

1. LEGEMIDLETS NAVN

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 OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Targiniq 5 mg/2,5 mg
Hver depottablett inneholder 5 mg oksykodonhydroklorid tilsvarende 4,5 mg oksykodon, og 2,5 mg naloksonhydroklorid som 2,73 mg naloksonhydrokloriddihydrat tilsvarende 2,25 mg nalokson.

Targiniq 10 mg/5 mg
Hver depottablett inneholder 10 mg oksykodonhydroklorid tilsvarende 9 mg oksykodon, og 5 mg naloksonhydroklorid som 5,45 mg naloksonhydrokloriddihydrat tilsvarende 5 mg naloksonhydroklorid tilsvarende 4,5 mg nalokson.

Targiniq 20 mg/10 mg
Hver depottablett inneholder 20 mg oksykodonhydroklorid tilsvarende 18 mg oksykodon, og 10 mg naloksonhydroklorid som 10,9 mg naloksonhydrokloriddihydrat tilsvarende 10 mg naloksonhydroklorid tilsvarende 9 mg nalokson.

Targiniq 40 mg/20 mg
Hver depottablett inneholder 40 mg oksykodonhydroklorid tilsvarende 36 mg oksykodon, og 20 mg naloksonhydroklorid som 21,8 mg naloksonhydrokloriddihydrat tilsvarende 18 mg nalokson.

Targiniq 5 mg/2,5 mg
Hjelpestoff med kjent effekt: Hver depottablett inneholder 68,2 mg laktose, vannfri.

Targiniq 10 mg/5 mg
Hjelpestoff med kjent effekt: Hver depottablett inneholder 61,0 mg laktose, vannfri.

Targiniq 20 mg/10 mg
Hjelpestoff med kjent effekt: Hver depottablett inneholder 51,8 mg laktose, vannfri.

Targiniq 40 mg/20 mg
Hjelpestoff med kjent effekt: Hver depottablett inneholder 103,6 mg laktose, vannfri.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Depottablett.

Targiniq 5 mg/2,5 mg
Blå, avlange tabletter, med nominell lengde 9,5 mm og filmdrasjering, preget med "OXN" på den ene siden og "5" på den andre siden.

Targiniq 10 mg/5 mg

Hvite, avlange tabletter, med nominell lengde 9,5 mm og filmdrasjering, preget med “OXN” på den ene siden og “10” på den andre siden.

Targiniq 20 mg/10 mg

Rosa, avlange tabletter, med nominell lengde 9,5 mm og filmdrasjering, preget med “OXN” på den ene siden og “20” på den andre siden.

Targiniq 40 mg/20 mg

Gule, avlange tabletter, med nominell lengde 14 mm og filmdrasjering, preget med “OXN” på den ene siden og “40” på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Sterke smerter som kun kan behandles tilfredsstillende med opioide analgetika.

Symptomatisk andrelinjebehandling ved alvorlig til svært alvorlig idiopatisk restless legs-syndrom etter mislykket dopaminerg terapi.

Opioidantagonisten nalokson er tilsatt for å motvirke opioidindusert obstipasjon ved å blokkere oksykodons virkning på opioidreseptorer lokalt i tarmen.

Targiniq er indisert til voksne.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Analgesi

Den analgetiske effekten til Targiniq er ekvivalent med depotformuleringer av oksykodon.

Doseringen tilpasses smerteintensitet og den enkelte pasients følsomhet. Hvis ikke annet er foreskrevet, skal disse tablettene administreres som følger:

Voksne

Vanlig startdose for en pasient som ikke tidligere har fått opioider er 10 mg/5 mg oksykodonhydroklorid/naloksonhydroklorid hver 12. time.

Lavere styrker er tilgjengelig for å lette dosetitrering når opioidbehandling initieres og ved individuell dosejustering.

Pasienter som allerede får opioider kan starte med høyere doser, avhengig av tidligere erfaring med opioider.

Maksimal døgndose av disse tablettene er 160 mg oksykodonhydroklorid og 80 mg naloksonhydroklorid. Maksimal daglig dose beholdes pasienter som tidligere har blitt vedlikeholdt på en stabil daglig dose, og som har fått behov for en økt dose. Spesiell oppmerksomhet bør gis til pasienter med nedsatt nyrefunksjon og pasienter med mild nedsatt leverfunksjon hvis en økt dose vurderes. Hos pasienter som trenger høyere doser bør tillegg av oksykodonhydroklorid depotformulering til samme tidspunkter vurderes, hvor det tas hensyn til maksimal døgndose på 400 mg oksykodonhydroklorid depotformulering. Ved tilleggsdosering med oksykodonhydroklorid kan naloksonhydroklorids gunstige effekt på tarmfunksjonen reduseres.

Etter full seponering av behandlingen med disse tablettene med påfølgende bytte til et annet opioid, kan forverring av tarmfunksjon forventes.

Enkelte pasienter som bruker disse depottablettene etter en fast tidsplan har behov for analgetika med umiddelbar frisetting som akuttmedisin mot gjennombruddssmerter. Targiniq er en depotformulering og derfor ikke tiltenkt behandling av gjennombruddssmerter. Ved behandling av gjennombruddssmerter bør en enkeltdose akuttmedisin tilsvare en sjettedel av den ekvivalente døgndosen av oksykodonhydroklorid. Behov for akuttmedisin mer enn to ganger daglig er vanligvis en indikasjon på at doseringen bør oppjusteres. Slik justering bør foretas hver eller annenhver dag, hver gang med 5 mg/2,5 mg, eller ved behov 2,5 mg/1,25 mg eller 10 mg/5 mg, oksykodonhydroklorid/ naloksonhydroklorid 2 ganger daglig, til en stabil dose nås. Målet er å etablere en pasientspesifikk dosering 2 ganger daglig som kan opprettholde adekvat analgesi, med bruk av så lite akuttmedisin som mulig, så lenge smertebehandling er nødvendig. Litt forhøyet (dosekorrigert) maksimal plasmakonsentrasjon bør tas i betraktning når 2,5 mg/1,25 mg tablettene brukes.

Fastsatt dosering av Targiniq tas to ganger daglig etter en fast tidsplan. Symmetrisk administrasjon (samme dose morgen og kveld) etter en fast tidsplan (hver 12. time) er egnet for de fleste pasienter, men hos enkelte pasienter kan, avhengig av individuell smertesituasjon, asymmetrisk dosering tilpasset smertemønsteret være gunstig. Vanligvis skal laveste effektive analgetiske dose velges.

Ved ikke-malign smertebehandling er døgndoser inntil 40 mg/20 mg oksykodonhydroklorid/naloksonhydroklorid vanligvis tilstrekkelig, men høyere doser kan være nødvendig.

For doser som ikke er mulige/praktiske med Targiniq 5 mg/2,5 mg, Targiniq 10 mg/5 mg, Targiniq 20 mg/10 mg eller Targiniq 40 mg/20 mg, finnes andre styrker av dette legemidlet.

Restless legs-syndrom

Targiniq er indisert til pasienter som har hatt RLS i minst 6 måneder. RLS-symptomer skal forekomme daglig og på dagtid (≥ 4 dager/uke). Targiniq skal brukes etter tidligere mislykket dopaminerg behandling. Mislykket dopaminerg behandling er definert som utilstrekkelige førstegangsrespons, en respons som har blitt utilstrekkelig over tid eller forekomst av forsterkning eller uakseptable bivirkninger til tross for adekvate doser. Tidligere behandling med minst ett dopaminergt legemiddel skal generelt ha pågått i 4 uker. En kortere periode kan være akseptabelt ved uakseptable bivirkninger ved dopaminerg terapi.

Doseringen skal tilpasses den enkelte pasients følsomhet.

Behandling av pasienter med restless legs-syndrom med Targiniq skal foretas under tilsyn av en lege med erfaring med behandling av restless legs-syndrom.

Hvis ikke annet er foreskrevet, skal Targiniq administreres som følger:

Voksne

Vanlig startdose er 5 mg/2,5 mg oksykodonhydroklorid/naloksonhydroklorid hver 12. time.

Titring på ukentlig basis anbefales i tilfelle høyere doser er nødvendig. Den gjennomsnittlige daglige dosen i den pivotale studien var 20 mg/10 mg oksykodonhydroklorid / naloksonhydroklorid. Enkelte pasienter kan ha nytte av høyere daglige doser opp til maksimalt 60 mg/30 mg oksykodon.

Fastsatt dosering av Targiniq tas to ganger daglig etter en fast tidsplan. Symmetrisk administrasjon (samme dose morgen og kveld) etter en fast tidsplan (hver 12. time) er egnet for de fleste pasienter, men hos enkelte pasienter kan, avhengig av individuell situasjon, asymmetrisk dosering tilpasset den enkelte pasient være gunstig. Vanligvis skal laveste effektive dose velges.

For doser som ikke er mulige/praktiske med Targiniq 5 mg/2,5 mg, Targiniq 10 mg/5 mg, Targiniq 20 mg/10 mg eller Targiniq 40 mg/20 mg, finnes andre styrker av dette legemidlet.

Analgesi / Restless legs-syndrom

Eldre pasienter

Som hos yngre voksne bør doseringen tilpasses smerteintensitet eller RLS-symptomer og den enkelte pasients følsomhet.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

En klinisk studie har vist at plasmakonsentrasjonen av oksykodon og nalokson er forhøyet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Naloksonkonsentrasjonen ble påvirket i større grad enn oksykodonkonsentrasjonen (se pkt. 5.2). Klinisk relevans av en relativt høy naloksoneksponering hos pasienter med nedsatt leverfunksjon er hittil ikke kjent. Det bør utvises forsiktighet når disse tablettene gis til pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4). Targiniq er kontraindisert hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

En klinisk studie har vist at plasmakonsentrasjonen av oksykodon og nalokson er forhøyet hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Naloksonkonsentrasjonen ble påvirket i større grad enn oksykodonkonsentrasjonen (se pkt. 5.2). Klinisk relevans av en relativt høy naloksoneksponering hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon er hittil ikke kjent. Det bør utvises forsiktighet når disse tablettene gis til pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Targiniq hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Fastsatt dosering av disse depottablettene tas to ganger daglig etter en fast tidsplan.

Depottablettene kan tas med eller uten mat med tilstrekkelig væske. Disse tablettene skal svelges hele, og ikke deles, tygges eller knuses (se pkt. 4.4).

Behandlingsmål og seponering (Analgesi)

Før oppstart av behandling med Targiniq, skal legen og pasienten bli enige om en behandlingsstrategi, inkludert behandlingsvarighet og behandlingsmål, samt en plan for å avslutte behandlingen, i samsvar med retningslinjene for smertebehandling. Under behandling skal det være hyppig kontakt mellom legen og pasienten for å vurdere behovet for videre behandling, vurdere seponering og å justere dosen om nødvendig. Når en pasient ikke lenger trenger behandling med oksykodon, kan det være tilrådelig å trappe ned dosen gradvis for å forebygge abstinenssymptomer. I fravær av adekvat smertekontroll skal muligheten for hyperalgesi, toleranse og progresjon av underliggende sykdom vurderes (se pkt. 4.4).

Behandlingsvarighet

Oksykodon skal ikke brukes lengre enn absolutt nødvendig.

Restless legs-syndrom

Pasientene bør vurderes klinisk minst hver tredje måned under behandling med Targiniq. Behandling bør kun fortsettes dersom Targiniq anses å være effektivt og fordelene for den enkelte pasient anses å være større enn bivirkninger og mulige skader. Før RLS-behandling fortsettes i mer enn 1 år bør et utvaskingsregime med

gradvis nedtrapping av Targiniq over en periode på ca én uke vurderes for å fastslå om fortsatt behandling med Targiniq er indisert.

Når en pasient ikke lenger har behov for opioidbehandling anbefales seponering av behandlingen ved at dosen nedtrappes over en periode på ca én uke for å redusere risikoen for en abstinensreaksjon (se pkt. 4.4).

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Alvorlig respirasjonsdepresjon med hypoksi og/eller hyperkapni
- Alvorlig kronisk obstruktiv lungesykdom
- Cor pulmonale
- Alvorlig bronkialastma
- Ikke-opioidindusert paralytisk ileus
- Moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon

I tillegg ved Restless legs-syndrom:

- Tidligere opioidmisbruk

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Det bør utvises forsiktighet når disse tablettene gis til pasienter med:

- Alvorlig nedsatt lungefunksjon
- Søvnapné
- Samtidig forskrivning av CNS-depressiva (se under og pkt. 4.5)
- Monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere, se under og pkt. 4.5)
- Toleranse, fysisk avhengighet og abstinenssymptomer (se under)
- Psykologisk avhengighet (misbruk), misbruksprofil og tidligere alkohol- og/eller stoffmisbruk (se under)
- Eldre eller svekkede pasienter
- Hodeskader, intrakranielle lesjoner eller økt intrakranielt trykk, redusert bevissthetsnivå av usikker opprinnelse
- Epileptisk sykdom eller disposisjon for kramper
- Hypotensjon
- Hypertensjon
- Pankreatitt
- Lett nedsatt leverfunksjon
- Nedsatt nyrefunksjon
- Opioidindusert paralytisk ileus
- Myksødem
- Hypotyreose
- Addisons sykdom (binyrebarkinsuffisiens)
- Prostatahypertrofi
- Toksisk psykose
- Alkoholisme
- Delirium tremens
- Galleveissykdommer
- Underliggende hjerte- eller karsykdom

Respirasjonsdepresjon

Hovedrisiko ved opioidoverskudd er respirasjonsdepresjon.

Søvnrelaterte respirasjonsforstyrrelser

Opioider kan forårsake søvnrelaterte respirasjonsforstyrrelser inkludert sentral søvnapné (CSA) og søvnrelatert hypoksemi. Opioidbruk øker risikoen for CSA på en doseavhengig måte. Vurder å redusere den totale opioiddosen hos pasienter med CSA.

Risiko ved samtidig bruk av sedativa, for eksempel benzodiazepiner eller relaterte legemidler:

Samtidig bruk av opioider, inkludert oksykodonhydroklorid, og sedativa, for eksempel benzodiazepiner eller relaterte legemidler, kan medføre sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og dødsfall. På grunn av disse risikofaktorene, skal samtidig foreskrivning av slike sedativa være forbeholdt pasienter der alternative behandlingsformer ikke er tilgjengelig. Hvis det tas en beslutning om å foreskrive Targiniq samtidig med sedativa, skal den laveste effektive dosen brukes, og behandlingen skal være så kortvarig som mulig.

Pasientene skal overvåkes nøye for tegn og symptomer på respirasjonsdepresjon og sedasjon. Med hensyn til dette anbefales det sterkt å informere pasientene og deres omsorgspersoner om å være oppmerksom på disse symptomene (se pkt. 4.5).

MAO-hemmere

Targiniq skal administreres med forsiktighet hos pasienter som bruker MAO-hemmere eller som har tatt MAO-hemmere de siste to ukene.

Forsiktighet tilrådes ved behandling av pasienter med Restless legs-syndrom og søvnapnésyndrom med disse tablettene på grunn av additiv risiko for respirasjonsdepresjon. Det foreligger ingen data om risikoen da pasienter med søvnapnésyndrom ble ekskludert fra de kliniske studiene.

Forsiktighet må også utvises når disse tablettene gis til pasienter med lett nedsatt lever- eller nyrefunksjon. Grundig medisinsk overvåking er spesielt nødvendig for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Diaré kan anses som en mulig bivirkning av nalokson.

Problematiske opioidbruk (misbruk og avhengighet)

Toleranse og fysisk og/eller psykologisk avhengighet kan bli utviklet ved gjentatt administrering av opioider, f.eks. oksykodon.

Gjentatt bruk av Targiniq kan føre til problematisk opioidbruk. En høyere dose og lengre varighet av opioidbehandling kan øke risikoen for å utvikle problematisk opioidbruk. Misbruk eller villet misbruk av Targiniq kan føre til overdose og/eller død. Risikoen for å utvikle problematisk opioidbruk er økt for pasienter med problematisk opioidbruk personlig eller i familien (foreldre eller søsken) (inkludert problematisk alkoholbruk), hos personer som røyker, eller hos pasienter med tidligere psykiske lidelser (f.eks. alvorlig depresjon, angst og personlighetsforstyrrelser).

Før oppstart av behandling med Targiniq og under behandlingen skal man bli enig med pasienten om behandlingsmål og en seponeringsplan (se pkt. 4.2). Før og under behandlingen skal pasienten også få informasjon om risikoene og tegnene på problematisk opioidbruk. Dersom disse tegnene oppstår, skal pasientene rådes til å kontakte legen.

Pasienter bør følges opp hvis de får en legemiddelopsøkende atferd (f.eks. ber om ny resept for tidlig). Dette omfatter gjennomgang ved samtidig bruk av opioider og psykoaktive stoffer (som benzodiazepiner). Det bør vurderes å konsultere en spesialist i avhengighetsmedisin dersom pasienter har tegn og symptomer på problematisk opioidbruk.

Seponering av behandling og abstinenssyndrom

Gjentatt bruk av Targiniq kan føre til fysisk avhengighet og et abstinenssyndrom kan oppstå ved brå seponering av behandling. Hvis behandling ikke lenger er nødvendig, er det anbefalt å redusere døgndosen gradvis for å unngå abstinenssymptomer (se pkt. 4.2).

Targiniq er ikke egnet til behandling av abstinenssymptomer.

Det er begrenset klinisk erfaring med Targiniq ved langtidsbehandling av RLS i mer enn 1 år (se pkt. 4.2).

For ikke å ødelegge depottablettens depotegenskaper, skal depottablettene svelges hele og ikke deles, tygges eller knuses. Deling, tygging eller knusing av depottablettene før inntak medfører raskere frisetting av virkestoffene og absorpsjon av en potensielt dødelig oksykodondose (se pkt. 4.9).

Pasienter som har opplevd søvnighet og/eller en plutselig søvnepisode må avstå fra å kjøre eller bruke maskiner. Videre kan en dosereduksjon eller seponering av behandling vurderes. På grunn av mulige additive effekter, bør forsiktighet tilrådes når pasienter tar andre sedativa i kombinasjon med Targiniq (se pkt. 4.5 og 4.7).

Samtidig bruk av alkohol og Targiniq kan øke bivirkningene til Targiniq. Samtidig bruk bør unngås.

Targiniq er ikke anbefalt til barn under 18 år på grunn av manglende data vedrørende sikkerhet og effekt.

Det foreligger ingen klinisk erfaring hos pasienter med kreft relatert til peritoneal karsinomatose eller med subokklusivt syndrom ved fremskredne stadier av gastrointestinal kreft og bekkenkreft. Bruk av disse tablettene i denne populasjonen er derfor ikke anbefalt.

Disse tablettene anbefales ikke til preoperativ bruk eller de første 12-24 timer postoperativt. Avhengig av kirurgitype og -omfang, valgt anestesi prosedyre, annen samtidig medisiner og pasientens individuelle tilstand, er nøyaktig tid for oppstart av postoperativ behandling med disse tablettene avhengig av en grundig nytte/risiko-vurdering for den enkelte pasient.

Ethvert misbruk av disse tablettene hos stoffmisbrukere frarådes på det sterkeste.

Ved parenteralt, intranasalt eller oralt misbruk hos individer som er avhengige av opioidagonister, som heroin, morfin eller metadon, forventes disse tablettene å gi uttalte abstinenssymptomer - på grunn av naloksens egenskaper som opioidreseptorantagonist - eller å forsterke underliggende abstinenssymptomer (se pkt. 4.9).

Opioider som oksykodon kan påvirke hypotalamus-hypofyse-binyre- eller -gonadeaksene. Blant de observerte endringene er økning i serumprolaktin og reduksjon i plasmakortisol og plasmatestosteron. Kliniske symptomer kan oppstå som følge av disse hormonforandringene.

Hos pasienter som står på langtids opioidbehandling kan overgang til Targiniq innledningsvis utløse abstinenssymptomer eller diaré.

Hyperalgesi som ikke vil respondere på ytterligere doseøkning av oksykodon, kan oppstå, spesielt ved høye doser. En dosereduksjon av oksykodon eller bytte av opioid kan være nødvendig.

Sykdommer i lever og galleveier

Oksykodon kan forårsake en økning i intrabiliært trykk og spasmer som et resultat av legemidlets effekt på Oddis sfinkter. Pasienter med sykdommer i lever og galleveier bør derfor overvåkes for symptomforverring ved administrering av oksykodon.

Bruk av Targiniq kan gi positive resultater i dopingkontroller.

Bruk av Targiniq som dopingmiddel kan medføre helsefare.

Dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon bør ikke ta Targiniq.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig bruk av opioider og sedativa, for eksempel benzodiazepiner eller relaterte legemidler, øker risikoen for sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og dødsfall på grunn av en additiv CNS-depressiv effekt. Dosen og varigheten av samtidig bruk bør begrenses (se pkt. 4.4)

Legemidler som hemmer CNS inkluderer, men er ikke begrenset til, andre opioider, gabapentinoider slik som pregabalin, anxiolytika, hypnotika og sedativa (inkludert benzodiazepiner), antidepressiva, antipsykotika, antihistaminer og antiemetika.

Targiniq skal administreres med forsiktighet hos pasienter som bruker MAO-hemmere eller som har tatt MAO-hemmere de siste to ukene.

Samtidig bruk av oksykodon og serotonerge legemidler, som en selektiv serotoninreopptakshemmer (SSRI) eller en serotonin- og noradrenalinreopptakshemmer (SNRI), kan forårsake serotonintoksisitet. Symptomene på serotonintoksisitet kan inkludere endringer i mental status (f.eks. agitasjon, hallusinasjoner, koma), autonome forstyrrelser (f.eks. takykardi, ustabilt blodtrykk, hypertermi), nevromuskulære avvik (f.eks. hyperrefleksi, koordinasjonsproblemer, stivhet) og/eller gastrointestinale symptomer (f.eks. kvalme, oppkast, diaré). Oksykodon skal brukes med forsiktighet hos pasienter som bruker disse legemidlene. Hos enkelte pasienter kan det være behov for dosereduksjon.

Alkohol kan øke de farmakodynamiske effektene til Targiniq; samtidig bruk bør unngås.

Klinisk relevante endringer i INR (International Normalized Ratio) eller Quick-verdi i begge retninger er sett hos individer som samtidig har fått oksykodon og kumarin-antikoagulantia.

Oksykodon metaboliseres hovedsakelig via CYP3A4 og delvis via CYP2D6 (se pkt. 5.2). Aktiviteten til disse metabolismeveiene kan hemmes eller induseres av forskjellige legemidler og kostelementer som inntas samtidig. Det kan derfor være nødvendig å justere Targiniqdosen.

CYP3A4-hemmere, som makrolidantibiotika (f.eks. klaritromycin, erytromycin, telitromycin), antimykotika av azoltypen (f.eks. ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol), proteasehemmere (f.eks. ritonavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir), cimetidin og grapefruktjuice kan gi redusert clearance av oksykodon og medføre økt plasmakonsentrasjon av oksykodon. Reduksjon av dosen av disse tablettene og påfølgende retitrering kan være nødvendig.

CYP3A4-induserende midler, som rifampicin, karbamazepin, fenytoin og johannesurt, kan indusere oksykodons metabolisme og gi økt clearance av legemidlet, noe som medfører redusert plasmakonsentrasjon av oksykodon. Forsiktighet anbefales og ytterligere titrering kan være nødvendig for å oppnå adekvat nivå av symptomkontroll.

Teoretisk sett kan legemidler som kan hemme CYP2D6-aktivitet, som paroksetin, fluoksetin og kinidin, gi redusert clearance av oksykodon og medføre økt plasmakonsentrasjon av oksykodon. Samtidig bruk av

CYP2D6-hemmere hadde en ikke signifikant effekt på eliminasjonen av oksykodon og påvirket heller ikke oksykodons farmakodynamiske effekter.

Metabolismestudier *in vitro* indikerer at det ikke bør forventes klinisk relevante interaksjoner mellom oksykodon og nalokson. Sannsynligheten for klinisk relevante interaksjoner mellom paracetamol, acetylsalisylsyre eller naltrekson og kombinasjonen av oksykodon og nalokson i terapeutiske konsentrasjoner er minimal.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke data på bruk av Targiniq hos gravide kvinner eller under fødsel. Begrensede data på bruk av oksykodon under graviditet hos mennesker ga ingen holdepunkter for en økt risiko for medfødte misdannelser. For nalokson foreligger det ikke tilstrekkelige kliniske data på bruk under graviditet. Systemisk eksponering for nalokson hos kvinner etter bruk av disse tablettene er imidlertid relativt lav (se pkt. 5.2). Både oksykodon og nalokson passerer placenta. Ingen dyrestudier er blitt utført med oksykodon og nalokson i kombinasjon (se pkt. 5.3). Dyrestudier med oksykodon eller nalokson gitt som eneste legemiddel har ikke vist teratogene eller embryotoksiske effekter.

Langtidsbruk av oksykodon under graviditet kan gi abstinenssymptomer hos nyfødte. Gitt under fødsel kan oksykodon utløse respirasjonsdepresjon hos nyfødte.

Disse tablettene skal kun brukes under graviditet hvis nytten oppveier mulig risiko for ufødte barn eller nyfødte.

Amming

Oksykodon går over i morsmelk. Det er målt et forhold mellom konsentrasjonen i melk og plasma på 3,4:1, og oksykodoneffekter hos barn som ammes er derfor mulig. Det er ukjent om nalokson også går over i morsmelk. Etter inntak av disse tablettene er imidlertid det systemiske naloksonnivået svært lavt (se pkt. 5.2).

Risiko for barn som ammes kan ikke utelukkes, spesielt etter at den ammende moren har inntatt flere doser av disse tablettene. Amming bør avbrytes under behandling med Targiniq.

Fertilitet

Det er ingen tilgjengelige humane data på effekten av oksykodon og nalokson på fertilitet. Hos rotter var det ingen effekt på parring eller fertilitet av behandling med Targiniq (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Targiniq har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Dette er spesielt sannsynlig ved behandlingsstart, etter doseøkning eller bytte av legemiddel og dersom disse tablettene kombineres med andre CNS-hemmende legemidler. Pasienter stabilisert på en spesifikk dosering vil ikke nødvendigvis rammes. Pasienter bør derfor spørre legen om kjøring eller bruk av maskiner kan tilrådes.

Pasienter som behandles med Targiniq og opplever søvnighet og/eller plutselige søvnepisoder må informeres om å avstå fra å kjøre eller delta i aktiviteter der svekket oppmerksomhet kan utsette dem selv eller andre for risiko for alvorlig skade eller død (f.eks. bruk av maskiner), inntil slike tilbakevendende episoder og søvnighet har opphørt (se også pkt. 4.4 og 4.5).

4.8 Bivirkninger

Følgende frekvenser er utgangspunkt for vurdering av bivirkninger:

Svært vanlige ($\geq 1/10$)

Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)

Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)

Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)

Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Bivirkninger ved behandling av smerter

Forstyrrelser i immunsystemet

Mindre Overfølsomhet

vanlige:

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Vanlige: Redusert appetitt, inkludert tap av appetitt

Psykiatriske lidelser

Vanlige: Insomni

Mindre Rastløshet, unormal tankevirksomhet, angst, forvirringstilstand, depresjon, redusert

vanlige: libido, nervøsitet

Sjeldne Legemiddelavhengighet (se pkt. 4.4)

Ikke kjent: Eufori, hallusinasjoner, mareritt, aggresjon

Nevrologiske sykdommer

Vanlige: Svimmelhet, hodepine, somnolens

Mindre Krampeanfall (spesielt hos personer med epileptisk sykdom eller disposisjon for

vanlige: kramper), oppmerksomhetsforstyrrelser, dysgeusi, taleforstyrrelser, synkope, tremor, letargi

Ikke kjent: Parestesi, sedasjon

Øyesykdommer

Mindre Synssvekkelse

vanlige:

Sykdommer i øre og labyrint

Vanlige: Vertigo

Hjertesykdommer

Mindre Angina pectoris (spesielt hos pasienter med koronarsykdom i anamnesen), palpitasjoner

vanlige:

Sjeldne: Takykardi

Karsykdommer

Vanlige: Høyt blodtrykk

Mindre Redusert blodtrykk, økt blodtrykk

vanlige:

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Mindre Dyspné, rhinoré, hoste

vanlige:

Sjeldne: Gjesping

Ikke kjent: Respirasjonsdepresjon, sentralt søvnapné syndrom

Gastrointestinale sykdommer

Vanlige: Abdominalsmerte, forstoppelse, diaré, munntørhet, dyspepsi, oppkast, kvalme, flatulens

Mindre Abdominal distensjon

vanlige:

Sjeldne: Tannlidelse

Ikke kjent: Raping

Sykdommer i lever og galleveier

Mindre Økte leverenzym, galleveiskolikk

vanlige:

Hud- og underhudssykdommer

Vanlige: Kløe, hudreaksjoner, hyperhidrose

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Mindre Muskelkramper, muskelrykninger, myalgi

vanlige:

Sykdommer i nyre og urinveier

Mindre Akutt vannlatingsbehov

vanlige:

Ikke kjent: Urinretensjon

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

Ikke kjent: Erekttil dysfunksjon

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Vanlige: Asteni, fatigue

Mindre Sponeringsyndrom, brystmerter, frysninger, malaise, smerter, perifert ødem, tørste

vanlige:

Undersøkelser

Mindre Vekttap

vanlige:

Sjeldne: Vektøkning

Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer

Mindre Ulykkesskader

vanlige:

For virkestoffet oksykodonhydroklorid er i tillegg følgende bivirkninger kjent:

Som følge av sine farmakologiske egenskaper kan oksykodonhydroklorid gi respirasjonsdepresjon, miose, bronkialspasmer og spasmer i glatt muskulatur, samt undertrykke hosterefleks.

Infeksiøse og parasittære sykdommer

Sjeldne: Herpes simplex

Forstyrrelser i immunsystemet

Ikke kjent: Anafylaktisk reaksjon

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Mindre Dehydrering

vanlige:

Sjeldne: Økt appetitt

Psykiatriske lidelser

Vanlige: Humørforandring og personlighetsforandring, nedsatt aktivitet, psykomotorisk hyperaktivitet

Mindre Agitasjon, persepsjonsforstyrrelser (f.eks. derealisasjon)

vanlige:

Nevrologiske sykdommer

Mindre Svekket konsentrasjonsevne, migrene, hypertoni, ufrivillig muskelkontraksjon, hypestesi,

vanlige: koordinasjonsforstyrrelser

Ikke kjent: Hyperalgesi

Sykdommer i øre og labyrint

Mindre Redusert hørsel

vanlige:

Karsykdommer

Mindre Vasodilatasjon

vanlige:

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Mindre Dysfoni

vanlige:

Gastrointestinale sykdommer

Vanlige: Hikke

Mindre Dysfagi, ileus, sår i munnen, stomatitt

vanlige:

Sjeldne: Melena, gingival blødning

Ikke kjent: Karies

Sykdommer i lever og galleveier

Ikke kjent: Kolestase

Dysfunksjon i Oddis sfinkter

Hud- og underhudssykdommer

Mindre Tørr hud

vanlige:

Sjeldne: Urtikaria

Sykdommer i nyre og urinveier

Vanlige: Dysuri

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

Mindre Hypogonadisme

vanlige:

Ikke kjent: Amenoré

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Mindre Ødem, legemiddeltoleranse

vanlige:

Ikke kjent: Neonatalt legemiddelseponeringssyndrom

Bivirkninger ved behandling av Restless legs-syndrom

Listen nedenfor viser bivirkninger sett med Targiniq i en 12-ukers, randomisert, placebokontrollert, klinisk studie med totalt 150 pasienter som fikk Targiniq med døgndoser mellom 10 mg/5 mg og 80 mg/40 mg oksykodonhydroklorid/naloksonhydroklorid og 154 pasienter som fikk placebo. Bivirkninger forbundet med disse tablettene i smertestudiene, som ikke ble observert i RLS-studiene, er lagt til med frekvensen ikke kjent.

Forstyrrelser i immunsystemet

Ikke kjent: Overfølsomhet

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Vanlige: Redusert appetitt, inkludert tap av appetitt

Psykiatriske lidelser

Vanlige: Insomni, depresjon

Mindre Redusert libido, søvnanfall

vanlige:

Ikke kjent: Unormal tankevirksomhet, angst, forvirringstilstand, nervøsitet, rastløshet, eufori, hallusinasjoner, mareritt, legemiddelavhengighet, aggresjon

Nevrologiske sykdommer

Svært Hodepine, somnolens

vanlige:

Vanlige: Svimmelhet, oppmerksomhetsforstyrrelser, tremor, parestesi

Mindre Dysgeusi

vanlige:

Ikke kjent: Krampeanfall (spesielt hos personer med epileptisk sykdom eller disposisjon for kramper), sedasjon, taleforstyrrelser, synkope, letargi

Øyesykdommer

Vanlige: Synssvekkelse

Sykdommer i øre og labyrint

Vanlige: Vertigo

Hjertesykdommer

Ikke kjent: Angina pectoris (spesielt hos pasienter med koronarsykdom i anamnesen), palpitasjoner, takykardi

Karsykdommer

Vanlige: Hetetokter, redusert blodtrykk, økt blodtrykk

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Mindre Dyspné

vanlige:

Ikke kjent: Hoste, rhinoré, respirasjonsdepresjon, gjesping

Gastrointestinale sykdommer

Svært Forstoppelse, kvalme

vanlige:

Vanlige: Abdominalsmerte, munntørrehet, oppkast

Mindre Flatulens

vanlige:

Ikke kjent: Abdominal distensjon, diaré, dyspepsi, raping, tannsykdom

Sykdommer i lever og galleveier

Vanlige: Økte leverenzymmer (økt ALAT, økt γ -GT)

Ikke kjent: Galleveiskolikk

Hud- og underhudssykdommer

Svært Hyperhidrose

vanlige:

Vanlige: Kløe, hudreaksjoner

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Ikke kjent: Muskelkramper, muskelrykninger, myalgi

Sykdommer i nyre og urinveier

Ikke kjent: Akutt vannlatingsbehov, urinretensjon

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

Mindre Erekttil dysfunksjon

vanlige:

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Svært Fatigue

vanlige:

Vanlige: Brystmerter, frysninger, tørste, smerter

Mindre Sponeringssyndrom, perifert ødem

vanlige:

Ikke kjent: Malaise, asteni

Undersøkelser

Ikke kjent: Vekttap, vektøkning

Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer

Mindre Ulykkesskader

vanlige:

Legemiddelavhengighet

Gjentatt bruk av Targiniq kan føre til legemiddelavhengighet, også ved terapeutiske doser. Risikoen for legemiddelavhengighet kan variere avhengig av pasientens individuelle risikofaktorer, dosering og opioidbehandlingens varighet (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer på forgiftning

Avhengig av pasientens anamnese kan overdosering med Targiniq manifesteres ved symptomer som er utløst enten av oksykodon (opioidreseptoragonist) eller nalokson (opioidreseptorantagonist).

Symptomer på overdosering med oksykodon omfatter miose, respirasjonsdepresjon, søvnighet som utvikles til apati, hypotoni, bradykardi og hypotensjon. Koma, ikke-kardiogent lungeødem og sirkulasjonssvikt kan oppstå i alvorligere tilfeller og kan medføre et fatalt utfall.

Toksisk leukoencefalopati har vært observert ved overdose av oksykodon.

Symptomer på overdosering med nalokson alene er lite sannsynlig.

Behandling av forgiftning

Abstinenssymptomer som følge av overdosering med nalokson bør behandles symptomatisk under tett overvåking.

Kliniske symptomer som indikerer overdosering med oksykodon kan behandles ved administrasjon av opioidantagonister (f.eks. naloksonhydroklorid 0,4-2 mg intravenøst). Administrasjon bør gjentas med 2-3 minutters mellomrom, etter klinisk behov. Det er også mulig å gi en infusjon med 2 mg naloksonhydroklorid i 500 ml 0,9 % natriumklorid eller 5 % dekstrose (0,004 mg/ml nalokson). Infusjonen bør skje i en hastighet tilpasset tidligere bolusdoser og pasientens respons.

Ventrikkeltømming kan vurderes.

Støttetiltak (kunstig åndedrett, oksygen, karkontraherende midler og væskeinfusjoner) bør om nødvendig brukes for å behandle sirkulatorisk sjokk etter overdosering. Hjerterestans eller arytmier kan kreve hjertemassasje eller defibrillering. Kunstig åndedrett bør gis ved behov. Væske- og elektrolyttbalanse bør opprettholdes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Analgetika; Opioider; Opiumsalkaloider; ATC-kode: N02AA55.

Virkningsmekanisme

Oksykodon og nalokson har affinitet til opioide kappa-, my- og deltareseptorer i hjerne, ryggmarg og perifere organer (f.eks. tarm). Oksykodon virker som opioidreseptoragonist ved disse reseptorene og bindes til endogene opioidreseptorer i CNS. Nalokson derimot, er en ren antagonist som virker på alle typer opioidreseptorer.

Farmakodynamiske effekter

Grunnet uttalt "first pass"-metabolisme er naloksens biotilgjengelighet etter oral administrasjon <3 %, så en klinisk relevant systemisk effekt er lite sannsynlig. Som følge av at nalokson utøver lokal kompetitiv antagonisme av den opioidreseptormedierte oksykodoneffekten i tarm, reduserer nalokson tarmfunksjonsforstyrrelsene som er karakteristiske ved opioidbehandling.

Klinisk effekt og sikkerhet

For effekter av opioider på endokrinsystemet, se pkt. 4.4.

Prekliniske studier har vist ulike effekter av naturlige opioider på immunsystemets komponenter. Klinisk signifikans av disse funnene er ukjent. Det er ukjent om oksykodon, et semisyntetisk opioid, har tilsvarende effekter på immunsystemet som naturlige opioider.

Analgesi

I en 12 ukers dobbelblindet parallellgruppestudie med 322 pasienter med opioidindusert forstoppelse, hadde pasienter som ble behandlet med oksykodonhydroklorid-naloksonhydroklorid gjennomsnittlig én ekstra spontan (uten laksantia) og fullstendig avføring den siste behandlingsuken, sammenlignet med pasienter som fortsatte å bruke tilsvarende doser av oksykodonhydroklorid depottabletter ($p < 0,0001$). Bruk av laksantia de første fire ukene var signifikant lavere i gruppen som fikk oksykodon-nalokson sammenlignet med gruppen som fikk oksykodon monoterapi (henholdsvis 31 % mot 55 %, $p < 0,0001$). Tilsvarende resultater ble vist i en studie med 265 pasienter med smerter som ikke skyldtes kreft, hvor det ble sammenlignet døgndoser av oksykodonhydroklorid/naloksonhydroklorid på 60 mg/30 mg opp til 80 mg/40 mg med oksykodonhydroklorid monoterapi i samme doseområde.

Restless legs-syndrom

I en 12-ukers dobbeltblindet effektstudie ble 150 pasienter med alvorlig til svært alvorlig idiopatisk Restless legs-syndrom ved randomisering behandlet med oksykodonhydroklorid/naloksonhydroklorid. Alvorlig syndrom defineres som IRLS-skår mellom 21 og 30, og svært alvorlig som skår mellom 31 og 40. Pasientene viste klinisk relevant og statistisk signifikant bedring i gjennomsnittlig IRLS-skår sammenlignet med placebo i hele behandlingsperioden, med en reduksjon i gjennomsnittlig IRLS-skår på 5,9 poeng sammenlignet med placebo i uke 12 (forutsatt en effekt hos pasienter som avbrøt studien tilsvarende den hos de som fullførte på placebo, som representerer en svært konservativ tilnærming). Begynnende effekt ble påvist så tidlig som i første behandlingsuke. Tilsvarende resultater ble vist for bedring i alvorlighetsgrad av RLS-symptomer (målt med RLS-6 rangeringsskala), livskvalitet målt med et QoL-RLS spørreskjema og søvnkvalitet (målt med MOS søvnskala) samt andel med bedring av IRLS-skår. Ingen pasienter hadde bekreftede tilfeller av forsterkning i løpet av studien.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Oksykodonhydroklorid

Absorpsjon

Oksykodon har en høy absolutt biotilgjengelighet på inntil 87 % etter oral administrasjon.

Distribusjon

Etter absorpsjon distribueres oksykodon til hele kroppen. Omtrent 45 % er bundet til plasmaproteiner. Oksykodon passerer placenta og kan påvises i morsmelk.

Biotransformasjon

Oksykodon metaboliseres i tarm og lever til noroksykodon og oksymorfon og til ulike glukuronidkonjugater. Noroksykodon, oksymorfon og noroksymorfon dannes via cytokrom P450-systemet. Kinidin reduserer dannelse av oksymorfon hos mennesker uten betydelig påvirkning av oksykodons farmakodynamikk. Metabolittenes bidrar ubetydelig til samlet farmakodynamisk effekt.

Eliminasjon

Oksykodon og metabolittene utskilles i urin og fæces.

Naloksonhydroklorid

Absorpsjon

Etter oral administrasjon har nalokson svært lav systemisk tilgjengelighet på < 3 %.

Distribusjon

Nalokson passerer placenta. Det er ukjent om nalokson også går over i morsmelk.

Biotransformasjon og eliminasjon

Etter parenteral administrasjon er plasmahalveringstiden ca én time. Virketiden avhenger av dose og administrasjonsvei. Intramuskulær injeksjon gir mer langvarig effekt enn intravenøse doser. Nalokson metaboliseres i lever og utskilles i urin. Hovedmetabolittene er naloksonglukuronid, 6 β -naloksol og dets glukuronid.

Oksykodonhydroklorid/naloksonhydroklorid i kombinasjon (Targiniq)

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

De farmakokinetiske egenskapene til oksykodon fra Targiniq er ekvivalente med egenskapene fra oksykodonhydroklorid depottabletter gitt sammen med naloksonhydroklorid depottabletter.

Byttbarhet mellom alle dosestyrker av Targiniq er demonstrert.

Etter oral administrasjon av maksimaldose av Targiniq hos friske forsøkspersoner er plasmakonsentrasjonen av nalokson så lav at det ikke er mulig å gjennomføre en farmakokinetikkanalyse. For å gjennomføre en farmakokinetikkanalyse brukes nalokson-3-glukuronid som surrogatmarkør, da dets plasmakonsentrasjon er høy nok til å måles.

Etter inntak av fettrik frokost øker biotilgjengelighet og maksimal plasmakonsentrasjon ($C_{\max}$) av oksykodon i gjennomsnitt med henholdsvis 16 % og 30 % sammenlignet med administrasjon i fastende tilstand. Dette ble ikke ansett som klinisk relevant, så Targiniq kan tas med eller uten mat (se pkt. 4.2).

Legemiddelmetabolismestudier *in vitro* tyder på at klinisk relevante interaksjoner med Targiniq er lite sannsynlig.

Eldre pasienter

Oksykodon:

Oksykodons AUC_t var i gjennomsnitt økt til 118 % (90 % KI: 103, 135) hos eldre sammenlignet med yngre, frivillige forsøkspersoner. Oksykodons $C_{\max}$ var i gjennomsnitt økt til 114 % (90 % KI: 102, 127).

Oksykodons $C_{\min}$ var i gjennomsnitt økt til 128 % (90 % KI: 107, 152).

Nalokson:

Naloksens AUC_t var i gjennomsnitt økt til 182 % (90 % KI: 123, 270) hos eldre sammenlignet med yngre, frivillige forsøkspersoner. Naloksens $C_{\max}$ var i gjennomsnitt økt til 173 % (90 % KI: 107, 280). Naloksens $C_{\min}$ var i gjennomsnitt økt til 317 % (90 % KI: 142, 708).

Nalokson-3-glukuronid:

Nalokson-3-glukuronids AUC_t var i gjennomsnitt økt til 128 % (90 % KI: 113, 147) hos eldre sammenlignet med yngre, frivillige forsøkspersoner. Nalokson-3-glukuronids $C_{\max}$ var i gjennomsnitt økt til 127 % (90 % KI: 112, 144). Nalokson-3-glukuronids $C_{\min}$ var i gjennomsnitt økt til 125 % (90 % KI: 105, 148).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Oksykodon:

Oksykodons AUC_{INF} var i gjennomsnitt økt til 143 % (90 % KI: 111, 184), 319 % (90 % KI: 248, 411) og 310 % (90 % KI: 241, 398) hos individer med henholdsvis lett, moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon, sammenlignet med friske forsøkspersoner. Oksykodons $C_{\max}$ var i gjennomsnitt økt til 120 % (90 % KI: 99, 144), 201 % (90 % KI: 166, 242) og 191 % (90 % KI: 158, 231) hos individer med henholdsvis lett, moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon, sammenlignet med friske forsøkspersoner. Oksykodons $t_{1/2Z}$ var i

gjennomsnitt økt til 108 % (90 % KI: 70, 146), 176 % (90 % KI: 138, 215) og 183 % (90 % KI: 145, 221) hos individer med henholdsvis lett, moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon, sammenlignet med friske forsøkspersoner.

Nalokson:

Naloksons AUC_t var i gjennomsnitt økt til 411 % (90 % KI: 152, 1112), 11518 % (90 % KI: 4259, 31149) og 10666 % (90 % KI: 3944, 28847) hos individer med henholdsvis lett, moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon, sammenlignet med friske forsøkspersoner. Naloksons C_{max} var i gjennomsnitt økt til 193 % (90 % KI: 115, 324), 5292 % (90 % KI: 3148, 8896) og 5252 % (90 % KI: 3124, 8830) hos individer med henholdsvis lett, moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon, sammenlignet med friske forsøkspersoner. Da det ikke foreligger tilstrekkelige data er $t_{1/2Z}$ og tilsvarende AUC_{INF} for nalokson ikke beregnet. Sammenligninger av biotilgjengelighet for nalokson er derfor basert på AUC_t -verdier.

Nalokson-3-glukuronid:

Nalokson-3-glukuronids AUC_{INF} var i gjennomsnitt økt til 157 % (90 % KI: 89, 279), 128 % (90 % KI: 72, 227) og 125 % (90 % KI: 71, 222) hos individer med henholdsvis lett, moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon, sammenlignet med friske forsøkspersoner. Nalokson-3-glukuronids C_{max} var i gjennomsnitt økt til 141 % (90 % KI: 100, 197), 118 % (90 % KI: 84, 166) og redusert til 98 % (90 % KI: 70, 137) hos individer med henholdsvis lett, moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon, sammenlignet med friske forsøkspersoner. Nalokson-3-glukuronids $t_{1/2Z}$ var i gjennomsnitt økt til 117 % (90 % KI: 72, 161), redusert til 77 % (90 % KI: 32, 121) og redusert til 94 % (90 % KI: 49, 139) hos individer med henholdsvis lett, moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon, sammenlignet med friske forsøkspersoner.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Oksykodon:

Oksykodons AUC_{INF} var i gjennomsnitt økt til 153 % (90 % KI: 130, 182), 166 % (90 % KI: 140, 196) og 224 % (90 % KI: 190, 266) hos individer med henholdsvis lett, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon, sammenlignet med friske forsøkspersoner. Oksykodons C_{max} var i gjennomsnitt økt til 110 % (90 % KI: 94, 129), 135 % (90 % KI: 115, 159) og 167 % (90 % KI: 142, 196) hos individer med henholdsvis lett, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon, sammenlignet med friske forsøkspersoner. Oksykodons $t_{1/2Z}$ var i gjennomsnitt økt til 149 %, 123 % og 142 % hos individer med henholdsvis lett, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon, sammenlignet med friske forsøkspersoner.

Nalokson:

Naloksons AUC_t var i gjennomsnitt økt til 2850 % (90 % KI: 369, 22042), 3910 % (90 % KI: 506, 30243) og 7612 % (90 % KI: 984, 58871) hos individer med henholdsvis lett, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon, sammenlignet med friske forsøkspersoner. Naloksons C_{max} var i gjennomsnitt økt til 1076 % (90 % KI: 154, 7502), 858 % (90 % KI: 123, 5981) og 1675 % (90 % KI: 240, 11676) hos individer med henholdsvis lett, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon, sammenlignet med friske forsøkspersoner. Da det ikke foreligger tilstrekkelige data er $t_{1/2Z}$ og tilsvarende AUC_{INF} for nalokson ikke beregnet. Sammenligninger av biotilgjengelighet for nalokson er derfor basert på AUC_t -verdier. Forholdstall kan ha blitt påvirket av manglende mulighet til å karakterisere naloksons plasmaprofil fullt ut hos friske forsøkspersoner.

Nalokson-3-glukuronid:

Nalokson-3-glukuronids AUC_{INF} var i gjennomsnitt økt til 220 % (90 % KI: 148, 327), 370 % (90 % KI: 249, 550) og 525 % (90 % KI: 354, 781) hos individer med henholdsvis lett, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon, sammenlignet med friske forsøkspersoner. Nalokson-3-glukuronids C_{max} var i gjennomsnitt økt til 148 % (90 % KI: 110, 197), 202 % (90 % KI: 151, 271) og 239 % (90 % KI: 179, 320) hos individer med henholdsvis lett, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon, sammenlignet med friske forsøkspersoner. For nalokson-3-glukuronids $t_{1/2Z}$ var det i gjennomsnitt ingen signifikant forskjell mellom individer med nedsatt nyrefunksjon og friske forsøkspersoner.

Misbruk

For å unngå å ødelegge tablettenes depotegenskaper, skal Targiniq ikke deles, knuses eller tygges, da dette medfører rask frisetting av virkestoffene. I tillegg har nalokson langsommere eliminasjonshastighet når det administreres intranasalt. Begge egenskaper medfører at misbruk av Targiniq ikke vil ha tilsiktet effekt. Hos oksykodonavhengige rotter førte intravenøs administrasjon av oksykodonhydroklorid/naloksonhydroklorid i forholdet 2:1 til abstinenssymptomer.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det foreligger ingen data fra studier av reproduksjonstoksisitet av kombinasjonen oksykodon og nalokson.

Studier med enkeltkomponentene viste at oksykodon ikke påvirket fertilitet eller tidlig embryoutvikling hos hann- og hunnrotter ved doser inntil 8 mg/kg/døgn og ikke induserte misdannelser hos rotter ved doser inntil 8 mg/kg/døgn eller hos kaniner ved doser inntil 125 mg/kg/døgn. Hos kaniner ble det imidlertid observert en doserelatert økning i utviklingsavvik (økt forekomst av 27 presakrale ryggvirvler, ekstra ribbenpar) når individuelle fostre ble brukt ved statistisk analyse. Når disse parametrene ble statistisk vurdert med hensyn til kull, var kun forekomst av 27 presakrale ryggvirvler økt og kun i gruppen med 125 mg/kg, et dosenivå som ga alvorlige farmakotoksiske effekter hos drektige dyr. I en studie av pre- og postnatal utvikling hos rotter var kroppsvekt hos F1 lavere ved 6 mg/kg/døgn sammenlignet med kroppsvekt i kontrollgruppen ved doser som reduserte mordyrets vekt og fødeinntak (NOAEL 2 mg/kg kroppsvekt). Det var verken effekter på fysiske, refleksologiske eller sensoriske utviklingsparametre eller på atferds- eller reproduksjonsindikatorer. Standardstudier av reproduksjonstoksisitet viste at en høy oral naloksondose ikke var teratogen og/eller embryo/fostertoksiske, og ikke påvirket perinatal/postnatal utvikling. I svært høye doser (800 mg/kg/døgn) ga nalokson økt ungedød i umiddelbar post-partumperiode ved doser som ga signifikant toksisitet hos mordyret (f.eks. vekttap, kramper). Hos overlevende unger ble det imidlertid ikke observert effekter på utvikling eller atferd.

Langtidsstudier av karsinogenitet med oksykodon/nalokson i kombinasjon er ikke utført. Karsinogenitet ble undersøkt i en 2-årig oral sonde-studie på Sprague-Dawley-rotter. Oksykodon økte ikke forekomsten av tumorer hos hann- eller hunnrotter ved doser opptil 6 mg/kg/dag. Dosene var begrenset av de opioidrelaterte farmakologiske effektene av oksykodon. For nalokson er det utført en 24-måneders oral studie av karsinogenitet hos rotter med doser opptil 100 mg/kg/døgn. Det er også utført en 6-måneders karsinogenitetsstudie på TgrasH2-mus ved doser opptil 200 mg/kg/dag. Resultatene fra de to studiene indikerer at nalokson ikke var karsinogen ved disse betingelser.

Oksykodon og nalokson alene viser klastogent potensiale *in vitro*. Det er imidlertid ikke sett tilsvarende effekter *in vivo*, selv ved toksiske doser. Resultatene indikerer at man med god sikkerhet kan utelukke mutagen risiko for mennesker ved terapeutiske konsentrasjoner av Targiniq.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Targiniq 5 mg/2,5 mg

Tablettkjerne:

Etylcellulose

Stearylalkohol

Laktosemonohydrat

Talkum

Magnesiumstearat

Hydroksypropylcellulose

Tablettedrasjering:

Polyvinylalkohol, delvis hydrolysert

Titandioksid (E171)
Makrogol 3350
Talkum
Briljantblå FCF (E133)

Targiniq 10 mg/5 mg

Tablettkjerne:
Etylcellulose
Stearylalkohol
Laktosemonohydrat
Talkum
Magnesiumstearat
Povidon K30

Tablettdrasjering:
Polyvinylalkohol, delvis hydrolysert
Titandioksid (E171)
Makrogol 3350
Talkum

Targiniq 20 mg/10 mg

Tablettkjerne:
Etylcellulose
Stearylalkohol
Laktosemonohydrat
Talkum
Magnesiumstearat
Povidon K30

Tablettdrasjering:
Polyvinylalkohol, delvis hydrolysert
Titandioksid (E171)
Makrogol 3350
Talkum
Jernoksid, rødt (E172)

Targiniq 40 mg/20 mg

Tablettkjerne:
Etylcellulose
Stearylalkohol
Laktosemonohydrat
Talkum
Magnesiumstearat
Povidon K30

Tablettdrasjering:
Polyvinylalkohol, delvis hydrolysert
Titandioksid (E171)
Makrogol 3350
Talkum
Jernoksid, gult (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Blistere: 3 år

Bokser: 2 år. Holdbarhet etter anbrudd: 6 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

5 mg/2,5 mg: Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakninger av PVC/aluminiumfolie.

Pakningsstørrelser: 10, 14, 20, 28, 30 ,50 ,56, 60, 98 eller 100 tabletter

Sykehuspakning: 100 (10 x 10) tabletter

HDPE-bokser med barnesikret PP-lukking.

Pakningsstørrelse: 100 tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser eller beholdertyper vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Mundipharma AS

Lysaker torg 5

N-1366 Lysaker

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

5 mg/2,5 mg: 08-5981

10 mg/5 mg: 08-6097

20 mg/10 mg: 08-6098

40 mg/20 mg: 08-5980

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 15-07-2009

Dato for siste fornyelse: 20-02-2014

10. OPPDATERINGSDATO

13.10.2023