

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-valmisteen 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 opioidihoitoon 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 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 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 -oireyhtymä

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 siedettävyyttä 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 sovitettava 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 vajaatoimintapotilaille 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 vajaatoimintapotilaille 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).

Hoidon tavoitteet ja lopettaminen (Analgesia)

Ennen Targiniq-hoidon aloittamista on sovittava yhdessä potilaan kanssa hoitosuosituksen mukaisesta kivunhoitostrategiasta, mukaan lukien hoidon kesto, hoitotavoitteet ja hoidon lopettamissuunnitelma. Hoidon aikana lääkärin ja potilaan on oltava säännöllisesti yhteydessä, jotta hoidon jatkamista voidaan arvioida, hoidon lopettamista voidaan harkita ja annoksia voidaan muuttaa tarvittaessa. Kun oksikodonihoito ei enää ole tarpeen, annoksen pienentäminen vähitellen voi olla aiheellista vieroitusoireiden välttämiseksi. Jos kipulääkitys ei tehoa toivotulla tavalla, on otettava huomioon kipuperkkyyden, toleranssin ja taustalla olevan sairauden etenemisen mahdollisuus (ks. kohta 4.4).

Käytön kesto

Näiden tablettien käyttöä ei tule jatkaa pidempään kuin on ehdottoman välttämätöntä.

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 paralyttinen ileus.
- Keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta.

Levottomien jalkojen hoidossa myös:

- Anamneesissa opioidien väärinkäyttöä

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa tätä lääkevalmistetta seuraavissa tapauksissa:

- Vakavasti heikentynyt hengitystoiminta
- Uniapnea
- Keskushermostoa lamaavien lääkkeiden samanaikainen käyttö (katso alla ja kohta 4.5)
- Monoamiinioksidaasin estäjien (MAO:n estäjien) samanaikainen käyttö (katso alla ja kohta 4.5)
- Toleranssi, fyysinen riippuvuus ja vieroitusoireet (katso alla)
- Psykykinen riippuvuus [addiktio], väärinkäytön profiili ja päihteiden ja/tai alkoholin väärinkäyttö (katso alla)
- Heikkokuntoinen tai iäkäs
- Pään vamma, kallonsisäiset vauriot tai lisääntynyt kallonsisäinen paine, alentunut tajunnan taso, jonka alkuperä on epävarma
- Jokin epileptinen häiriö tai taipumusta kouristuksiin
- Hypotensio
- Hypertensio
- Haimatulehdus
- Lievä maksan vajaatoiminta
- Munuaisten vajaatoiminta
- Opioidien aiheuttama paralyttinen ileus
- Myksedeema
- Hypotyreoosi
- Addisonin tauti (lisämunuaiskuoren vajaatoiminta)
- Eturauhasen liikakasvu
- Toksinen psykoosi
- Alkoholismi
- Delirium tremens
- Sappikivitauti
- Anamneesissa sydän- tai verisuonisairaus

Hengityslama

Huomattavin opioidien liialliseen käyttöön liittyvä riski on hengityslama.

Unenaikaiset hengityshäiriöt

Opioidit voivat aiheuttaa unenaikaisia hengityshäiriöitä, kuten sentraalista uniapneaa (CSA) ja unenaikaisia hypoksemiaa. Opioidien käyttö suurentaa sentraalisen uniapnean riskiä annoksesta riippuvalla tavalla. Jos potilaalla esiintyy sentraalista uniapneaa, on harkittava opioidien kokonaisannoksen pienentämistä.

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

Opioidien, mukaan lukien oksikodonihydrokloridin, 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).

MAO:n estäjät

Targiniq-valmistetta on annettava varoen potilaille, jotka käyttävät MAO:n estäjiä tai jotka ovat kahden edellisen viikon aikana käyttäneet MAO:n estäjiä.

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.

Opioidien käyttöhäiriö (väärinkäyttö ja riippuvuus)

Opioidien, kuten oksikodonin, toistuva käyttö voi aiheuttaa toleranssin kehittymistä ja fyysistä ja/tai psyykkistä riippuvuutta. Targiniq-valmisteen toistuva käyttö voi johtaa opioidien käyttöhäiriöön (opioid use disorder, OUD). Suuremmilla annoksilla ja pidemmän aikaa annettu opioidihoito voi lisätä opioidien käyttöhäiriön kehittymisen riskiä. Targiniq-valmisteen väärinkäyttö tai tahallinen virheellinen käyttö voi johtaa yliannostukseen ja/tai kuolemaan. Opioidien käyttöhäiriön (OUD) kehittymisen riski on suurempi, jos potilaalla tai hänen perheessään (vanhemmilla tai sisaruksilla) on aiemmin esiintynyt päihdeiden väärinkäyttöä (mukaan lukien alkoholin väärinkäyttöä), jos potilas tupakoi tai jos potilaalla on aiemmin esiintynyt muita mielenterveysongelmia (esim. vakavaa masennusta tai ahdistuneisuutta tai persoonallisuushäiriöitä).

Ennen Targiniq-hoidon aloittamista ja hoidon aikana on sovittava yhdessä potilaan kanssa hoidon tavoitteista ja lopettamisesta (ks. kohta 4.2). Ennen hoidon aloittamista ja hoidon aikana potilaalle on myös tiedotettava opioidien käyttöhäiriön riskeistä ja oireista. Jos näitä oireita ilmenee, potilasta on neuvottava ottamaan yhteyttä lääkäriin.

Potilaita on seurattava päihdehakuksen käyttäytymisen havaitsemiseksi (esim. ennenaikaiset reseptin uusimispyynnöt). Tähän sisältyy myös samanaikaisesti käytettyjen opioidien ja psykoaktiivisten lääkkeiden (kuten bentsodiatsepiinien) tarkistus. Jos potilaalla esiintyy opioidien käyttöhäiriön merkkejä ja oireita, on harkittava riippuvuuden hoitoon erikoistuneen lääkärin konsultointia.

Hoidon lopettaminen ja vieroitusoireyhtymä

Targiniq-valmisteen toistuva käyttö voi johtaa fyysiseen riippuvuuteen ja vieroitusoireyhtymä voi ilmetä hoidon äkillisen lopettamisen jälkeen. Kun oksikodonihoito ei enää ole tarpeen,

vuorokausiannoksen pienentäminen vähitellen voi olla aiheellista vieroitusoireyhtymän välttämiseksi (ks. kohta 4.2).

Targiniq ei sovi vieroitusoireiden hoitoon.

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

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-valmisteen kanssa (ks. kohdat 4.5 ja 4.7).

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

Targiniq-valmisteen 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.

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 opioididiagonisteista (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 injektimuodossa aiheuttaa todennäköisesti paikallista kudoksetuhoja ja keuhkojen granuloomia tai muita, mahdollisesti kuolemaan johtavia haittavaikutuksia.

Tabletin tyhjä matriksi saattaa näkyä ulosteessa.

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

Jos potilas saa pitkäaikaista opioidihoitoa, siirtyminen Targiniq-hoitoon voi aiheuttaa aluksi vieroitusoireita tai ripulia.

Etenkin suuria annoksia käytettäessä voi esiintyä hyperalgesiaa, joka ei reagoi oksikodoniannoksen suurentamiseen. Tällöin tulee ehkä pienentää oksikodoniannosta tai siirtää käyttämään jotakin toista opioideja.

Sappitiehäiriöt

Oksikodoni voi lisätä sappiteiden painetta ja spasmeja, koska se vaikuttaa Oddin sulkijalihakseen. Siten potilaita, joilla on sappitiesairauksia, pitää seurata oksikodonihoidon aikana pahenevien oireiden varalta.

Targiniq-valmisteen 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 glukoosi-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). Keskushermoston toimintaa lamaavia lääkkeitä ovat esimerkiksi muut opioidit, gabapentinoidit kuten pregabalini, rauhoittavat aineet, hypnootit ja sedatiiviset lääkkeet (mukaan lukien bentsodiatsepiinit), masennuslääkkeet, psykoosilääkkeet, antihistamiinit ja pahoinvointilääkkeet.

Targiniq-valmistetta on annettava varoen potilaille, jotka käyttävät MAO:n estäjiä tai jotka ovat kahden edellisen viikon aikana käyttäneet MAO:n estäjiä.

Oksikodonin samanaikainen anto serotoniinivalmisteiden, kuten selektiivisen serotoniinin takaisinoton estäjän (SSRI) tai serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjän (SNRI), kanssa voi aiheuttaa serotoniinioireyhtymän, jonka oireita voivat olla psyykkisen tilan muutokset (esim. levottomuus, hallusinaatiot, kooma), autonomisen hermoston toimintahäiriö (esim. takykardia, labiili verenpaine, hypertermia), neuromuskulaariset poikkeavuudet (esim. hyperrefleksia, koordinaatiohäiriö, jäykkyys) ja/tai maha-suolikanavan oireet (esim. pahoinvointi, oksentelu, ripuli). Oksikodonin käytössä on noudatettava varovaisuutta, ja annostusta voi olla tarpeen pienentää näitä lääkkeitä käyttäville potilaille.

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 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Targiniq-valmisteiden käytöstä raskauden tai synnytyksen aikana ei ole tietoja. Rajaalliset tiedot oksikodonin raskaudenaikaisesta käytöstä ihmisellä eivät viittaa siihen, että synnyntäisten 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

Tietoja oksikodonin ja naloksonin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole saatavilla. Oksikodonilla ja naloksonilla ei ollut vaikutusta rottien paritteluun tai hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Targiniq-valmisteella on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. 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 ravitus

Yleiset: Ruokahalun heikkeneminen tai ruokahaluttomuus

Psyykkiset häiriöt

Yleiset: Unettomuus

Melko harvinaiset: Levottomuus, ajattelun poikkeavuudet, ahdistuneisuus, sekavuustila, masentuneisuus, sukupuolivietin heikkeneminen, hermostuneisuus

Harvinaiset: Lääkeriippuvuus (ks. kohta 4.4)

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), sydämentykytykset

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, sentraalinen uniapneaoireyhtymä

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 maksaentsyymi-arvot, sappikivikohtaus

Iho ja ihonalainen kudos

Yleiset: Kutina, ihoreaktiot, voimakas hikoilu

Luusto, lihakset ja sidekudos

Melko harvinaiset: Lihasspasmit, lihasten nykiminen, lihaskipu

Munuaiset ja virtsatiet

Melko harvinaiset: Virtsaamispakko
Yleisyys tuntematon: Virtsa-retentio

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 haittavaikutuksia:

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

Infektiot

Harvinaiset: Herpes simplex

Immuunijärjestelmä

Yleisyys tuntematon: Anafylaktinen reaktio

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: Keskittymiskyvyn 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
Oddin sulkijalihaksen toimintahäiriö

Iho ja ihonalainen kudος

Melko harvinaiset: Ihon kuivuminen
Harvinaiset: Nokkosihottuma

Munuaiset ja virtsatie

Yleiset: Dysuria

Sukupuolielimet ja rinnat

Melko harvinaiset: Hypogonadismi
Yleisyys tuntematon: Amenorrea

Yleisoireet 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 ravitsemus

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, pyörtyminen, 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 maksaentsyymi-arvot (ALAT- arvon suureneminen, GGT- arvon suureneminen)
Yleisyys tuntematon: Sappikivikohtaus

Iho ja ihonalainen kudokset

Hyvin yleiset: Voimakas hikoilu
Yleiset: Kutina, ihoreaktiot

Luusto, lihakset ja sidekudos

Yleisyys tuntematon: Lihasspasmit, lihasten nykiminen, lihaskipu

Munuaiset ja virtsatie

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

Lääkeriippuvuus

Lääkeriippuvuus voi kehittyä toistuvilla Targiniq-annoksilla, vaikka ne olisivat terapeutisia. Lääkeriippuvuuden riskiin voivat vaikuttaa potilaan yksilölliset riskitekijät sekä opioidihoidon annostus ja kesto (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta 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 (opioidiantagonisti) johtuvia oireita.

Oksikodoniyliannoksen oireita ovat mustuaisten pieneminen, 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.

Oksikodonin yliannostuksen yhteydessä on havaittu toksista leukoenkefalopatiaa.

Pelkän naloksoni yliannoksen aiheuttamat oireet ovat epätodennäköisiä.

Myrkytyksen hoito

Naloksoni yliannoksen 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 elektrolyytitasapainosta 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 deltaopioidireseptoreihin. Oksikodoni toimii näissä reseptoreissa opioidiagonistina ja sitoutuu keskushermoston endogeenisiin opioidireseptoreihin. Naloksoni taas on puhdas antagonistti, joka vaikuttaa kaikäntyyppisiin opioidireseptoreihin.

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 opioidireseptoreihin estää oksikodonin opioidireseptori-välitteisiä vaikutuksia suolistossa, joten se vähentää opioidihoidoille 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 kaksoissokkoutettuun, rinnakkaisryhmillä toteutettuun tutkimukseen osallistui 322 potilasta, joilla oli opioidien aiheuttamaa ummetusta. Viimeisen hoitoviikon aikana oksikodonin aloksonihoitoa 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 merkittävästi vähemmän laksatiiveja kuin pelkkää oksikodonia käyttänyt ryhmä (käyttötiheys 31 % oksikodonin aloksoniryhmässä ja 55 % oksikodoniryhmässä, $p < 0,0001$). 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 merkittävästi 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 farmakodynaamikkaan. 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 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)

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Targiniq-valmisteen sisältämän oksikodonin farmakokineetiikka on samanlainen kuin yhdessä naloksonihydrokloridi-depottablettien kanssa käytettävien oksikodonihydrokloridi-depottablettien 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_1 -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 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-prosenttiseksi (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 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 ei ole tehty pitkäaikaisia karsinogeenisuustutkimuksia. Oksikodonin karsinogeenisuutta arvioitiin Sprague–Dawley-rotilla tehdyssä kaksivuotisessa letkuruokintatutkimuksessa, jossa lääkeaine annettiin suun kautta. Oksikodoni ei lisännyt kasvainten ilmaantuvuutta uros- ja naarasrotilla, kun vuorokausiannos oli enintään 6 mg/kg. Annosta rajoitettiin opioideihin liittyvien oksikodonin farmakologisten vaikutusten takia. Naloksonin karsinogeenisuutta tutkittiin 24 kk:n pituisessa karsinogeenisuustutkimuksessa, jossa rotille annettiin suun kautta enintään 100 mg/kg -vuorokausiannoksia, ja 6 kk:n pituisessa karsinogeenisuustutkimuksessa, jossa TgrasH2-hiirille annettiin enintään 200 mg/kg -vuorokausiannoksia. Näiden kahden tutkimuksen tulokset viittaavat siihen, että naloksoni ei ollut 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 pakkaus koko (pakkaus koot)

PVC-/alumiinikalvosta valmistetut läpipainopakkaukset.

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

Sairaalapakkaus: 100 (10 x 10) depottablettia

HDPE-purkit, joissa lapsiturvallinen PP-korkki.

Pakkaus koko: 100 tablettia

Kaikkia pakkauskokoja tai pakkaustyyppiä ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

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

08.09.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Targiniq 5 mg/2,5 mg

Varje depottablett innehåller 5 mg oxikodonhydroklorid motsvarande 4,5 mg oxikodon och 2,5 mg naloxonhydroklorid som 2,73 mg naloxonhydrokloriddihydrat motsvarande 2,25 mg naloxon.

Targiniq 10 mg/5 mg

Varje depottablett innehåller 10 mg oxikodonhydroklorid motsvarande 9 mg oxikodon och 5 mg naloxonhydroklorid som 5,45 mg naloxonhydrokloriddihydrat motsvarande 4,5 mg naloxon.

Targiniq 20 mg/10 mg

Varje depottablett innehåller 20 mg oxikodonhydroklorid motsvarande 18 mg oxikodon och 10 mg naloxonhydroklorid som 10,9 mg naloxonhydrokloriddihydrat motsvarande 9 mg naloxon.

Targiniq 40 mg/20 mg

Varje depottablett innehåller 40 mg oxikodonhydroklorid motsvarande 36 mg oxikodon och 20 mg naloxonhydroklorid som 21,8 mg naloxonhydrokloriddihydrat motsvarande 18 mg naloxon.

Targiniq 5 mg/2,5 mg

Hjälpämne med känd effekt: Varje depottablett innehåller 68,2 mg vattenfri laktos.

Targiniq 10 mg/5 mg

Hjälpämne med känd effekt: Varje depottablett innehåller 61,0 mg vattenfri laktos.

Targiniq 20 mg/10 mg

Hjälpämne med känd effekt: Varje depottablett innehåller 51,8 mg vattenfri laktos.

Targiniq 40 mg/20 mg

Hjälpämne med känd effekt: Varje depottablett innehåller 103,6 mg vattenfri laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depottablett.

Targiniq 5 mg/2,5 mg

Blåa, avlånga tabletter med en nominal längd på 9,5 mm och med filmdragering, märkta med "OXN" på ena sidan och "5" på den andra.

Targiniq 10 mg/5 mg

Vita, avlånga tabletter med en nominal längd på 9,5 mm och med filmdragering, märkta med "OXN" på ena sidan och "10" på den andra.

Targiniq 20 mg/10 mg

Rosa, avlånga tabletter med en nominal längd på 9,5 mm och med filmdragering, märkta med "OXN" på ena sidan och "20" på den andra.

Targiniq 40 mg/20 mg

Gula, avlånga tabletter med en nominal längd på 14 mm och med filmdragering, märkta med "OXN" på ena sidan och "40" på den andra.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Svår smärta där endast opioider erbjuder tillräcklig analgetisk effekt.

Andra linjens symtomatisk behandling av svårt till mycket svårt idiopatiskt restless legs-syndrom (RLS) när dopaminerg terapi inte haft effekt.

Med opioidantagonisten naloxon motverkas opioidinducerad förstoppning genom att oxikodons lokala effekt på opioidreceptorer i tarmen blockeras.

Targiniq är avsett för vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Smärtlindring

Den analgetiska effekten för Targiniq är likvärdig med depotformuleringar av oxikodonhydroklorid.

Doseringen ska anpassas till smärtintensiteten och känsligheten hos varje enskild patient. Om inget annat föreskrivs, ska dessa tabletter administreras enligt följande:

Vuxna

Den vanliga startdosen för en patient som inte tidigare har behandlats med opioider är 10 mg/5 mg oxikodonhydroklorid/naloxonhydroklorid var 12:e timme.

Lägre doser finns tillgängliga för att förenkla dositering när man initierar opioidbehandling och vid individuell dosjustering.

Patienter som redan får opioider kan starta med högre doser beroende på deras tidigare erfarenhet av opioider.

Den högsta dagliga dosen för dessa tabletter är 160 mg oxikodonhydroklorid och 80 mg naloxonhydroklorid. Den högsta dagliga dosen rekommenderas endast till patienter som tidigare fått en stabil daglig dos och som har behov av en ökad dos. Särskild försiktighet bör iaktas om man överväger dosökning hos patienter med nedsatt njurfunktion och patienter med lätt nedsatt leverfunktion. Patienter som behöver högre doser bör få extra oxikodonhydroklorid i depotform med samma tidsintervall, med hänsyn tagen till att den högsta dagliga dosen är 400 mg oxikodonhydroklorid i depotform. Vid dosering med extra oxikodonhydroklorid kan den fördelaktiga effekten som naloxonhydroklorid har på tarmfunktion försämrats.

Vid avslut av behandling med dessa tabletter på grund av byte till annan opioid kan man förvänta sig en försämring i tarmfunktionen.

Vissa patienter som tar dessa tabletter enligt ett regelbundet tidsschema kan behöva analgetika med omedelbar frisättning som akutmedicin vid smärtgenombrott. Targiniq är en depottablett och därför inte avsedd för behandling av smärtgenombrott. Vid behandling av smärtgenombrott ska en enskild dos akutmedicin ges, motsvarande ungefär en sjättedel av den dagliga dosen av oxikodonhydroklorid. Om det behövs mer än två "akutinsatser" per dag, är detta normalt en indikation på att dosen behöver justeras uppåt. Denna justering bör göras varje eller varannan dag i steg av 5 mg/2,5 mg två gånger dagligen, eller vid behov 2,5 mg/1,25 mg eller 10 mg/5 mg, oxikodonhydroklorid/naloxonhydroklorid tills en stabil dos har nåtts. Syftet är att hitta en patientspecifik dos för administrering två gånger dagligen som ger tillräcklig smärtlindring och minimerar användningen av akutmedicin under den tid som smärtbehandlingen behövs. Något förhöjda (doskorrigerade) maximala plasmakoncentrationer bör beaktas, när 2,5 mg/1,25 mg-tabletten används.

Targiniq tas vid den fastställda doseringen två gånger dagligen enligt ett bestämt tidsschema. Även om symmetrisk administrering (samma dos morgon och kväll) enligt ett bestämt tidsschema (var 12:e timme) passar merparten av patienterna, kan vissa patienter, beroende på den individuella smärtsituationen, ha nytta av asymmetrisk dosering som är skraddarsydd efter deras smärtmönster. I allmänhet ska den lägsta effektiva smärtlindrande dosen väljas.

Vid behandling av icke-malign smärta är dagliga doser på upp till 40 mg/20 mg oxikodonhydroklorid/naloxonhydroklorid normalt tillräckliga, men högre doser kan behövas.

För doser som inte är möjliga/genomförbara med Targiniq 5 mg/2,5 mg, 10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg eller 40 mg/20 mg-tabletter, finns andra styrkor tillgängliga.

Restless legs-syndrom

Targiniq är indicerat till patienter som lider av restless legs-syndrom (RLS) sedan minst 6 månader. RLS-symtomen bör föreligga dagligen och under dagtid (≥ 4 dagar/vecka). Targiniq ska användas efter misslyckande av tidigare dopaminerg behandling, vilket definieras som otillräcklig initial effekt, en effekt som har blivit otillräcklig med tiden, förekomst av symtomförstärkning (augmentation) eller oacceptabel tolerabilitet trots adekvata doser. Tidigare behandling med minst ett dopaminergt läkemedel ska ha pågått under i allmänhet 4 veckor. En kortare period kan vara acceptabel i händelse av oacceptabel tolerabilitet under dopaminerg behandling.

Doseringen ska anpassas till känsligheten hos varje enskild patient.

Behandling av patienter med RLS bör ske under uppsikt av en läkare med erfarenhet av behandling av RLS.

Om inte annat föreskrivs, bör Targiniq administreras enligt följande:

Vuxna

Den vanliga startdosen är 5 mg/2,5 mg oxikodonhydroklorid/naloxonhydroklorid var 12:e timme.

Titring en gång i veckan rekommenderas, om högre doser krävs. Den genomsnittliga dagliga dosen i den pivotala studien var 20 mg/10 mg oxikodonhydroklorid/naloxonhydroklorid. Vissa patienter kan ha nytta av högre dagliga doser upp till maximalt 60 mg/30 mg oxikodonhydroklorid/naloxonhydroklorid.

Targiniq tas enligt den fastställda doseringen två gånger dagligen enligt ett bestämt tidsschema. Även om symmetrisk administrering (samma dos morgon och kväll) med ett fast tidsschema (var 12:e timme) är lämpligt för de flesta patienter, kan vissa patienter, beroende på den enskilda situationen, ha nytta av asymmetrisk dosering anpassad till den enskilda patienten. I allmänhet bör den lägsta effektiva dosen väljas.

För doser som inte är möjliga/genomförbara med denna styrka, finns andra styrkor tillgängliga.

Smärtlindring/restless legs-syndrom

Äldre patienter

Precis som för yngre vuxna ska doseringen anpassas till smärtintensiteten eller RLS-symtomen och känsligheten hos varje enskild patient.

Patienter med nedsatt leverfunktion

En klinisk studie har visat att plasmakoncentrationerna av både oxikodon och naloxon är förhöjda hos patienter med nedsatt leverfunktion. Naloxonkoncentrationerna påverkades i högre grad än oxikodon (se avsnitt 5.2). Den kliniska relevansen för en relativt hög exponering för naloxon hos patienter med nedsatt leverfunktion är ännu inte känd. Försiktighet måste iaktas vid administrering av dessa tabletter till patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4). Targiniq är kontraindicerat för patienter med måttligt eller allvarligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Patienter med nedsatt njurfunktion

En klinisk studie har visat att plasmakoncentrationerna av både oxikodon och naloxon är förhöjda hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2). Naloxonkoncentrationerna påverkades i högre grad än oxikodon. Den kliniska relevansen för en relativt hög exponering för naloxon hos patienter med nedsatt njurfunktion är ännu inte känd. Försiktighet bör iaktas vid administrering av dessa tabletter till patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Targiniq för barn under 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Oral användning.

Dessa depottabletter ges i bestämd dos två gånger dagligen vid regelbundna tider.

Depottabletterna kan tas med eller utan mat tillsammans med tillräcklig vätska. Dessa tabletter måste sväljas hela och får inte delas, tuggas eller krossas (se avsnitt 4.4).

Behandlingsmål och utsättning av behandlingen (Smärtlindring)

Innan behandling med Targiniq påbörjas ska en behandlingsstrategi som inkluderar behandlingstid och behandlingsmål, samt en plan för behandlingens avslut, överenskommas med patienten i enlighet med riktlinjer för smärthantering. Under behandlingen ska läkare och patient ha tät kontakt för att utvärdera behovet av fortsatt behandling samt ta ställning till utsättning och justering av doseringen vid behov. När en patient inte längre behöver behandling med oxikodon kan det vara tillrådligt att trappa ned dosen gradvis för att förhindra utsättningssymtom. Om adekvat smärtkontroll inte uppnås ska möjlig hyperalgesi, tolerans och progression av underliggande sjukdom övervägas (se avsnitt 4.4).

Behandlingslängd

Dessa tabletter bör inte administreras längre än vad som är absolut nödvändigt.

Restless legs-syndrom

Minst var tredje månad under behandling med Targiniq bör patienten utvärderas kliniskt.

Behandlingen bör endast fortsätta, om Targiniq anses effektivt och nyttan anses uppväga negativa effekter och potentiella skador hos enskilda patienter. Före fortsatt RLS-behandling utöver 1 år bör

man överväga en utsättning genom en gradvis dosminskning av Targiniq under en period av cirka en vecka för att fastställa om fortsatt behandling med Targiniq är indicerat.

När patienten inte längre behöver opioidbehandling, är nedtrappning under en period på ungefär en vecka rekommenderat för att minska risken för en utsättningsreaktion (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Allvarlig andningsdepression med hypoxi och/eller hyperkapni.
- Allvarlig kronisk obstruktiv lungsjukdom.
- Cor pulmonale.
- Allvarlig bronkialastma.
- Icke-opioidinducerad paralytisk ileus.
- Måttligt till allvarligt nedsatt leverfunktion.

Dessutom för restless legs-syndrom:

- Tidigare opioidmissbruk.

4.4 Varningar och försiktighet

Försiktighet måste iaktas vid administrering av dessa tabletter till patienter med:

- allvarligt nedsatt andningsfunktion
- sömnapné
- samtidig användning av CNS-dämpande medel (se nedan och avsnitt 4.5)
- samtidig användning av monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare, se nedan och avsnitt 4.5)
- tolerans, fysiskt beroende och abstinenssymtom (se nedan)
- psykologiskt beroende (missbruk), missbruksprofil och tidigare alkohol- eller drogmissbruk (se nedan)
- hög ålder eller svaghet
- skallskada, intrakraniella lesioner eller ökat intrakraniellt tryck, sänkt medvetandegrad av osäkert ursprung
- epilepsisjukdom eller predisposition för krampanfall
- hypotension
- hypertension
- pankreatit
- lindrigt nedsatt leverfunktion
- nedsatt njurfunktion
- opioidinducerad paralytisk ileus
- myxödem
- hypotyreoidism
- Addisons sjukdom (binjurebarkinsufficiens)
- prostatahypertrofi
- toxisk psykos
- alkoholism
- delirium tremens
- kolelitiasis
- redan existerande kardiovaskulära sjukdomar.

Andningsdepression

Den största risken med opioider i för stora mängder är andningsdepression.

Sömnrelaterade andningsstörningar

Opioider kan orsaka sömnrelaterade andningsstörningar, såsom central sömnapné och sömnrelaterad hypoxemi. Risken för central sömnapné ökar med dosen. Överväg att minska den totala opioiddosen till patienter med central sömnapné.

Risk vid samtidig användning av sedativa läkemedel, såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel: Samtidig användning av opioider, inklusive oxikodonhydroklorid och sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel, kan resultera i sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker bör samtidig förskrivning av dessa sedativa läkemedel endast göras till patienter för vilka alternativa behandlingsalternativ inte är möjliga. Om det beslutas att förskriva Targiniq tillsammans med sedativa läkemedel, ska den lägsta effektiva dosen användas och behandlingstiden ska vara så kort som möjligt.

Patienterna ska följas noggrant för tecken och symtom på andningsdepression och sedering. I detta avseende rekommenderas det starkt att informera patienter och deras vårdgivare om att vara uppmärksamma på dessa symtom (se avsnitt 4.5).

MAO-hämmare

Targiniq skall administreras med försiktighet till patienter som tar MAO-hämmare eller som har fått MAO-hämmare under de senaste två veckorna.

Försiktighet rekommenderas vid behandling av patienter med RLS, vilka även har sömnapné eftersom dessa tabletter ger en ökad risk för andningsdepression. Det finns inga data om risken eftersom patienter med sömnapnésyndrom exkluderades i kliniska prövningar.

Försiktighet måste också iaktas när dessa tabletter administreras till patienter med lindrigt nedsatt lever- eller njurfunktion. Noggrann medicinsk övervakning är särskilt nödvändig för patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion.

Diarré kan betraktas som en möjlig effekt av naloxon.

Opioidbrukssyndrom (missbruk och beroende)

Tolerans och fysiskt och/eller psykologiskt beroende kan utvecklas vid upprepad administrering av opioider som oxikodon. Upprepad användning av Targiniq kan leda till opioidbrukssyndrom. En högre dos och mer långvarig behandling kan öka risken för att utveckla opioidbrukssyndrom. Missbruk eller avsiktlig felanvändning av Targiniq kan resultera i överdos och/eller dödsfall. Risken för att utveckla opioidbrukssyndrom är förhöjd hos patienter med en personlig anamnes eller familjeanamnes (föräldrar eller syskon) på drogberoende (inklusive alkoholberoende), hos patienter som använder tobak eller hos patienter med andra psykiska sjukdomar i anamnesen (t.ex. egentlig depression, ångest och personlighetsstörningar).

Innan behandling med Targiniq påbörjas och under behandlingen ska behandlingsmål och en utsättningsplan överenskommas med patienten (se avsnitt 4.2). Före och under behandling ska patienten också informeras om riskerna för och tecknen på opioidbrukssyndrom. Om sådana tecken uppstår ska patienten rådaskontaktas läkare.

Patienterna ska övervakas för tecken på drogsökande beteende (t.ex. för tidiga önskemål om påfyllning). Detta inkluderar en genomgång av opioider och psykoaktiva läkemedel (såsom bensodiazepiner) som används samtidigt. Hos patienter med tecken och symtom på opioidbrukssyndrom ska konsultation med en beroendespecialist övervägas.

Utsättning av behandling och abstinenssyndrom

Upprepad användning av Targiniq kan leda till fysiskt beroende och abstinenssyndrom kan uppstå vid plötsligt avbrytande av behandlingen. Om behandling inte längre behövs, rekommenderas det att den dagliga dosen minskas successivt för att undvika abstinenssyndrom (se avsnitt 4.2).

Targiniq är inte lämpligt för behandling av abstinenssymtom.

Det finns begränsad klinisk erfarenhet av Targiniq vid långtidsbehandling av RLS utöver 1 år (se avsnitt 4.2).

För att inte försämra depottabletternas depotegenskaper måste depottabletterna tas hela och får inte delas, tuggas eller krossas. Om depottabletterna delas, tuggas eller krossas för förtäring leder detta till en snabbare frisättning av de aktiva substanserna och absorption av en eventuellt dödlig dos oxikodon (se avsnitt 4.9).

Patienter som har upplevt somnolens och/eller episoder av plötsligt insomnande ska avstå från bilkörning och hantering av maskiner. Dessutom bör en minskning av dosen eller avbrytande av behandlingen övervägas. På grund av möjliga additiva effekter bör försiktighet iaktas, när patienter tar andra sederande läkemedel i kombination med Targiniq (se avsnitt 4.5 och 4.7).

Samtidig användning av alkohol och Targiniq kan ge ökad risk för biverkningar av Targiniq; samtidig användning skall undvikas.

Inga studier avseende säkerhet och effekt av Targiniq hos barn och ungdomar under 18 år har utförts. Därför rekommenderas inte Targiniq till barn och ungdomar under 18 år.

Klinisk erfarenhet saknas hos cancerpatienter med peritoneal karcinomas eller med sub-occlusivt syndrom vid avancerad cancer i magtarmkanalen eller pelvis. På grund av detta rekommenderas inte dessa tabletter till denna patientgrupp.

Dessa tabletter rekommenderas inte för preoperativ användning eller postoperativt inom de första 12–24 timmarna. Beroende på typen av operation och dess omfattning, vilken anestesimetod som har valts, annan samtidig medicinering och den enskilda patientens tillstånd, beror den exakta tidpunkten för när den postoperativa behandlingen med dessa tabletter kan påbörjas på en noggrann risk/nytta-bedömning för varje enskild patient.

Drogmissbrukare avråds bestämt från att missbruka dessa tabletter.

Om det missbrukas parenteralt, intranasalt eller oralt av individer som är beroende av opioidagonister, såsom heroin, morfin eller metadon, förväntas dessa tabletter ge upphov till märkbara abstinensbesvär – på grund av naloxons antagonistegenskaper på opioidreceptorer – eller intensifiera de abstinenssymtom som redan förekommer (se avsnitt 4.9).

Dessa tabletter består av en tvåpolymermatris, endast avsedd för oral användning. Missbruk i form av parenterala injektioner av depottablettbeståndsdelarna (särskilt talk) kan förväntas leda till lokal vävnadsnekros och lunggranulom eller kan leda till andra allvarliga, potentiellt dödliga oönskade effekter.

Den tomma depottablettmatrisen kan ses i avföringen.

Opioider som oxikodon kan påverka hypotalamus-hypofys-binjure- eller -gonadalaxeln. Några förändringar som kan ses är en ökning av serumprolaktin och minskningar av plasmakortisol och testosteron. Kliniska symtom kan uppstå från dessa hormonella förändringar.

Hos patienter som står på långtidsbehandling kan bytet till Targiniq utlösa abstinenssymtom eller diarré i början av behandlingen.

Hyperalgesi som inte svarar på ytterligare dosökning av oxikodon kan uppstå, särskilt vid höga doser. Dosminskning av oxikodon eller byte av opioid kan behövas.

Gallvägssjukdomar

Oxikodon kan orsaka en ökning av intrabiliärt tryck och spasmer som ett resultat av dess effekter på Oddis sfinkter, därför ska patienter med sjukdomar i gallvägarna övervakas för förvärrade symtom vid administrering av oxikodon.

Användning av Targiniq kan leda till positiva resultat i dopningstester.
Användning av Targiniq för dopningsändamål kan utgöra en hälsorisk.

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig användning av opioider och sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och död på grund av en additiv CNS-depressiv effekt. Dosen och varaktigheten av samtidig användning bör begränsas (se avsnitt 4.4). Läkemedel som har en CNS-depressiv effekt inkluderar, men begränsas inte till: andra opioider, gabapentinoider såsom pregabalin, anxiolytika, hypnotika och sedativa (inklusive bensodiazepiner), antidepressiva medel, antipsykotika, antihistaminer och antiemetika.

Targiniq skall administreras med försiktighet till patienter som tar MAO-hämmare eller som har fått MAO-hämmare under de senaste två veckorna.

Samtidig administrering av oxikodon och serotonerga medel, såsom selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) eller serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI), kan orsaka serotoninotoxicitet. Symtom på serotoninotoxicitet kan innefatta förändrat mentalt tillstånd (t.ex. agitation, hallucinationer, koma), autonom instabilitet (t.ex. takykardi, labilt blodtryck, hypertermi), neuromuskulära rubbningar (t.ex. hyperreflexi, inkoordination, stelhet) och/eller gastrointestinala symtom (t.ex. illamående, kräkningar, diarré). Oxikodon ska användas med försiktighet och dossänkning kan behövas hos patienter som använder dessa läkemedel.

Alkohol kan förstärka de farmakodynamiska effekterna hos Targiniq; samtidig användning skall undvikas.

Kliniskt relevanta förändringar av INR-värdet (International Normalized Ratio eller Quick-värdet) i båda riktningarna har observerats hos enskilda individer, om oxikodon och kumarinantikoagulantia används samtidigt.

Oxikodon metaboliseras huvudsakligen av CYP3A4 med bidrag av CYP2D6 (se avsnitt 5.2). Aktiviteterna av dessa enzym kan hämmas eller induceras av olika läkemedel eller födoämnen som administreras samtidigt. Targiniq-doserna kan därför behöva justeras.

CYP3A4-hämmare, såsom makrolidantibiotika (t.ex. klaritromycin, erytromycin, och telitromycin), azol-antivampmedel (t.ex. ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, och posakonazol), proteashämmare (t.ex. ritonavir, indinavir, nelfinavir och saquinavir), cimetidin och grapefruktjuice kan orsaka ett minskat clearance av oxikodon, vilket skulle kunna leda till en ökning av plasmakoncentrationen av oxikodon. Därför kan en minskning av Targiniq-dosen vara lämplig och retitrering nödvändigt.

CYP3A4-inducerare, såsom rifampicin, karbamazepin, fenytoin och johannesört kan inducera metabolismen av oxikodon och orsaka ett ökat clearance av läkemedlet, vilket leder till en minskning av oxikodons plasmakoncentration. Därför bör försiktighet iaktas och ytterligare titrering kan behövas för att uppnå symptomkontroll.

Teoretiskt kan läkemedel som hämmar CYP2D6-aktivitet, såsom paroxetin, fluoxetin och kinidin, orsaka minskat clearance av oxikodon, vilket kan leda till en ökad plasmakoncentration av oxikodon. Samtidig administrering med hämmare av CYP2D6 har emellertid resulterat i endast obetydlig inverkan på oxikodons elimination och inget inflytande på de farmakodynamiska effekterna av oxikodon.

In vitro-metabolismstudier tyder på att inga kliniskt relevanta interaktioner kan förväntas mellan oxikodon och naloxon. Sannolikheten för kliniskt relevanta interaktioner mellan paracetamol, acetylsalicylsyra eller naltrexon och kombinationen av oxikodon och naloxon i terapeutiska koncentrationer är minimal.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga adekvata data från behandling med Targiniq av gravida kvinnor och under förlossning. Begränsade data om användning av oxikodon under graviditet hos människor visar ingen ökad risk för medfödda missbildningar. För naloxon finns otillräckliga kliniska data om exponerade graviditeter. Kvinnors systemiska exponering för naloxon efter användning av dessa tabletter är relativt låg (se avsnitt 5.2). Både oxikodon och naloxon passerar över i placenta. Inga djurstudier har utförts med kombinationen av oxikodon och naloxon (se avsnitt 5.3). Djuurstudier med oxikodon eller naloxon som administreras som enda läkemedel har inte visat sig ha teratogena eller embryotoxiska effekter.

Långvarig administrering av oxikodon under graviditet kan leda till abstinenssymtom hos det nyfödda barnet. Vid administrering under förlossning kan oxikodon framkalla andningsdepression hos det nyfödda barnet.

Dessa tabletter bör endast användas under graviditet om nyttan uppväger de eventuella riskerna för det ofödda eller nyfödda barnet.

Amning

Oxikodon passerar över i bröstmjölk. Ett förhållande för mjölk-/plasmakoncentrationen på 3,4:1 har uppmätts, och det är därför möjligt att oxikodon påverkar barnet som ammas. Det är inte känt om även naloxon passerar över i bröstmjölk. De systemiska nivåerna av naloxon efter användning av dessa tabletter är emellertid mycket låga (se avsnitt 5.2).

Risk för det ammade barnet kan inte uteslutas, framför allt efter intag av upprepade doser av dessa tabletter hos den ammande modern.

Amningen bör avbrytas under behandling med Targiniq.

Fertilitet

Inga data finns tillgängliga om oxikodons och naloxons effekter på fertiliteten hos människa. Hos råttor hade oxikodon och naloxon ingen effekt på parning eller fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Targiniq har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Detta gäller särskilt i början av behandlingen, efter en dosökning eller vid byte från annan opioidbehandling och om dessa tabletter kombineras med andra CNS-depressiva medel. Patienter som är stabila på en särskild dosering behöver inte nödvändigtvis begränsas. Patienten bör därför rådfråga sin läkare om huruvida det är tillåtet att framföra fordon och använda maskiner.

Patienter som behandlas med Targiniq och uppvisar somnolens och/eller plötsliga sömnattacker måste informeras om att avstå från bilkörning eller aktiviteter vid vilka sänkt medvetandegrad kan utsätta dem själva eller andra för risk för allvarlig skada eller död (t.ex. användning av maskiner) tills sådana upprepade episoder och somnolens har upphört (se även avsnitt 4.4 och 4.5).

4.8 Biverkningar

Följande frekvenser utgör grunden för bedömningen av biverkningar:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)
Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)
Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$)
Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$)
Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)
Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Biverkningar vid behandling av smärta

Immunsystemet

Mindre vanliga: Överkänslighet

Metabolism och nutrition

Vanliga: Minskad aptit till aptitförlust

Psykiska störningar

Vanliga: Sömlöshet

Mindre vanliga: Rastlöshet, onormalt tänkande, oro, förvirring, depression, minskad libido, nervositet

Sällsynta: Läkemedelsberoende (se avsnitt 4.4)

Ingen känd frekvens: Eufori, hallucination, mardrömmar, aggressivitet

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: Yrsel, huvudvärk, somnolens

Mindre vanliga: Krampanfall (särskilt hos personer med epilepsisjukdom eller predisposition för krampanfall), uppmärksamhetsstörning, dysgeusi, talstörningar, synkope, tremor, letargi

Ingen känd frekvens: Parestesier, slöhet

Ögon

Mindre vanliga: Synskada

Öron och balansorgan

Vanliga: Vertigo

Hjärtat

Mindre vanliga: Angina pectoris (särskilt hos patienter som tidigare har lidit av kranskärlssjukdom), palpitationer

Sällsynta: Takykardi

Blodkärl

Vanliga: Blodvallning

Mindre vanliga: Blodtrycksfall, blodtrycksökning

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mindre vanliga: Dyspné, rinorré, hosta

Sällsynta: Gäsningar

Ingen känd frekvens: Andningsdepression, centralt sömnapné syndrom

Magtarmkanalen

Vanliga: Buksmärtor, förstoppning, diarré, muntorrhet, dyspepsi, kräkning, illamående, flatulens

Mindre vanliga: Abdominell distension

Sällsynta: Tandproblem

Ingen känd frekvens: Eruktion

Lever och gallvägar

Mindre vanliga: Förhöjda leverenzym, gallkolik

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: Pruritus, hudreaktioner, hyperhidros

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mindre vanliga: Muskelspasmer, muskelryckningar, myalgi

Njurar och urinvägar

Mindre vanliga: Urinrängningar

Ingen känd frekvens: Urinretention

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Ingen känd frekvens: Erektionsstörningar

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga: Asteni, trötthet

Mindre vanliga: Abstinenssyndrom, bröstsmärta, frossa, olustkänsla, smärta, perifert ödem, törst

Undersökningar

Mindre vanliga: Viktminskning

Sällsynta: Viktökning

Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer

Mindre vanliga: Olycksrelaterade skador

För den aktiva substansen oxikodonhydroklorid är följande tillkommande biverkningar kända:

På grund av dess farmakologiska egenskaper kan oxikodonhydroklorid orsaka andningsdepression, mios, bronkial spasm och spasmer i den glatta muskulaturen liksom undertrycka hostreflexen.

Infektioner och infestationer

Sällsynta: Herpes simplex

Immunsystemet

Ingen känd frekvens: Anafylaktisk reaktion

Metabolism och nutrition

Mindre vanliga: Dehydrering

Sällsynta: Ökad aptit

Psykiska störningar

Vanliga: Humör- och personlighetsförändringar, minskad aktivitet, psykomotorisk hyperaktivitet

Mindre vanliga: Upprördhet, perceptionsstörningar (t.ex. överklighetskänsla)

Centrala och perifera nervsystemet

Mindre vanliga: Nedsatt koncentrationsförmåga, migrän, hypertoni, ofrivilliga muskelsammandragningar, hypestesi, onormal koordination

Ingen känd frekvens: Hyperalgesi

Öron och balansorgan

Mindre vanliga: Hörselnedsättning

Blodkärl

Mindre vanliga: Vasodilatation

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mindre vanliga: Dysfoni

Magtarmkanalen

Vanliga: Hicka

Mindre vanliga: Dysfagi, ileus, munsår, stomatit

Sällsynta: Melena, blödande tandkött

Ingen känd frekvens: Karies

Lever och gallvägar

Ingen känd frekvens: Kolestas

Oddis sfinkterdysfunktion

Hud och subkutan vävnad

Mindre vanliga: Torr hud

Sällsynta: Urtikaria

Njurar och urinvägar

Vanliga: Dysuri

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Mindre vanliga: Hypogonadism

Ingen känd frekvens: Amenorré

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mindre vanliga: Ödem, läkemedelstolerans

Ingen känd frekvens: Neonatalt abstinenssyndrom

Biverkningar vid behandling av restless legs-syndrom

Listan nedan visar de biverkningar som sågs med Targiniq i en 12 veckors randomiserad, placebokontrollerad klinisk studie som omfattade totalt 150 patienter på Targiniq och 154 patienter på placebo med dagliga doser mellan 10 mg/5 mg och 80 mg/40 mg oxikodonhydroklorid/naloxonhydroklorid. Biverkningar som relaterats till dessa tabletter vid smärtbehandling och som inte observerats i RLS-studiepopulationen har lagts till under Ingen känd frekvens.

Immunsystemet

Ingen känd frekvens: Överkänslighet

Metabolism och nutrition

Vanliga: Minskad aptit till aptitförlust

Psykiska störningar

Vanliga: Sömlöshet, depression

Mindre vanliga: Minskad libido, sömnnattacker

Ingen känd frekvens: Onormalt tänkande, oro, förvirring, nervositet, rastlöshet, eufori, hallucination, mardrömmar, läkemedelsberoende, aggressivitet

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: Huvudvärk, somnolens

Vanliga: Yrsel, uppmärksamhetsstörning, tremor, parestesier

Mindre vanliga: Dysgeusi

Ingen känd frekvens: Krampanfall (särskilt hos personer med epilepsisjukdom eller predisposition för krampanfall), talstörningar, synkope, slöhet, letargi

Ögon

Vanliga: Synskada

Öron och balansorgan

Vanliga: Vertigo

Hjärtat

Ingen känd frekvens: Angina pectoris (särskilt hos patienter som tidigare har lidit av kranskärslsjukdom), palpitationer, takykardi

Blodkärl

Vanliga: Blodvallning, blodtrycksfall, blodtrycksökning

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mindre vanliga: Dyspné

Ingen känd frekvens: Hosta, rinorré, andningsdepression, gäspningar

Magtarmkanalen

Mycket vanliga: Förstoppning, illamående

Vanliga: Buksmärtor, muntorrhet, kräkning

Mindre vanliga: Flatulens

Ingen känd frekvens: Abdominell distension, diarré, dyspepsi, eruktation, tandproblem

Lever och gallvägar

Vanliga: Förhöjda leverenzymmer (ökat alaninaminotransferas, ökat gammaglutamyltransferas)

Ingen känd frekvens: Gallkolik

Hud och subkutan vävnad

Mycket vanliga: Hyperhidros

Vanliga: Pruritus, hudreaktioner

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Ingen känd frekvens: Muskelspasmer, muskelryckningar, myalgi

Njurar och urinvägar

Ingen känd frekvens: Urinrängningar, urinretention

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Mindre vanliga: Erektionsstörningar

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket vanliga: Trötthet

Vanliga: Bröstmärta, frossa, törst, smärta

Mindre vanliga: Abstinenssyndrom, perifert ödem

Ingen känd frekvens: Olustkänsla, asteni

Undersökningar

Ingen känd frekvens: Viktminskning, viktökning

Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer

Mindre vanliga: Olycksrelaterade skador

Läkemedelsberoende

Upprepad användning av Targiniq kan leda till läkemedelsberoende, även vid terapeutiska doser. Risken för läkemedelsberoende kan variera beroende på patientens individuella riskfaktorer, dosering och opioidbehandlingens längd (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom vid intoxikation

Beroende på patientens historik kan en överdos av Targiniq yttra sig genom symtom som antingen utlöses av oxikodon (opioidreceptoragonist) eller naloxon (opioidreceptorantagonist).

Symtom vid överdosering med oxikodon omfattar mios, andningsdepression, nedsatt vakenhet som fördjupas till medvetslöshet, muskelhypotoni, bradykardi samt hypotension. Koma, icke-kardiogent lungödem och cirkulationssvikt kan inträffa i allvarigare fall och kan ha dödlig utgång.

Toxisk leukoencefalopati har observerats vid överdosering av oxikodon.

Symtom på enbart en överdosering med naloxon är osannolik.

Behandling av intoxikation

Abstinenssymtom på grund av en överdosering med naloxon ska behandlas symtomatiskt i en miljö med noggrann övervakning.

Kliniska symtom som tyder på en överdosering med oxikodon kan behandlas genom administrering av opioidantagonister (t.ex. 0,4–2 mg naloxonhydroklorid intravenöst). Administreringen ska upprepas med 2–3 minuters intervall, i den mån det finns ett kliniskt behov för detta. Det är också möjligt att ge en infusion med 2 mg naloxonhydroklorid i 500 ml 0,9 % natriumklorid eller 5 % dextros (0,004 mg/ml naloxon). Infusionen ska ske vid en hastighet som är anpassad till de tidigare administrerade bolusdoserna och patientens respons.

Ventrikelsköljning kan övervägas.

Understödjande åtgärder (konstgjord andning, syretillförsel, vasopressorer och vätskeinfusioner) bör vid behov vidtas för att behandla den cirkulationschock som hör samman med en överdosering. Hjärtstillestånd eller arytmier kan kräva hjärtmassage eller defibrillering. Konstgjord andning ska ges om det behövs. Vätske- och elektrolytmetabolismen ska upprätthållas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: analgetika; opioider; naturliga opiumalkaloider; ATC-kod; N02AA55

Verkningsmekanism

Oxikodon och naloxon har en affinitet för kappa-, my- och delta-opioidreceptorer i hjärnan, ryggmärgen och perifera organ (t.ex. tarmarna). Oxikodon agerar som en opioidreceptoragonist vid dessa receptorer och binder till de endogena opioidreceptorerna i det centrala nervsystemet. Naloxon är å andra sidan en ren antagonist som verkar på alla typer av opioidreceptorer.

Farmakodynamiska effekter

Till följd av den uttalade första-passage-metabolismen, är naloxons biotillgänglighet vid oral administrering < 3 %. Av detta skäl är en kliniskt relevant systemisk effekt osannolik. På grund av naloxons lokalt konkurrerande antagonism mot den opioidreceptormedierade oxikodoneffekten i tarmen, minskar naloxon de störningar på tarmfunktionen som är typiska för opioidbehandling.

Klinisk effekt och säkerhet

För opioideffekter på det endokrina systemet, se avsnitt 4.4.

Prekliniska studier visar olika effekter av naturliga opioider på immunsystemets beståndsdelar. Den kliniska signifikansen för dessa resultat är inte känd. Det är inte känt om oxikodon, en halvsyntetisk opioid, har liknande effekter på immunsystemet som naturliga opiater.

Analgesi

I en 12 veckors dubbelblind parallellgruppsstudie med 322 patienter med opioidinducerad förstoppning hade patienterna som behandlades med oxikodonhydroklorid-na loxonhydroklorid i genomsnitt en extra fullständigt spontan (utan laxermedel) avföring under den sista veckan av behandlingen jämfört med de patienter som fortsatte ta liknande doser av depottabletter med oxikodonhydroklorid ($p < 0,0001$). Användningen av laxermedel under de första fyra veckorna var signifikant lägre i gruppen med oxikodon och naloxon jämfört med gruppen som behandlades med enbart oxikodon (31 % jämfört med 55 %, $p < 0,0001$). Liknande resultat visades i en studie med 265 icke-cancerpatienter, där dagliga doser oxikodonhydroklorid/naloxonhydroklorid på 60 mg/30 mg upp till 80 mg/40 mg jämfördes med motsvarande doser oxikodonhydroklorid i monoterapi.

Restless legs-syndrom (RLS)

I en 12 veckors dubbelblind effektstudie behandlades 150 patienter med svårt till mycket svårt idiopatiskt restless legs-syndrom vid randomisering med oxikodonhydroklorid/naloxonhydroklorid. Svårt restless legs-syndrom definieras som IRLS-poäng mellan 21 och 30, och mycket svårt tillstånd som IRLS-poäng mellan 31 och 40. Patienterna visade en kliniskt relevant och statistiskt signifikant förbättring av medelvärdet för IRLS-poäng jämfört med placebo under hela behandlingsperioden, med en minskning av medelvärdet för IRLS på 5,9 poäng, jämfört med placebo vid vecka 12 (om man antar att de patienter som avbröt studien hade en liknande effekt som de patienter i placebogruppen som fullbordade studien, vilket representerar en mycket konservativ hållning). Effekt kunde visas från så tidigt som vecka 1 av behandlingen. Liknande resultat visades för förbättring av RLS-symtomens svårighetsgrad (mätt med RLS-6-Rating Scale), livskvalitet mätt med en QoL-RLS-enkät, sömnkvalitet (mätt med MOS-sömnskala), och för andelen som förbättrades i IRLS-poäng. Inget fall av konfirmerad symptomförstärkning (augmentation) observerades under studien.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Oxikodonhydroklorid

Absorption

Oxikodon har hög absolut biologisk tillgänglighet på upp till 87 % efter oral administrering.

Distribution

Oxikodon sprids efter absorption i hela kroppen. Cirka 45 % binds till plasmaprotein. Oxikodon passerar placenta och kan upptäckas i bröstmjölk.

Metabolism

Oxikodon metaboliseras i tarmen och levern till noroxikodon, oximorfon och olika glukuronidkonjugat. Noroxikodon, oximorfon och noroximorfon produceras av cytokrom P450-systemet. Kinidin reducerar produktionen av oximorfon hos människa utan att signifikant påverka farmakodynamiken av oxikodon. Metaboliternas bidrag till farmakodynamikens helhet är inte signifikant.

Eliminering

Oxikodon och dess metaboliter utsöndras både i urin och i faeces.

Naloxonhydroklorid

Absorption

Vid oral administrering har naloxon en mycket låg systemisk tillgänglighet, < 3 %.

Distribution

Naloxon passerar placenta. Det är inte känt om naloxon även passerar över i bröstmjolk.

Metabolism och eliminering

Efter parenteral administrering är plasmahalveringstiden cirka en timme. Verkningsstiden beror på dosen och administreringsvägen, varvid intramuskulär injektion ger en mer långvarig effekt än intravenösa doser. Naloxon metaboliseras i levern och utsöndras i urinen. De viktigaste metaboliterna är naloxonglukuronid, 6-beta-naloxol och dess glukuronid.

Kombinationen oxikodonhydroklorid/naloxonhydroklorid (Targiniq)

Farmakokinetiska/farmakodynamiska förhållanden

De farmakokinetiska egenskaperna för oxikodon från Targiniq är jämförbara med dem från oxikodonhydroklorid-depottabletter som administreras tillsammans med naloxonhydroklorid-depottabletter.

Alla styrkorna har dosproportionalitet.

Efter oral administrering av Targiniq i maximal dos till friska frivilliga är plasmakoncentrationerna av naloxon så låga, att det inte är möjligt att utföra någon farmakokinetisk analys. För att utföra en farmakokinetisk analys används naloxon-3-glukuronid som surrogatmarkör, eftersom dess plasmakoncentration är tillräckligt hög för att mätas.

Efter intag av fettrik frukost ökade biotillgängligheten och C_{max} för oxikodon med i genomsnitt 16 % och 30 % jämfört med administrering vid fasta. Detta bedömdes vara kliniskt irrelevant. Därför kan Targiniq tas med eller utan mat (se avsnitt 4.2).

In vitro-studier av läkemedelsmetabolismen har visat att förekomsten av kliniskt relevanta interaktioner som omfattar Targiniq är osannolika.

Äldre patienter

Oxikodon:

AUC_t för oxikodon ökade i genomsnitt till 118 % (90 % konfidensintervall [KI]: 103, 135) hos äldre i jämförelse med yngre frivilliga. C_{max} för oxikodon ökade i genomsnitt till 114 % (90 % KI: 102, 127). C_{min} för oxikodon ökade i genomsnitt till 128 % (90 % KI: 107, 152).

Naloxon:

AUC_t för naloxon ökade i genomsnitt till 182 % (90 % KI: 123, 270) hos äldre i jämförelse med yngre frivilliga. C_{max} för naloxon ökade i genomsnitt till 173 % (90 % KI: 107, 280). C_{min} för naloxon ökade i genomsnitt till 317 % (90 % KI: 142, 708).

Naloxon-3-glukuronid:

AUC_t för naloxon-3-glukuronid ökade i genomsnitt till 128 % (90 % KI: 113, 147), hos äldre i jämförelse med yngre frivilliga. C_{max} för naloxon-3-glukuronid ökade i genomsnitt till 127 % (90 % KI: 112, 144). C_{min} för naloxon-3-glukuronid ökade i genomsnitt till 125 % (90 % KI: 105, 148).

Patienter med nedsatt leverfunktion

Oxikodon:

För oxikodon ökade AUC_{inf} i genomsnitt till 143 % (90 % KI: 111, 184), 319 % (90 % KI: 248, 411) och 310 % (90 % KI: 241, 398) för patienter med lindrigt, måttligt respektive allvarligt nedsatt leverfunktion jämfört med friska frivilliga. För oxikodon ökade C_{max} i genomsnitt till 120 % (90 % KI: 99, 144), 201 % (90 % KI: 166, 242) och 191 % (90 % KI: 158, 231) för patienter med lindrigt, måttligt respektive allvarligt nedsatt leverfunktion jämfört med friska frivilliga. För oxikodon ökade $t_{1/2Z}$ i genomsnitt till 108 % (90 % KI: 70, 146), 176 % (90 % KI: 138, 215) och 183 % (90 % KI: 145, 221) för patienter med lindrigt, måttligt respektive allvarligt nedsatt leverfunktion jämfört med friska frivilliga.

Naloxon:

För naloxon ökade AUC_t i genomsnitt till 411 % (90 % KI: 152, 1 112), 11 518 % (90 % KI: 4 259, 31 149) och 10 666 % (90 % KI: 3 944, 28 847) för patienter med lindrigt, måttligt respektive allvarligt nedsatt leverfunktion jämfört med friska frivilliga. För naloxon ökade C_{max} i genomsnitt till 193 % (90 % KI: 115, 324), 5 292 % (90 % KI: 3 148, 8 896) och 5 252 % (90 % KI: 3 124, 8 830) för patienter med lindrigt, måttligt respektive allvarligt nedsatt leverfunktion jämfört med friska frivilliga. På grund av att det inte fanns tillräckligt med data tillgängliga har $t_{1/2Z}$ och motsvarande AUC_{inf} inte beräknats för naloxon. Jämförelserna av biotillgängligheten för naloxon är därför baserade på AUC_t -värdena.

Naloxon-3-glukuronid:

För naloxon-3-glukuronid ökade AUC_{inf} i genomsnitt till 157 % (90 % KI: 89, 279), 128 % (90 % KI: 72, 227) och 125 % (90 % KI: 71, 222) för patienter med lindrigt, måttligt respektive allvarligt nedsatt leverfunktion jämfört med friska frivilliga. För naloxon-3-glukuronid ökade C_{max} i genomsnitt till 141 % (90 % KI: 100, 197), 118 % (90 % KI: 84, 166) och minskade till 98 % (90 % KI: 70, 137) för patienter med lindrigt, måttligt respektive allvarligt nedsatt leverfunktion jämfört med friska frivilliga. För naloxon-3-glukuronid ökade $t_{1/2Z}$ i genomsnitt till 117 % (90 % KI: 72, 161), minskade till 77 % (90 % KI: 32, 121) och minskade till 94 % (90 % KI: 49, 139) för patienter med lindrigt, måttligt respektive allvarligt nedsatt leverfunktion jämfört med friska frivilliga.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Oxikodon:

För oxikodon ökade AUC_{inf} i genomsnitt till 153 % (90 % KI: 130, 182), 166 % (90 % KI: 140, 196) och 224 % (90 % KI: 190, 266) för patienter med lindrigt, måttligt respektive allvarligt nedsatt njurfunktion jämfört med friska frivilliga. För oxikodon ökade C_{max} i genomsnitt till 110 % (90 % KI: 94, 129), 135 % (90 % KI: 115, 159) och 167 % (90 % KI: 142, 196) för patienter med lindrigt, måttligt respektive allvarligt nedsatt njurfunktion jämfört med friska frivilliga. För oxikodon ökade $t_{1/2Z}$ i genomsnitt till 149 %, 123 % och 142 % för patienter med lindrigt, måttligt respektive allvarligt nedsatt njurfunktion jämfört med friska frivilliga.

Naloxon:

För naloxon ökade AUC_t i genomsnitt till 2 850 % (90 % KI: 369, 22 042), 3 910 % (90 % KI: 506, 30 243) och 7 612 % (90 % KI: 984, 58 871) för patienter med lindrigt, måttligt respektive allvarligt nedsatt njurfunktion jämfört med friska frivilliga. För naloxon ökade C_{max} i genomsnitt till 1 076 % (90 % KI: 154, 7 502), 858 % (90 % KI: 123, 5 981) och 1 675 % (90 % KI: 240, 11 676) för patienter med lindrigt, måttligt respektive allvarligt nedsatt njurfunktion jämfört med friska frivilliga. På grund av att det inte fanns tillräckligt med data tillgängliga har $t_{1/2Z}$ och motsvarande AUC_{inf} inte beräknats för naloxon. Jämförelserna av biotillgängligheten för naloxon är därför baserade på AUC_t -värdena. Kvoterna kan ha påverkats av att det inte gick att fullständigt karakterisera naloxonplasmaprofilerna för de friska försökspersonerna.

Naloxon-3-glukuronid:

För naloxon-3-glukuronid ökade AUC_{inf} i genomsnitt till 220 % (90 % KI: 148, 327), 370 % (90 % KI: 249, 550) och 525 % (90 % KI: 354, 781) för patienter med lindrigt, måttligt respektive allvarligt

nedsett njurfunktion jämfört med friska försökspersoner. För naloxon-3-glukuronid ökade C_{max} i genomsnitt till 148 % (90 % KI: 110, 197), 202 % (90 % KI: 151, 271) och 239 % (90 % KI: 179, 320) för patienter med lindrigt, måttligt respektive allvarligt nedsett njurfunktion jämfört med friska försökspersoner. För naloxon-3-glukuronid fanns det i genomsnitt inte någon signifikant skillnad för $t_{1/2Z}$ mellan patienter med nedsett njurfunktion och friska försökspersoner.

Missbruk

För att inte skada tablettens förmåga till förlängd frisättning får Targiniq inte delas, krossas eller tuggas, eftersom detta leder till en snabbare frisättning av de aktiva substanserna. Naloxon har därutöver en långsammare elimineringshastighet då det administreras intranasalt. Båge egenskaper innebär att missbruk av Targiniq inte kommer att ha den avsedda effekten. Hos oxikodonberoende råttor ledde intravenös administrering av oxikodonhydroklorid/naloxonhydroklorid i förhållandet 2:1 till abstinenssymtom.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det finns inga data från studier av reproduktionstoxicitet för kombinationen av oxikodon och naloxon. Studier med de enskilda komponenterna visade att oxikodon inte påverkade fertiliteten och den tidiga embryologiska utvecklingen hos råttor av han- och honkön i doser på upp till 8 mg/kg kroppsvikt, och att det inte framkallade missbildningar hos råttor i doser på upp till 8 mg/kg och hos kaniner i doser på 125 mg/kg kroppsvikt. När enskilda foster hos kaniner användes i statistisk utvärdering, observerades emellertid en dosrelaterad ökning av avvikelser i utvecklingen (en ökad frekvens av 27 presakrala kotor, extra revbenspar). När dessa parametrar utvärderades statistiskt med användning av kullar ökades bara frekvensen av 27 presakrala kotor och bara i gruppen med 125 mg/kg, en dosnivå som ledde till allvarliga farmakotoxiska effekter hos de dräktiga djuren. I en studie av pre- och postnatal utveckling hos råttor var kroppsvikten hos F1-avkomman lägre vid 6 mg/kg/dag jämfört med kroppsvikten i kontrollgruppen vid doser som minskade moderns vikt och födointag (NOAEL 2 mg/kg kroppsvikt). Några effekter observerades varken på parametrar för fysiologisk, reflexologisk eller sensorisk utveckling eller på beteende- och reproduktionsindex. Standardstudierna av oral reproduktionstoxicitet med naloxon visar att naloxon inte var teratogent och/eller embryo-/fetotoxiskt vid höga orala doser och inte påverkar den perinatale/postnatale utvecklingen. Vid mycket höga doser (800 mg/kg/dag) gav naloxon ett ökat antal dödsfall bland hundvalpar under tiden omedelbart efter födseln vid doser som vållade signifikant toxicitet hos råttmödrar (t.ex. viktnedgång och kramper). Hos överlevande hundvalpar observerades emellertid inga effekter på utvecklingen eller beteendet.

Långtidsstudier av karcinogeniciteten hos en kombination av oxikodon/naloxon har inte utförts. Oxikodons karcinogenicitet utvärderades i en 2-årig studie med oxikodon administrerat via oral sondmätning hos Sprague–Dawley-råttor. Oxikodon ökade inte förekomsten av tumörer hos han- eller honråttor vid doser på upp till 6 mg/kg/dag. Doserna begränsades av de opioidrelaterade farmakologiska effekterna hos oxikodon. För naloxon har det utförts en 24 månaders oral karcinogenicitetsstudie på råttor med doser upp till 100 mg/kg/dag och en 6 månaders karcinogenicitetsstudie på TgrasH2-möss med doser upp till 200 mg/kg/dag. Resultaten av dessa två studier visar att naloxon inte var karcinogent under dessa betingelser.

Oxikodon och naloxon uppvisar som enskilda enheter en klastogen potential i *in vitro*-analyser. Inga liknande effekter har emellertid observerats under *in vivo*-betingelser, inte ens vid toxiska doser. Resultaten visar att den mutagena risken hos Targiniq för människor vid terapeutiska koncentrationer kan uteslutas med adekvat säkerhet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Targiniq 5 mg/2,5 mg
Tablettkärna:

Etylcellulosa
Stearylalkohol
Laktosmonohydrat
Talk
Magnesiumstearat
Hydroxipropylcellulosa

Tablettdragering:

Polyvinylalkohol, partiellt hydrolyserad
Titandioxid (E171)
Makrogol 3350
Talk
Briljantblått FCF (E133)

Targiniq 10 mg/5 mg

Tablettkärna:

Etylcellulosa
Stearylalkohol
Laktosmonohydrat
Talk
Magnesiumstearat
Povidon K30

Tablettdragering:

Polyvinylalkohol, partiellt hydrolyserad
Titandioxid (E171)
Makrogol 3350
Talk

Targiniq 20 mg/10 mg

Tablettkärna:

Etylcellulosa
Stearylalkohol
Laktosmonohydrat
Talk
Magnesiumstearat
Povidon K30

Tablettdragering:

Polyvinylalkohol, partiellt hydrolyserad
Titandioxid (E171)
Makrogol 3350
Talk
Järnoxid, röd (E172)

Targiniq 40 mg/20 mg

Tablettkärna:

Etylcellulosa
Stearylalkohol
Laktosmonohydrat
Talk
Magnesiumstearat
Povidon K30

Tablettdragering:

Polyvinylalkohol, partiellt hydrolyserad
Titandioxid (E171)

Makrogol 3350
Talk
Järnoxid, gul (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Blister: 3 år.
Tablettburk: 2 år. Hållbarhet efter öppnande: 6 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.
Targiniq 5 mg/2,5 mg: Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/aluminiumfolie-blister.

Förpackningsstorlek: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98 eller 100 tabletter.
Sjukhusförpackning: 100 (10 x 10) tabletter

HDPE tablettburk med barnskyddande PP lock.
Förpackningsstorlek: 100 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar eller förpackningstyper att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Mundipharma Oy
Råtorpsvägen 41 B
01640 Vanda

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5 mg/2,5 mg: 25069
10 mg/5 mg: 25238
20 mg/10 mg: 25239
40 mg/20 mg: 25068

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 4.3.2009
Datum för den senaste förnyelsen: 10.12.2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

08.09.2023