

1. LEGEMIDLETS NAVN

Targiniq 15 mg/7,5 mg depottabletter
Targiniq 30 mg/15 mg depottabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Targiniq 15 mg/7,5 mg

Hver depottablett inneholder 15 mg oksykodonhydroklorid tilsvarende 13,5 mg oksykodon, og 7,5 mg naloksonhydroklorid som 8,24 mg naloksonhydrokloriddihydrat tilsvarende 6,75 mg nalokson.

Targiniq 30 mg/15 mg

Hver depottablett inneholder 30 mg oksykodonhydroklorid tilsvarende 27 mg oksykodon, og 15 mg naloksonhydroklorid som 16,48 mg naloksonhydrokloriddihydrat tilsvarende 13,5 mg nalokson.

Targiniq 15 mg/7,5 mg

Hjelpestoff med kjent effekt: Hver depottablett inneholder 53,0 mg laktose, vannfri.

Targiniq 30 mg/15 mg

Hjelpestoff med kjent effekt: Hver depottablett inneholder 36,5 mg laktose, vannfri.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Depottablett.

Targiniq 15 mg/7,5 mg

Grå, avlange tabletter, med nominell lengde på 9,5 mm og filmdrasjering, merket med "OXN" på den ene siden og "15" på den andre siden.

Targiniq 30 mg/15 mg

Brune, avlange tabletter, med nominell lengde på 9,5 mm og filmdrasjering, merket med "OXN" på den ene siden og "30" på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Sterke smerter som kun kan behandles tilfredsstillende med opioide analgetika.

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

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 tilgjengelige 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, med 5 mg/2,5 mg to ganger daglig, eller der det er nødvendig 10 mg/5 mg, oksykodonhydroklorid/naloksonhydroklorid 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.

Targiniq tas ved fastsatt dosering 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. Generelt 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 denne styrken, finnes andre styrker av dette legemidlet.

Eldre pasienter

Som hos yngre voksne bør doseringen tilpasses smerteintensitet 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 (se pkt. 5.2). Naloksonkonsentrasjonen ble påvirket i større grad enn oksykodonkonsentrasjonen. 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.

Disse depottablettene tas ved fastsatt dosering to ganger daglig etter en fast tidsplan.

Depottablettene kan tas med eller uten mat med tilstrekkelig væske. Disse tablettene må 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.

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

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

Hovedrisikoen 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 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 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.

Problematisk 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 legemiddeloppsøkende 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.

Targiniq er ikke egnet til behandling av abstinenssymptomer.

For ikke å ødelegge depottablettene 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).

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 anestesiprosedyre, 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 naloksons egenskaper som opioidreseptorantagonist - eller å forsterke underliggende abstinenssymptomer (se pkt. 4.9).

Disse tablettene består av en tolags polymermatriks, kun tiltenkt oral bruk. Misbruk av depottablettinnholdet (spesielt talkum) ved parenteral injeksjon kan ventes å gi lokal vevsnekrose og lungegranulom eller medføre andre alvorlige, potensielt dødelige bivirkninger.

Den tomme depottablettmatriksen kan ses i avføringen.

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 serotoninintoksitet. Symptomene på serotoninintoksitet 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

reduisert clearance av oksykodon som kan medføre økt plasmakonsentrasjon av oksykodon. Reduksjon av dosen av disse tablettene og påfølgende retitrering kan være nødvendig.

CYP3A4-induktorer, 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 et adekvat nivå av smertekontroll.

Teoretisk sett kan legemidler som hemmer CYP2D6-aktivitet, som paroksetin, fluoksetin og kinidin, gi redusert clearance av oksykodon som kan medføre økt plasmakonsentrasjon av oksykodon. Samtidig bruk av CYP2D6-hemmere hadde en ubetydelig 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 den nyfødte. Gitt under fødsel kan oksykodon utløse respirasjonsdepresjon hos den 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.

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.

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: Euforisk humør, 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 leverenzymmer, galleveiskolikk

vanlige:

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

Ikke kjent: Erektile dysfunksjoner

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

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Vanlige: Asteni, fatigue

Mindre Seponeringssyndrom, 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 hosterefleksjonen.

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, ufrivillige muskelkontraksjon,

vanlige: hypestesi, 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

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, Oksykodon, kombinasjoner
ATC-kode: N02AA55.

Virkningsmekanisme

Oksykodon og nalokson har affinitet til opioide μ -, κ og δ reseptorer i hjerne, ryggmarg og perifere organer (f.eks. tarm). Oksykodon virker som opioidreseptoragonist ved disse reseptorene og gir smertelindring ved binding 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 opioidreseptormediert oksykodoneffekten i tarm, reduserer nalokson tarmfunksjonsforstyrrelsene som er karakteristiske ved opioidbehandling.

Klinisk effekt og sikkerhet

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 ikke-kreft pasienter, 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.

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.

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. Metabolittene bidrar ubetydelig til samlet farmakodynamisk effekt.

Eliminasjon

Oksykodon og metabolittene utskilles i både 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.

Tabletter med ulike dosestyrker kan kombineres når individuelle doser tilpasses i henhold til pasientens behov for smertestillende medikamenter og toleranse. Hvis dosestyrker byttes om, bør man imidlertid være oppmerksom på at for 2,5 mg/1,25 mg styrken er den dose-korrigerte C_{max} litt høyere (med 27,6 %) enn det som er assosiert med referansegruppen 40 mg/20 mg. Dette kan sammenlignes med andre styrker der dose-korrigerte C_{max}-verdier fra 15 mg/7,5 mg og 30 mg/15 mg tabletter er 18,6 % og 18,7 % høyere enn referansen.

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:

Naloksons AUC_t var i gjennomsnitt økt til 182 % (90 % KI: 123, 270) hos eldre sammenlignet med yngre, frivillige forsøkspersoner. Naloksons C_{max} var i gjennomsnitt økt til 173 % (90 % KI: 107, 280). Naloksons 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 induerte 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 moryrets vekt og fødeinntak (NOAEL 2 mg/kg kroppsvekt). Det var hverken 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/fostertoksisk, 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 moryret (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 karsinogent 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 Hjelpesoffer

Tablettkjerne

Hydroksypropylcellulose (15 mg/7,5 mg)

Povidon K30 (30 mg/15 mg)

Etylcellulose

Stearylalkohol

Laktosemonohydrat

Talkum

Magnesiumstearat

Tablettedrasjering

Polyvinylalkohol, delvis hydrolysert

Titandioksid (E171)

Makrogol 3350

Talkum

Jernoksid, gult (E172)

Jernoksid, rødt (E172)

Jernoksid, svart (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

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

Ikke alle pakningsstørrelser 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)

15 mg/7,5 mg: 12-9215

30 mg/15 mg: 12-9216

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 15.01.2014

Dato for siste fornyelse: 08.11.2018

10. OPPDATERINGSDATO

13.10.2023