mg/2,5 mg, 10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg tai 40 mg/20 mg -tableteilla tai se on epäkäytännöllistä, lääkevalmistetta on saatavilla myös muina vahvuuksina.

Levottomat jalat

Targiniq on tarkoitettu potilaille, joilla on ollut levottomien jalkojen oireita vähintään 6 kuukauden ajan. Oireita on oltava joka päivä ja päiväsaikaan (≥ 4 päivänä viikossa). Targiniq-hoitoa käytetään, jos aiempi dopaminerginen hoito on epäonnistunut. Dopaminergisen hoidon epäonnistumisella tarkoitetaan riittämätöntä vastetta hoidon alussa, ajan mittaan riittämättömäksi muuttunutta vastetta, oireiden lisääntymistä tai ei-hyväksyttävää siedettä vyyttä riittävästä annoksesta huolimatta. Yleisesti ottaen aiemman hoidon vähintään yhdellä dopaminergisellä lääkevalmisteella on täytynyt kestää 4 viikkoa. Lyhyempi kesto voidaan hyväksyä, jos dopaminerginen hoito on aiheuttanut ei-hyväksyttäviä haittoja.

Annostus on sovittava kunkin potilaan yksilöllisen herkkyuden mukaan.

Levottomat jalat -oireyhtymän Targiniq-hoitoa valvoo klinikko, jolla on kokemusta levottomien jalkojen hoidosta.

Ellei toisin ole määrätty, Targiniq-annostus on seuraava:

Aikuiset

Tavanomainen aloitusannos on 5 mg/2,5 mg oksikodonihydrokloridia/naloksonihydrokloridia 12 tunnin välein.

Annos on suositeltavaa titrata viikoittain, jos suurempi annos on tarpeen. Avaintutkimuksessa keskimääräinen vuorokausiannos oli 20 mg/10 mg oksikodonihydrokloridia/naloksonihydrokloridia. Jotkut potilaat saattavat hyötyä suuremmasta vuorokausiannoksesta (enintään 60 mg/30 mg oksikodonihydrokloridia/naloksonihydrokloridia).

Targiniq-valmistetta otetaan määritetyn annostuksen mukaisesti kahdesti vuorokaudessa vakioaikataulun mukaan. Valtaosalle potilaista sopii symmetrinen annostelu (sama annos aamuisin ja iltaisin) vakioaikataulun mukaan (12 tunnin välein). Jotkut potilaat saattavat kuitenkin hyötyä epäsymmetrisestä

annostelusta, joka sovitetaan kyseisen potilaan mukaiseksi potilaskohtaisen tilanteen mukaan. Yleisesti ottaen on käytettävä pienintä tehokasta annosta.

Tästä lääkevalmisteesta on saatavana muitakin vahvuuksia, mikäli annosta ei voida toteuttaa tällä vahvuudella tai sen toteuttaminen on hankalaa.

Analgesia / levottomat jalat

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 näitä tabletteja annetaan potilaille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4). Targiniq 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 näitä tabletteja annetaan potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Pediatriiset potilaat

Targiniq-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta.

Näitä depottabletteja otetaan määrätyn annostuksen mukaan säännöllisesti, kahdesti vuorokaudessa.

Depottabletit voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa riittävän nestemäärän kera. Depottabletit tulee nielaista kokonaisena, eikä sitä saa murskata, pureskella eikä puolittaa (ks. kohta 4.4).

Käytön kesto

Näiden tablettien käyttöä ei tule jatkaa pidempään kuin on ehdottoman välttämätöntä. Jos pitkäaikainen hoito on tarpeen sairauden luonteen ja vaikeusasteen vuoksi, potilasta tulee seurata huolellisesti ja säännöllisesti jatkohoidon tarpeen selvittämiseksi.

Analgesia

Kun opioidihoitoa ei enää tarvita, on hyvä pienentää annosta vähitellen (ks. kohta 4.4).

Levottomat jalat

Potilaat on arvioitava kliinisesti vähintään kolmen kuukauden välein Targiniq-hoidon aikana. Hoitoa saa jatkaa vain, jos Targiniq-hoidon katsotaan olevan tehokas ja hyödyn katsotaan ylittävän haittavaikutukset ja mahdolliset haitat potilaskohtaisesti. Ennen levottomien jalkojen hoidon jatkamista yli vuoden ajan on harkittava Targiniq-annoksen pienentämistä vähitellen noin yhden viikon kuluessa sen selvittämiseksi, onko Targiniq-hoidon jatkaminen aiheellista.

Kun potilas ei enää tarvitse opioidihoitoa, hoito on suositeltavaa lopettaa pienentämällä annosta vähitellen noin yhden viikon kuluessa vieroitusoireiden riskin pienentämiseksi (ks. kohta 4.4).

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- 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.

Levottomien jalkojen hoidossa myös:

- Anamneesissa opioidien väärinkäyttöä

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Huomattavin opioidien liialliseen käyttöön liittyvä riski on hengityslama.

Varovaisuutta tulee noudattaa, jos näitä tabletteja annetaan iäkkäille tai heikkokuntoisille potilaille tai potilaille, joilla on opioidien aiheuttama paralyyttinen ileus, vaikea hengitystoiminnan heikkeneminen, uniapnea, myksedeema, hypotyreoosi, Addisonin tauti (lisämunuaiskuoren vajaatoiminta), toksinen psykoosi, sappikivitauti, eturauhasen liikakasvua, alkoholismia, delirium tremens, haimatulehdus, hypotensio, hypertensio, anamneesissa sydän- tai verisuonisairaus, pään vamma (aivopaineen suurenemisriskin vuoksi), jokin epileptinen häiriö tai taipumusta kouristuksiin

Varovaisuutta on noudatettava potilailla, jotka käyttävät MAO:n estäjiä tai keskushermostoa lamaavia lääkkeitä.

Sedatiivisten lääkkeiden kuten bentsodiatsepiinien tai bentsodiatsepiinien kaltaisten lääkkeiden samanaikaiseen käyttöön liittyvät riskit

Opioidien, mukaan lukien oksikodoni hydrokloridin, samanaikainen käyttö sedatiivisten lääkkeiden kuten bentsodiatsepiinien tai bentsodiatsepiinien kaltaisten lääkkeiden kanssa, saattaa johtaa sedaatioon, hengityslamaan, koomaan ja kuolemaan. Näiden riskien vuoksi opioidien ja sedatiivisten lääkkeiden samanaikainen käyttö tulisi tapahtua ainoastaan potilaille, joille vaihtoehtoinen hoito ei ole mahdollinen. Jos Targiniq-valmistetta käytetään samanaikaisesti sedatiivisten lääkkeiden kanssa, tulee käyttää mahdollisimman alhaista annosta ja mahdollisimman lyhyttä ajanjaksoa.

Potilaita tulee seurata tarkkaan mahdollisten hengityslaman ja sedaation oireiden varalta. Tämän vuoksi on erittäin suositeltavaa kertoa näistä oireista potilaille ja heidän hoitajille jotta he voivat olla tietoisia näistä oireista (ks. kohta 4.5).

Additiivisen hengityslamariskin vuoksi varovaisuutta on noudatettava, jos levottomiin jalkoihin näitä tabletteja saavalla potilaalla on myös uniapnea. Tietoja riskistä ei ole, sillä uniapneapotilaita ei otettu mukaan kliinisiin tutkimuksiin.

Varovaisuutta on noudatettava myös siinä tapauksessa, että näitä tabletteja 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, siirtyminen Targiniq-hoitoon voi aiheuttaa aluksi vieroitusoireita. Näillä potilailla erityinen seuranta voi olla tarpeen.

Targiniq ei sovi vieroitusoireiden hoitoon.

Pitkäaikaishoidossa potilaalle voi kehittyä toleranssi, ja toivotun vaikutuksen ylläpitoon voidaan tarvita suurempia annoksia. Näiden tablettien pitkäaikaiskäyttö voi aiheuttaa fyysistä riippuvuutta.

Hoidon äkillisen lopettamisen jälkeen voi esiintyä vieroitusoireita. Jos hoito ei enää ole tarpeen, on vuorokausiannosta aiheellista pienentää vähitellen vieroitusoireiden välttämiseksi (ks. kohta 4.2).

Yli vuoden kestävästä levottomien jalkojen Targiniq-pitkäaikaishoidosta ei ole kliinistä kokemusta (ks. kohta 4.2).

Opioidikipulääkkeet, kuten Targiniq voivat aiheuttaa psyykkistä riippuvuutta. Näitä tabletteja 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 oksikodoniannoksen imeytymiseen (ks. kohta 4.9).

Jos potilaalla on esiintynyt uneliaisuutta ja/tai äkillistä nukahtelua, hänen on vältettävä ajamista ja koneiden käyttöä. Myös annostuksen pienentämistä tai hoidon lopettamista voidaan harkita. Varovaisuutta on noudatettava mahdollisten additiivisten vaikutusten takia, kun potilas käyttää muita sedatiivisiä lääkevalmisteita yhdessä Targiniq-valmisteiden kanssa (ks. kohdat 4.5 ja 4.7).

Samanaikainen alkoholin ja Targiniq-valmisteiden käyttö saattaa lisätä Targiniq-valmisteiden haittavaikutuksia; samanaikaista käyttöä tulee välttää.

Targiniq-valmisteiden turvallisuudesta ja tehokkuudesta alle 18-vuotiailla lapsilla ja nuorilla ei ole tehty tutkimuksia, joten valmisteiden 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 subokkluusiota. Siksi valmistetta ei suositella käytettäväksi tälle potilasryhmälle.

Näitä tabletteja ei suositella käytettäväksi preoperatiivisesti eikä ensimmäisten 12–24 tunnin aikana leikkauksen jälkeen. Leikkauksen jälkeisen 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 näitä tabletteja, tulee ehdottomasti välttää.

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

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

Tabletin tyhjä matriksi saattaa näkyä ulosteessa.

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.

Targiniq-valmisteiden käyttö voi aiheuttaa positiivisen tuloksen dopingtesteissä.

Targiniq-valmisteen käyttö doping-tarkoituksessa voi vaarantaa käyttäjän terveyden.

Valmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukooši-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää Targiniq-valmistetta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Opioidien samanaikainen käyttö sedatiivisten lääkkeiden kuten bentsodiatsepiinien ja muiden bentsodiatsepiinien kaltaisten lääkkeiden kanssa voi johtaa sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman riskin suurenemiseen johtuen keskushermostoa lamaavien aineiden vaikutuksesta. Tämän vuoksi samanaikaisen hoidon aikana tulee annosta ja hoidonkestoa rajoittaa (ks. kohta 4.4). Lääkkeet jotka lamaavat keskushermoston toimintaa ovat esimerkiksi muut opioidit, rauhoittavat aineet, hypnootit ja sedatiiviset lääkkeet (mukaan lukien bentsodiatsepiinit), masennuslääkkeet, psykoosilääkkeet, antihistamiinit ja pahoinvointilääkkeet.

Alkoholi voi tehostaa Targiniq-valmisteen farmakodynaamisia vaikutuksia; samanaikaista käyttöä tulee välttää.

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

Oksikodoni metaboloituu pääasiassa CYP3A4-välitteisesti ja osittain CYP2D6-välitteisesti (ks. kohta 5.2). Useat samanaikaisesti annettavat lääkkeet tai ruoka-aineet saattavat estää tai indusoida näiden metaboliareittien toimintaa. Targiniq-annoksia saatetaan joutua muuttamaan asianmukaisesti.

CYP3A4:n estäjät kuten makrolidiantibiootit (esim. klaritromysiini, erytromysiini, telitromysiini), atsoliryhmän sienilääkkeet (esim. ketokonatsoli, vorikonatsoli, itrakonatsoli, posakonatsoli), proteaasinstäjät (esim. ritonaviiri, indinaviiri, nelfinaviiri, sakinaviiri), simetidiini ja greippimehu saattavat pienentää oksikodonin puhdistumaa, mikä voi suurentaa oksikodonipitoisuuksia plasmassa. Näiden tablettien annoksen pienentäminen ja uudelleentitraus sen jälkeen saattavat olla tarpeen.

CYP3A4-indusorit kuten rifampisiini, karbamatsepiini, fenytoiini ja mäkikuisma saattavat indusoida oksikodonin metaboliaa ja suurentaa lääkkeen puhdistumaa, mikä pienentää oksikodonipitoisuuksia plasmassa. Varovaisuutta on noudatettava. Annoksen titraus saattaa olla tarpeen riittävän oireiden lievityksen saavuttamiseksi.

CYP2D6-aktiivisuutta estävät lääkevalmisteet kuten paroksetiini, fluoksetiini ja kinidiini saattavat teoriassa pienentää oksikodonin puhdistumaa, mikä voi suurentaa oksikodonipitoisuuksia plasmassa. CYP2D6:n estäjien samanaikaisella käytöllä ei ollut merkitsevää vaikutusta oksikodonin eliminaatioon, eikä se vaikuttanut myöskään oksikodonin farmakodynamiikkaan.

In vitro metaboliatutkimusten tulokset viittaavat siihen, että oksikodonin ja naloksonin välillä ei todennäköisesti esiinny kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia. On myös hyvin epätodennäköistä, että oksikodonin ja naloksonin yhdistelmällä olisi terapeuttisina pitoisuuksina mitään kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia parasetamolin, asetyylisalisyylihapon tai naltreksonin kanssa.

4.6 He delmällisyys, raskaus ja ime tys

Raskaus

Targiniq-valmisteen 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. Näiden tablettien 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.

Näitä tabletteja 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, erittyykö naloksoni rintamaitoon. Näiden tablettien oton 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 annoksia näitä tabletteja.

Imetys on lopetettava Targiniq-hoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Hedelmällisyyttä koskevia tietoja ei ole.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Targiniq-valmisteella on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Tämä on erityisen todennäköistä hoidon alussa, annoksen suurentamisen tai lääkerotaation yhteydessä ja siinä tapauksessa, että näitä tabletteja 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.

Jos Targiniq-hoitoa saavalla potilaalla esiintyy uneliaisuutta ja/tai äkillistä nukahtelua, häntä on kehoitettava välttämään ajamista ja sellaisia toimia, joiden yhteydessä heikentynyt tarkkaavuus voi aiheuttaa potilaalle tai muille vakavan vamman tai kuoleman vaaran (esim. koneiden käyttöä). Ajamista ja tällaisia toimia tulee välttää, kunnes toistuvat nukahtelut ja uneliaisuus ovat lakanneet (ks. myös kohdat 4.4 ja 4.5).

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.

Haittavaikutukset kivun hoidossa

Immuunijärjestelmä

Melko harvinaiset: Yliherkkyys

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Yleiset: Ruokahalun heikkeneminen tai ruokahaluttomuus

Psyykkiset häiriöt

Yleiset:	Unettomuus
Melko harvinaiset:	Levottomuus, ajattelun poikkeavuudet, ahdistuneisuus, sekavuustila, masentuneisuus, sukupuoli-vietin heikkeneminen, hermostuneisuus
Harvinaiset:	Lääkeriippuvuus
Yleisyys tuntematon:	Euforia, aistiharhat, painajaiset, aggressiivisuus

Hermosto

Yleiset:	Huimaus, päänsärky, uneliaisuus
Melko harvinaiset:	Kouristukset (etenkin potilailla, joilla on epilepsia tai taipumusta kouristuksiin), tarkkaavuushäiriöt, makuaistin häiriöt, puhehäiriöt, pyörtyminen, vapina, letargia
Yleisyys tuntematon:	Parestesiat, sedaatio

Silmät

Melko harvinaiset:	Näön heikkeneminen
--------------------	--------------------

Kuulo ja tasapainoelin

Yleiset:	Kiertohuimaus
----------	---------------

Sydän

Melko harvinaiset:	Angina pectoris (etenkin potilailla, joilla on anamneesissa sepelvaltimotauti), sydämentykytys
Harvinaiset:	Takykardia

Verisuonisto

Yleiset:	Kuumat aallot
Melko harvinaiset:	Verenpaineen aleneminen, verenpaineen suureneminen

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Melko harvinaiset:	Hengenahdistus, voimakas nuha, yskä
Harvinaiset:	Haukottelu
Yleisyys tuntematon:	Hengityslama

Ruoansulatuselimistö

Yleiset:	Vatsakipu, ummetus, ripuli, suun kuivuminen, dyspepsia, oksentelu, pahoinvointi, ilmavaivat
Melko harvinaiset:	Vatsan pullotus
Harvinaiset:	Hampaiden häiriöt
Yleisyys tuntematon:	Röyhtäily

Maksa ja sappi

Melko harvinaiset:	Suurentuneet maksaentsyymiarvot, sappikivikohtaus
--------------------	---

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
Yleisyys tuntematon:	Virtsaretentio

Sukupuolielimet ja rinnat

Yleisyys tuntematon:	Erektiohäiriöt
----------------------	----------------

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleiset: Astenia, uupumus
Melko harvinaiset: Vieroitusoireet, rintakipu, vilunväreet, huonovointisuus, kipu, ääreisosien turvotus, jano

Tutkimukset

Melko harvinaiset: Painon lasku
Harvinaiset: Painon nousu

Vammat ja myrkytykset

Melko harvinaiset: Tapaturmavammat

Lääkkeen toisen vaikuttavan aineen, oksikodonihydrokloridin, käyttöön tiedetään liittyvän lisäksi myös seuraavia hättävä vaikutuksia:

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

Infektiot

Harvinaiset: Herpes simplex

Immuunijärjestelmä

Yleisyys tuntematon: Anafylaktiset reaktiot

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Melko harvinaiset: Nestehukka
Harvinaiset: Ruokahalun voimistuminen

Psyykkiset häiriöt

Yleiset: Mielialan ja persoonallisuuden muutokset, aktiivisuuden väheneminen, psykomotorinen yliaktiivisuus
Melko harvinaiset: Agitaatio, havaintokyvyn häiriöt (esim. derealisaatio)

Hermosto

Melko harvinaiset: Keskeytymiskyvyn heikkeneminen, migreeni, hypertonia, tahattomat lihassupistukset, hypestesia, koordinaatiohäiriöt
Yleisyys tuntematon: Hyperalgesia

Kuulo ja tasapainoelin

Melko harvinaiset: Kuulon heikkeneminen

Verisuonisto

Melko harvinaiset: Vasodilataatio

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Melko harvinaiset: Dysfonia

Ruoansulatuselimistö

Yleiset: Nikotus
Melko harvinaiset: Nielemisvaikeudet, ileus, suun haavaumat, stomatiitti
Harvinaiset: Meleena, verenvuoto ikenistä
Yleisyys tuntematon: Hammaskaries

Maksa ja sappi

Yleisyys tuntematon: Kolestaasi

Iho ja ihonalainen kudokset

Melko harvinaiset: Ihon kuivuminen

Harvinaiset: Nokkosihottuma

Munuaiset ja virtsatiet

Yleiset: Dysuria

Sukupuolielimet ja rinnat

Melko harvinaiset: Hypogonadismi

Yleisyys tuntematon: Amenorrea

Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat

Melko harvinaiset: Turvotus, toleranssi

Yleisyys tuntematon: Vieroitusoireet vastasyntyneellä

Haittavaikutukset levottomien jalkojen hoidossa

Alla olevassa luettelossa ovat haittavaikutukset, joita on havaittu Targiniq-hoidon yhteydessä 12 viikon pituisessa, satunnaistetussa, lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui yhteensä 150 Targiniq-hoitoa saavaa potilasta ja 154 lumetta saavaa potilasta.

Oksikodonihydrokloridin/naloksonihydrokloridin vuorokausiannokset olivat 10 mg/5 mg – 80 mg/40 mg. Yleisyys tuntematon -kategoriaan on lisätty kivun hoidossa havaitut näihin tabletteihin liittyvät haittavaikutukset, joita ei ole havaittu levottomia jalkoja koskevassa tutkimuspopulaatiossa.

Immuunijärjestelmä

Yleisyys tuntematon: Yliherkkyys

Aineenvaihdunta ja ravitus

Yleiset: Ruokahalun heikkeneminen tai ruokahaluttomuus

Psyykkiset häiriöt

Yleiset: Unettomuus, masentuneisuus

Melko harvinaiset: Libidon heikkeneminen, nukahtelu

Yleisyys tuntematon: Ajattelun poikkeavuudet, ahdistuneisuus, sekavuustila, hermostuneisuus, levottomuus, euforia, aistiharhat, painajaiset, lääkeriippuvuus, aggressiivisuus

Hermosto

Hyvin yleiset: Päänsärky, uneliaisuus

Yleiset: Huimaus, tarkkaavuushäiriöt, vapina, parestesiat

Melko harvinaiset: Makuaistin muutokset

Yleisyys tuntematon: Kouristukset (etenkin potilailla, joilla on epilepsia tai taipumusta kouristuksiin), sedaatio, puhehäiriöt, pyörtäminen, letargia

Silmät

Yleiset: Näön heikkeneminen

Kuulo ja tasapainoelin

Yleiset: Kiertohuimaus

Sydän

Yleisyys tuntematon: Angina pectoris (etenkin potilailla, joilla on anamneesissa sepelvaltimotauti), sydämentykytys, takykardia

Verisuonisto

Yleiset: Kuumat aallot, verenpaineen aleneminen, verenpaineen kohoaminen

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Melko harvinaiset: Hengenahdistus

Yleisyys tuntematon: Yskä, voimakas nuha, hengityslama, haukottelu

Ruoansulatuselimistö

Hyvin yleiset: Ummetus, pahoinvointi

Yleiset: Vatsakipu, suun kuivuus, oksentelu

Melko harvinaiset: Ilmavaivat

Yleisyys tuntematon: Vatsan pullotus, ripuli, dyspepsia, röyhtäily, hampaiden häiriöt

Maksa ja sappi

Yleiset: Suurentuneet maksaentsyymiarvot (ALAT- arvon suureneminen, GGT- arvon suureneminen)

Yleisyys tuntematon: Sappikivikohtaus

Iho ja ihonalainen kudος

Hyvin yleiset: Voimakas hikoilu

Yleiset: Kutina, ihoreaktiot

Luusto, lihakset ja sidekudos

Yleisyys tuntematon: Lihasspasmit, lihasten nykiminen, lihaskipu

Munuaiset ja virtsatiet

Yleisyys tuntematon: Virtsaamispakko, virtsaretentio

Sukupuolielimet ja rinnat

Melko harvinaiset: Erektiohäiriöt

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Hyvin yleiset: Uupumus

Yleiset: Rintakipu, vilunväristykset, jano, kipu

Melko harvinaiset: Vieroitusoireet, ääreisosien turvotus,

Yleisyys tuntematon: Huonovointisuus, astenia

Tutkimukset

Yleisyys tuntematon: Painon lasku, painon nousu

Vammat ja myrkytykset

Melko harvinaiset: Tapaturmavammat

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet ja myrkytystilanteet

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

Oksikodoniyliannoksen oireita ovat mustuaisten pieneneminen, hengityslama, uneliaisuus, joka etenee stuporiksi, vähentynyt lihasjänteys, bradykardia ja hypotensio. Vaikeammassa tapauksissa saattaa

esiintyä koomaa, ei-sydänperäistä keuhkopöhöä ja verenkiertovajausta, ja tilanne saattaa johtaa kuolemaan.

Pelkän naloksoniylännoksen aiheuttamat oireet ovat epätodennäköisiä.

Myrkytyksen hoito

Naloksoniylännoksen aiheuttamat oireet tulee hoitaa oireenmukaisesti tarkoin valvotuissa oloissa.

Oksikodoniylännokseen 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: analgeetit, opioidit, luonnolliset opiumalkaloidit, ATC-koodi: N02AA55

Vaikutusmekanismi

Oksikodonilla ja naloksonilla on affiniteettia aivojen, selkäytimen ja muiden elinten (esim. suoliston) kappa-, myy- ja deltaopioidi reseptoreihin. Oksikodoni toimii näissä reseptoreissa opioidiagonistina ja sitoutuu keskushermoston endogeenisiin opioidi reseptoreihin. Naloksoni taas on puhdas antagonistit, joka vaikuttaa kaikentyypisiin opioidi reseptoreihin.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Voimakkaan ensikierron metabolian vuoksi suun kautta otettavan naloksonin biologinen hyötyosuus on < 3 %, joten sillä ei todennäköisesti ole kliinisesti merkittävää systeemistä vaikutusta. Naloksonin paikallinen, kilpaileva antagonistinen vaikutus opioidi reseptoreihin estää oksikodonin opioidi reseptori välitteisiä vaikutuksia suolistossa, joten se vähentää opioidihoitoille tyypillisiä suolen toimintahäiriöitä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Opioidien vaikutus endokriiniseen järjestelmään, katso kohta 4.4.

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.

Analgesia

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 oksikodoni-depottabletteja ($p < 0,0001$). Ensimmäisten neljän viikon aikana oksikodoni-naloksoniryhmä käytti merkittävästi vähemmän laksatiiveja kuin pelkkää oksikodonia käyttänyt ryhmä (käyttötiheys 31 % oksikodoni-naloksoniryhmässä ja 55 % oksikodoniiryhmässä, $p < 0,0001$). Samankaltaisia tuloksia

saatiin tutkimuksesta, jossa 265 ei-syöpäpotilasta sai päivittäin joko oksikodoni/naloksonihoitoa annoksilla 60 mg/30 mg–80 mg/40 mg tai pelkkää oksikodonihydrokloridia samanlaisina annoksina.

Levottomat jalat

12 viikon pituisessa, kaksoissokkoutetussa tehotutkimuksessa oksikodonihydrokloridi-/naloksonihydrokloridihoitoa sai 150 potilasta, joilla oli satunnaistamishetkellä vaikea tai hyvin vaikea idiopaattinen levottomat jalat -oireyhtymä. Vaikean oireyhtymän määritelmä on IRLS-pistemäärä 21–30 ja hyvin vaikean 31–40. Potilaiden IRLS-pistekeskisarvo kohentui koko hoitajakson ajan kliinisesti merkittävästi ja tilastollisesti merkitsevästi verrattuna lumeeseen. IRLS-pistekeskisarvo oli pienentynyt 5,9 pistettä verrattuna lumeeseen viikolla 12 (olettaen varovaisesti arvioituna, että vaikutus tutkimuksen keskeyttäneillä potilailla on sama kuin tutkimuksen loppuun suorittaneilla lumepotilailla). Teho havaittiin jo hoitoviikolla 1. Myös levottomien jalkojen oireiden vaikeusasteen (RLS-6-asteikolla mitattuna), elämänlaadun (QoL-RLS-kyselylomakkeella mitattuna) ja unen laadun (MOS-uniasteikolla mitattuna) kohentuminen olivat samaa luokkaa. Tämä koskee myös potilaiden osuutta, joilla IRLS-pistemäärä korjaantui. Kellään tutkittavista oireiden ei vahvistettu lisääntyneen tutkimuksen aikana.

5.2 Farmakokineetiikka

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.

Biotransformaatio

Oksikodoni metaboloituu suolessa ja maksassa CYP450-entsyymijärjestelmän kautta noroksikodoniksi, oksimorfoniksi ja eri glukuronideiksi. 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, erittykö naloksoni myös rintamaitoon.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Parenteraalisen annostelun jälkeen lääkkeen puoliintumisaika plasmasta on noin yksi tunti. Vaikutuksen kesto riippuu annoksesta ja antoreitistä. Lihakseen annettavalla injektioilla 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)

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Targiniq-valmisteen sisältämän oksikodonin farmakokineetiikka on samanlainen kuin yhdessä naloksonidepottablettien kanssa käytettävien oksikodonidepottablettien sisältämän oksikodonin.

Kaikki Targiniq-valmisteen vahvuudet ovat keskenään vaihdettavia.

Kun terveet koehenkilöt ottavat Targiniq-valmistetta 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 merkitseväenä, joten Targiniq-depottabletit voidaan ottaa joko ruoan kanssa tai ilman ruokaa (ks. kohta 4.2).

In vitro lääkeainemetaboliatutkimusten tulokset viittaavat siihen, että Targiniq-valmisteella 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 vapaaehtoisiin. 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 vapaaehtoisiin. 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 vapaaehtoisiin. 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 vapaaehtoisiin. 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 vapaaehtoisiin. 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 vapaaehtoisiin.

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 vapaaehtoisiin. 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 pitenivät 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 pitenivät 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-prosenttiseksi (90 % CI: 179, 320) vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin. Naloksoni-3-glukuronidin $t_{1/2Z}$ -ajoissa ei ollut keskimäärin mitään merkittäviä 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 Targiniq-valmisteen 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 Targiniq-valmisteen mutageenisuusriski ihmisillä voidaan riittävän varmasti sulkea pois.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Targiniq 5 mg/2,5 mg

Tabletin ydin:

Etyyliselluloosa

Stearyylialkoholi

Laktoosimonohydraatti

Talkki

Magnesiumstearaatti

Hydroksiopropyyliselluloosa

Tabletin päällyste:

Polyvinyylialkoholi, osittain hydrolysoitu

Titaanidioksidi (E171)

Makrogoli 3350

Talkki

Briljanttisininen FCF (E133)

Targiniq 10 mg/5 mg

Tabletin ydin:

Etyyliselluloosa

Stearyylialkoholi

Laktoosimonohydraatti

Talkki

Magnesiumstearaatti

Povidoni K30

Tabletin päällyste:

Polyvinyylialkoholi, osittain hydrolysoitu

Titaanidioksidi (E171)

Makrogoli 3350

Talkki

Targiniq 20 mg/10 mg

Tabletin ydin:

Etyyliselluloosa

Stearyylialkoholi

Laktoosimonohydraatti

Talkki

Magnesiumstearaatti

Povidoni K30

Tabletin päällyste:

Polyvinyylialkoholi, osittain hydrolysoitu

Titaanidioksidi (E171)

Makrogoli 3350

Talkki

Punainen rautaoksidi (E172)

Targiniq 40 mg/20 mg

Tabletin ydin:

Etyyliselluloosa

Stearyylialkoholi

Laktoosimonohydraatti

Talkki

Magnesiumstearaatti

Povidoni K30

Tabletin päällyste:

Polyvinyylialkoholi, osittain hydrolysoitu

Titaanidioksidi (E171)

Makrogoli 3350

Talkki

Keltainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Läpipainopakkaus: 3 vuotta

Purkki: 2 vuotta; kesto aika avaamisen jälkeen: 6 kuukautta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

5 mg/2,5 mg: Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Lapsiturvalliset PVC-/alumiinikalvosta valmistetut läpipainopakkaukset.

Pakkauskoot: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98 tai 100 depottablettia

Sairaalapakkaus: 100 (10 x 10) depottablettia

HDPE-purkit, joissa lapsiturvallinen PP-korkki.

Pakkauskoko: 100 tablettia

Kaikkia pakkauskokoja tai purkkeja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Mundipharma Oy
Rajatorpantie 41 B
01640 Vantaa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

5 mg/2,5 mg: 25069

10 mg/5 mg: 25238

20 mg/10 mg: 25239

40 mg/20 mg: 25068

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

4.3.2009/10.12.2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.9.2018