

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Targin 5 mg/2,5 mg forðatöflur
Targin 10 mg/5 mg forðatöflur
Targin 20 mg/10 mg forðatöflur
Targin 40 mg/20 mg forðatöflur

2. INNIHALDSLÝSING

Targin 5 mg/2,5 mg

Hver forðatafla inniheldur 5 mg af oxýkódonhýdróklóríði sem jafngilda 4,5 mg af oxýkódoni og 2,5 mg af naloxónhýdróklóríði sem 2,73 mg af naloxónhýdróklóríðtvíhýdrati, sem jafngilda 2,25 mg af naloxóni.

Targin 10 mg/5 mg

Hver forðatafla inniheldur 10 mg af oxýkódonhýdróklóríði sem jafngilda 9 mg af oxýkódoni og 5 mg af naloxónhýdróklóríði sem 5,45 mg af naloxónhýdróklóríðtvíhýdrati, sem jafngilda 4,5 mg af naloxóni.

Targin 20 mg/10 mg

Hver forðatafla inniheldur 20 mg af oxýkódonhýdróklóríði sem jafngilda 18 mg af oxýkódoni og 10 mg af naloxónhýdróklóríði sem 10,9 mg af naloxónhýdróklóríðtvíhýdrati, sem jafngilda 9 mg af naloxóni.

Targin 40 mg/20 mg

Hver forðatafla inniheldur 40 mg af oxýkódonhýdróklóríði sem jafngilda 36 mg af oxýkódoni og 20 mg af naloxónhýdróklóríði sem 21,8 mg af naloxónhýdróklóríðtvíhýdrati, sem jafngilda 18 mg af naloxóni.

Targin 5 mg/2,5 mg

Hjálparefni með þekkta verkun: Hver forðatafla inniheldur 68,2 mg af laktósaeinhýdrati

Targin 10 mg/5 mg

Hjálparefni með þekkta verkun: Hver forðatafla inniheldur 61,0 mg af laktósaeinhýdrati

Targin 20 mg/10 mg

Hjálparefni með þekkta verkun: Hver forðatafla inniheldur 51,8 mg af laktósaeinhýdrati

Targin 40 mg/20 mg

Hjálparefni með þekkta verkun: Hver forðatafla inniheldur 103,6 mg af laktósaeinhýdrati

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Forðatafla

Targin 5 mg/2,5 mg

Bláar, ílangar, filmhúðaðar töflur, 9,5 mm á lengd, með upphleyptu „OXN” öðrum megin og „5” hinum megin.

Targin 10 mg/5 mg

Hvítar, ílangar, filmuhúðaðar töflur, 9,5 mm á lengd, með upphleyptu „OXN” öðrum megin og „10” hinum megin.

Targin 20 mg/10 mg

Bleikar, ílangar, filmuhúðaðar töflur, 9,5 mm á lengd, með upphleyptu „OXN” öðrum megin og „20” hinum megin.

Targin 40 mg/20 mg

Gular, ílangar, filmuhúðaðar töflur, 14 mm á lengd, með upphleyptu „OXN” öðrum megin og „40” hinum megin.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Miklir verkir sem ekki næst nægileg stjórn á nema með ópíóíð verkjalyfjum.

Annar valkostur til meðferðar við einkennum hjá sjúklingum með alvarlegt eða mjög alvarlegt fótaóeirðarheilkenni, þegar meðferð með dópamínvirkum lyfjum hefur brugðist.

Ópíóíð mótlyfinu naloxóni er bætt í til að vinna gegn hægðatregðu af völdum ópíóíða með því að blokka verkun oxýkódons við ópíóíð viðtaka staðbundið í þörmum.

Targin er ætlað fullorðnum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Verkjastilling

Virgni Targin við verkjastillingu er sambærileg við forðalyfjaform oxýkódonhýdróklóríðs.

Skammtinn á að laga að því hversu miklir verkirnir eru og hve næmur hver sjúklingur er. Gefa á þessar töflur eins og hér segir nema þeim sé ávísað á annan hátt:

Fullorðnir

Venjulegur upphafsskammtur fyrir sjúklinga sem ekki hafa fengið ópíóíða áður er 10 mg/5 mg af oxýkódonhýdróklóríði/naloxónhýdróklóríði á 12 klukkustunda fresti.

Lyfið er fáanlegt í minni styrkleika til að auðvelda skammtastillingar þegar ópíóíðmeðferð er hafin og við aðlögun á einstaklingsbundnum skammti.

Gefa má sjúklingum sem nú þegar fá ópíóíða stærri upphafsskammta og ræðst það af fyrri reynslu þeirra af ópíóíðum.

Hámarksdagsskammtur af þessum töflum er 160 mg af oxýkódonhýdróklóríði og 80 mg af naloxónhýdróklóríði. Hámarksdagsskammt á eingöngu að gefa sjúklingum sem áður hafa fengið stöðugan daglegan viðhaldsskammt, en eru farnir að þurfa á stærri skammti að halda. Sýna á sérstaka aðgæslu ef íhugað er að stækka skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi og sjúklingum með væga skerðingu á lifrarástarfsemi. Hjá sjúklingum sem þurfa stærri skammta á að íhuga að gefa til viðbótar oxýkódonhýdróklóríð forðalyf með sama tíma milli skammta, að teknu tilliti til 400 mg hámarksdagsskammts af oxýkódonhýdróklóríð forðalyfi.

Sé gefinn viðbótarskammtur af oxýkódonhýdróklóríði getur það dregið úr jákvæðum áhrifum naloxónhýdróklóríðs á þarmastarfsemi.

Eftir algjöra stöðvun á meðferð með þessum töflum og skipti yfir í annan ópríóíða í kjölfarið má búast við að þarmastarfsemi versni.

Sumir sjúklingar sem taka þessar forðatöflur samkvæmt reglulegri tímaáætlun þurfa skjótverkandi verkjalyf sem hjálparmeðferð við bráðaverkjum. Targin er forðalyfjaform og því ekki ætlað til meðferðar við bráðaverkjum. Til meðferðar við bráðaverkjum á einn skammtur af hjálparmeðferð að vera um einn sjötti hluti sambærilegs dagsskammts af oxýkódonhýdróklóríði. Ef þörf er fyrir meira en tvo bráðaskammta á dag er það vanalega vísbending um að aðlaga þurfi skammtinn upp á við. Þessa aðlögun á að gera á 1-2 daga fresti með 5 mg/2,5 mg tvisvar á dag eða ef þurfa þykir 2,5 mg/1,25 mg eða 10 mg/5 mg af oxýkódonhýdróklóríði/naloxónhýdróklóríði þar til skammtur er orðinn stöðugur. Markmiðið er að koma á sértækum skammti fyrir hvern sjúkling um sig tvisvar á dag sem viðheldur nægri verkjastillingu og lármarksnotkun bráðalyfja svo lengi sem þörf er fyrir verkjameðferð. Taka á tillit til lítillga aukinnar hámarksþéttni í plasma (leiðrétt fyrir skammtastærð) þegar 2,5 mg/1,25 mg töflur eru notaðar.

Targin er tekið í ákvörðuðum skammti tvisvar á dag í samræmi við ákveðna tímatöflu. Þótt samstillt skömmtun (sami skammtur að kvöldi og að morgni) samkvæmt ákveðinni tímatöflu (á 12 klukkustunda fresti) eigi vel við flesta sjúklinga, getur verið að sumum sjúklingum henti mismunandi skömmtun sem sniðin er að verkjum þeirra, en slíkt fer eftir verkjum hvers og eins. Almennt gildir að velja á minnsta skammt sem virkar.

Hjá sjúklingum sem eru ekki með krabbameinstengda verki er yfirleitt nóg að gefa dagsskammta sem nema allt að 40 mg/20 mg af oxýkódonhýdróklóríði/naloxónhýdróklóríði, en þörf getur verið á stærra skömmtum.

Ef skammtar í þessum styrkleika eru ekki raunhæfir/nothæfir, eru fáanlegir aðrir styrkleikar af þessu lyfi.

Fótaóeirðarheilkenni

Targin er ætlað sjúklingum sem hafa haft fótaóeirðarheilkenni í a.m.k. 6 mánuði. Einkenni fótaóeirðar þurfa að vera til staðar daglega og að degi til (≥ 4 daga í viku). Nota á Targin eftir að fyrri meðferð með dópamínvirkum lyfjum hefur brugðist. Meðferð með dópamínvirkum lyfjum er talin hafa brugðist ef svörun er ófullnægjandi, ef svörun hefur orðið ófullnægjandi með tímanum, ef einkenni aukast eða ef lyfið þolist ekki ásættanlega þrátt fyrir að skammtar séu fullnægjandi. Fyrri meðferð með a.m.k. einu dópamínvirku lyfi þarf yfirleitt að hafa staðið í 4 vikur. Ef dópamínvirka lyfið þolist ekki ásættanlega getur skemmri tími verið fullnægjandi.

Skammtinn á að laga að næmi hvers sjúklings.

Meðferð með Targin hjá sjúklingum með fótaóeirðarheilkenni á að fara fram undir eftirliti læknis sem hefur reynslu af meðferð við fótaóeirðarheilkenni.

Targin á að gefa eins og hér segir nema því sé ávísað á annan hátt:

Fullorðnir

Venjulegur upphafsskammtur er 5 mg/2,5 mg af oxýkódonhýdróklóríði/naloxónhýdróklóríði á 12 klukkustunda fresti.

Ef þörf er á stórum skömmtum er ráðlagt að stilla skammta vikulega. Meðal dagsskammtur í lykilorðsókinnar var 20 mg/10 mg af oxýkódonhýdróklóríði/naloxónhýdróklóríði. Sumir sjúklingar geta haft hag af stærra dagsskömmtum, allt að 60 mg/30 mg af oxýkódonhýdróklóríði/naloxónhýdróklóríði að hámarki.

Targin er tekið í ákvörðunum skammti tvisvar á dag í samræmi við ákveðna tímatöflu. Þótt samstillt skömmtun (sami skammtur að kvöldi og að morgni) samkvæmt ákveðinni tímatöflu (á 12 klukkustunda fresti) eigi vel við flesta sjúklinga, getur verið að sumum sjúklingum henti mismunandi skömmtun sem sniðin er að hverjum og einum, en slíkt fer eftir ástandi hvers og eins. Almennt gildir að velja á minnsta skammt sem virkar.

Ef skammtar í þessum styrkleika eru ekki raunhæfir/nothæfir, eru fáanlegir aðrir styrkleikar af þessu lyfi.

Verkjastilling / Fótaóeirðarheilkenni

Aldraðir sjúklingar

Eins og við á um yngra, fullorðið fólk á aðlaga skammt eftir því hversu miklir verkirnir eru og næmi hvers sjúklings um sig.

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Í klínískri rannsókn var sýnt fram á að plasmabéttni oxýkódons jafnt sem naloxóns er hækkuð hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Þetta átti enn frekar við um naloxónþéttni en oxýkódonþéttni (sjá kafla 5.2). Ekki er enn vitað um klínískt gildi hlutfallslega mikilla naloxónáhrifa á sjúklinga með skerta lifrarstarfsemi. Gæta skal varúðar þegar þessar töflur eru gefnar sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4). Targin er ekki ætlað sjúklingum með miðlungi mikla eða mikla skerðingu á lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3).

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Í klínískri rannsókn var sýnt fram á að plasmabéttni oxýkódons jafnt sem naloxóns er hækkuð hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2). Þetta átti enn frekar við um naloxónþéttni en oxýkódonþéttni. Ekki er enn vitað um klínískt gildi hlutfallslega mikilla naloxónáhrifa á sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi. Gæta skal varúðar þessar töflur eru gefnar sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Targin hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Aðferð við lyfjagjöf

Til inntöku.

Þessar forðatöflur á að taka í fyrirfram ákveðnum skammti tvisvar á dag samkvæmt fastri tímaáætlun.

Forðatöflurnar má taka með eða án matar með nægum vökva. Gleypa verður þessar töflur í heilu lagi, hvorki má brjóta þær, tyggja né mylja (sjá kafla 4.4).

Meðferðarmarkmið og meðferðarlok (Verkjastilling)

Áður en meðferð með Targin er hafin eiga lækni og sjúklingur að koma sér saman um meðferðaráætlun, þar á meðal meðferðarlengd og meðferðarmarkmið, og áætlun um lok meðferðar í samræmi við leiðbeiningar um verkjastillingu. Meðan á meðferð stendur eiga lækni og sjúklingur að vera reglulega í sambandi til að meta þörf á áframhaldandi meðferð, íhuga lok meðferðar og aðlaga skammta ef þörf krefur. Þegar sjúklingur þarf ekki lengur meðferð með oxýkódoni getur verið ráðlegt að minnka skammtinn smám saman til að koma í veg fyrir fráhrarfseinkenni. Ef fullnægjandi verkjastillingu er ekki náð á að íhuga líkur á ofursársaukanæmi, þoli og versnun undirliggjandi sjúkdóms (sjá kafla 4.4).

Tímalengd notkunar

Ekki á að gefa þessar töflur lengur en brýna nauðsyn ber til.

Fótaóeirðarheilkenni

Leggja á klínískt mat á sjúklinga sem fá meðferð með Targin a.m.k. á þriggja mánaða fresti. Ekki á að halda meðferð áfram nema talið sé að Targin hafi tilætluð áhrif og ávinningur vegi þyngra en aukaverkanir og hugsanleg skaðleg áhrif hjá hverjum sjúklingi. Áður en meðferð við fótaóeirðarheilkenni er haldið áfram umfram 1 ár á að íhuga að minnka skammta af Targin smám saman á u.þ.b. einni viku, til að ganga úr skugga um hvort þörf er á áframhaldandi meðferð með Targin.

Þegar sjúklingur þarf ekki lengur ópíóíðmeðferð er ráðlegt að minnka skammt smám saman á u.þ.b. einni viku til að draga úr hættu á fráhrarfseinkennum (sjá kafla 4.4).

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Alvarleg öndunarbæling með súrefnisskort í vefjum og/eða koltvísýringshækkun (hypercapnia).
- Alvarleg, langvarandi lungnateppa.
- Hægri hjartabilun (cor pulmonale).
- Alvarlegur astmi.
- Þarmalömun sem er ekki af völdum ópíóíða.
- Miðlungi mikil eða alvarlega skert lifrarstarfsemi.

Að auki fyrir fótaóeirðarheilkenni:

- Saga um misnotkun ópíóíðlyfja.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Gæta verður varúðar þegar þessar töflur eru gefnar sjúklingum með:

- Alvarlega skerta öndunarstarfsemi
- Kæfisvefn
- Samhliða notkun lyfja sem bæla miðtaugakerfið (sjá hér fyrir neðan og kafla 4.5)
- Samhliða notkun MAO hemla, (sjá hér fyrir neðan og kafla 4.5)
- Þol, líkamlega ávanabindingu eða fráhrarf (sjá hér fyrir neðan)
- Andlega ávanabindingu [fíkn], misnotkunarmynstur eða sögu um misnotkun lyfja og/eða áfengis (sjá hér fyrir neðan)
- Aldraðir eða veiklaðir
- Höfuðáverka, innankúpuskemmdir eða aukinn innankúpuþrýsting, skerta meðvitund af óþekktum orsökum
- Flogaveiki eða tilhneigingu til krampa.
- Lágþrýsting
- Háþrýsting
- Brisbólgu
- Vægt skerta lifrarstarfsemi
- Skerta nýrnastarfsemi
- Þarmalömun af völdum ópíóíða
- Slímbjúg (myxedema)
- Skjaldvakabrest
- Addisonsveiki (nýrnahettubarkarbilun)
- Stækkaðan blöðruhálskirtil
- Eitrunargeðrof
- Áfengissýki

- Titurvillu (delirium tremens)
- Gallsteinaveiki
- Fyrirliggjandi hjarta- og æðasjúkdóma

Öndunarbæling

Aðalhættan við ofnotkun ópíóíða er öndunarbæling.

Svefntengd öndunarröskun

Ópíóíðar geta valdið svefntengdri öndunarröskun, þ.m.t. miðlægum kæfisvefni og svefntengdum súrefnisskortri. Notkun ópíóíða eykur hættu á miðlægum kæfisvefni með skammtaháðum hætti. Íhuga skal að minnka heildarskammt ópíóíða hjá sjúklingum sem fá miðlægan kæfisvefn.

Hætta við samhliðanotkun slævandi lyfja, svo sem benzódíazepína eða skyldra lyfja:

Samhliða notkun ópíóíða, þ.m.t. oxýkódonhýdróklóríðs, og slævandi lyfja, svo sem benzódíazepínlyfja eða skyldra lyfja, getur valdið slævingu, öndunarbælingu, dauðadái og dauða. Vegna þessarar áhættu á ekki að ávísa lyfinu samhliða þessum slævandi lyfjum nema handa sjúklingum þar sem önnur meðferðarúrræði eru ekki tiltæk. Ef ákveðið er að ávísa Targin samhliða slíkum slævandi lyfjum á að nota minnsta skammt sem hefur tilætluð áhrif og í eins skamman tíma og unnt er.

Fylgjast á vandlega með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna öndunarbælingar og slævingar. Í því tilliti er eindregið ráðlagt að upplýsa sjúklinga og umönnunaraðila þeirra um að þeir þurfi að fylgjast með þessum einkennum (sjá kafla 4.5).

MAO hemlar

Gæta verður varúðar við gjöf Targin handa sjúklingum sem taka MAO hemla eða sem hafa notað MAO hemla á síðustu tveimur vikum.

Gæta skal varúðar þegar sjúklingar með fótaóeirðarheilkenni, sem einnig eru með kæfisvefnshéilkenni, eru meðhöndlaðir með þessum töflum, vegna aukinnar hættu á öndunarbælingu. Engin gögn liggja fyrir um þessa áhættu, vegna þess að sjúklingar með kæfisvefnshéilkenni voru útilokaðir frá þátttöku í klínískum rannsóknum.

Einnig skal gæta varúðar þegar þessar töflur eru gefnar sjúklingum með væga skerðingu á lifrar- eða nýrnastarfsemi. Einkum þurfa lækna að fylgjast vel með sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

Niðurgangur getur hugsanlega stafað af naloxóni.

Ópíóíðafíkn (opioid use disorder (OUD)) (misnotkun og ávanabinding)

Þol og líkamleg og/andleg ávanabinding getur myndast við endurtekna gjöf ópíóíða eins og oxýkódons. Endurtekin notkun Targin getur leitt til ópíóíðafíknar. Stærri skammtur og lengri meðferð með ópíóíðum getur aukið hættu á ópíóíðafíkn. Misnotkun eða vísvitandi röng notkun Targin getur valdið ofskömmtnun og/eða dauða. Hættan á því að þróa með sér ópíóíðafíkn er meiri hjá sjúklingum með persónulega sögu eða fjölskyldusögu (foreldrar eða systkini) um misnotkun vímuefna (þar með talin áfengissýki), hjá þeim sem nota tóbak eða sjúklingum með sögu um önnur geðræn vandamál (t.d. alvarlegt þunglyndi, kvíða og persónuleikaraskanir).

Áður en meðferð með Targin er hafin og meðan á henni stendur skal samið við sjúklinga um meðferðarmarkmið og áætlun um að hætta meðferð (sjá kafla 4.2). Fyrir meðferð og meðan á henni stendur á einnig að upplýsa sjúklinga um hættu á ópíóíðafíkn og einkenni hennar. Ef þessi einkenni koma fram skal ráðleggja sjúklingum að hafa samband við lækinn.

Fylgjast þarf með sjúklingum með tilliti til teikna um sækni í lyf (t.d. biðja of snemma um lyfjaendurnýjun). Þetta felur í sér endurskoðun á samhliða notkun ópíóíða og geðlyfja (eins og benzódíazepína). Íhuga skal ráðgjöf hjá fíkniráðgjafa fyrir sjúklinga með teikn og einkenni ópíóíðfíknar.

Meðferð hætt og fráhrarfsheilkenni

Endurtekin notkun Targin getur leitt til líkamlegrar ávanabindingar og fráhrarfsheilkenni getur komið fram ef meðferð er skyndilega hætt. Ef ekki er lengur þörf fyrir meðferð, getur verið ráðlegt að draga smám saman úr dagsskammti til að koma í veg fyrir fráhrarfsheilkenni (sjá kafla 4.2).

Targin hentar ekki til meðferðar við fráhrarfseinkennum.

Takmörkuð klínísk reynsla er af notkun Targin til langtímameðferðar við fótaóeirðarheilkenni umfram 1 ár (sjá kafla 4.2).

Til þess að skerða ekki forðaeiginleika forðataflnanna verður að taka forðatöflurnar í heilu lagi og þær má hvorki brjóta, tyggja né mylja. Séu forðatöflurnar brotnar, tuggðar eða muldar til þess að auðvelda inntöku, verður losun virku efnanna hraðari og hugsanlega frásogast banvænn skammtur af oxýkódoni (sjá kafla 4.9).

Sjúklingar sem fundið hafa fyrir svefndrunga og/eða sofnað skyndilega eiga ekki að aka eða stjórna vélum. Einnig er hægt að íhuga að minnka skammta eða hætta meðferðinni. Vegna hugsanlegra samlegðaráhrifa er ráðlagt að gæta varúðar þegar sjúklingar taka önnur róandi lyf ásamt Targin (sjá kafla 4.5 og 4.7).

Samtímisnotkun áfengis og Targin getur aukið aukaverkanir af völdum Targin; forðast skal samtímisnotkun.

Rannsóknir hafa ekki verið gerðar á öryggi og verkun Targin hjá börnum og unglingum undir 18 ára aldri. Því er ekki mælt með notkun þess fyrir börn og unglinga yngri en 18 ára.

Engin klínísk reynsla er fyrirbyggjandi hjá sjúklingum með krabbamein ásamt meinvörpum í kviðarholi eða með þrengsli í kviðarholi vegna langt gengins krabbameins í meltingarvegi og grindarholi. Því er ekki mælt með notkun þessara taflna hjá þessum hópi.

Ekki er mælt með notkun þessara taflna fyrir aðgerð eða á fyrstu 12-24 tímunum eftir aðgerð. Nákvæm tímasetning fyrir að hefja meðferð með þessum töflum er háð ítarlegu mati á áhættu gegn ávinningi fyrir hvern einstakan sjúkling. Einnig fer það eftir gerð og umfangi aðgerðar, svæfingaraðferð sem valin er, öðrum lyfjum sem eru notuð og ástandi sjúklingsins.

Eiturlyfjaneytendur eru eindregið varaðir við hvers konar misnotkun þessara taflna.

Ef einstaklingar sem eru háðir ópíóíðörvum, svo sem heróíni, morfíni eða metadóni, misnota þessar töflur í æð, í nös eða til inntöku, má búast við að það valdi greinilegum fráhrarfseinkennum vegna andverkandi eiginleika naloxóns á ópíóíðviðtaka eða styrki þau fráhrarfseinkenni sem þegar eru til staðar (sjá kafla 4.9).

Þessar töflur eru gerðar úr tvöfaldri fjölliðustoðgrind (matrix) sem er einungis ætluð til inntöku. Búast má við að misnotkun með inndælingum í æð á innihaldsefnum forðatöflunnar (einkum talkúmi) geti valdið staðbundnu vefjadrepi og holdgunarhnútum í lungum eða öðrum alvarlegum, hugsanlega lífshættulegum aukaverkunum.

Tóma töflustoðgrind forðatöflunnar má finna í hægðum.

Ópíóíðar, svo sem oxýkódon, geta haft áhrif á undirstúku-heiladinguls-nýrnahettu-öxulinn eða undirstúku-heiladinguls-kynkirtla-öxulinn. Meðal breytinga sem vart getur orðið við eru hækkað gildi prólaktíns í sermi og lækkuð gildi kortísóls og testósteróns í plasma. Klínísk einkenni geta komið fram vegna þessara hormónabreytinga.

Hjá sjúklingum í langvarandi ópíóíðameðferð geta í byrjun komið fram fráhrarfseinkenni eða niðurgangur þegar skipt er yfir á Targin.

Ofursársaukanæmi sem svarar ekki frekari skammtaaukningu á oxýkódoni getur komið fyrir, einkum ef skammtar eru stórir. Nauðsynlegt getur reynst að minnka skammt oxýkódonis eða skipta um ópíóíða.

Kvillar í gallgöngum

Oxýkódón getur valdið aukningu á þrýstingi og krampa í gallgöngum, vegna áhrifa sinna á hringvöðva gallrásar (sphincter of Oddi); þess vegna á að fylgjast með sjúklingum með gallrásarkvilla með tilliti til versnandi einkenna meðan þeir fá oxýkódón.

Notkun Targin getur leitt til jákvæðrar niðurstöðu á lyfjaprófum. Notkun Targin sem fíkniefnis getur stefnt heilsunni í hættu.

Lyfið inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki taka Targin.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Samhliðanotkun ópíóíða og slævandi lyfja, svo sem benzódíazepínlyfja eða skyldra lyfja, eykur hættu á slævingu, öndunarþælingu, dauðadái og dauða, vegna bælandi samlegðaráhrifa á miðtaugakerfið. Takmarka á skammtastærð og meðferðarlengd við samhliðanotkun (sjá kafla 4.4).

Meðal lyfja sem bæla miðtaugakerfið eru (ekki tæmandi upptalning): aðrir ópíóíðar, gabapentinóíðar eins og pregabalín, kvíðastillandi lyf, svefnlyf og slævandi lyf (þ.m.t. benzódíazepínlyf), þunglyndislyf, geðrofslyf, andhistamín og lyf gegn ógleði.

Gæta verður varúðar við gjöf Targin handa sjúklingum sem taka MAO hemla eða sem hafa notað MAO hemla á síðustu tveimur vikum.

Samhliða gjöf oxýkódóns og serótónínlyfja, svo sem sértækra serótónín endurupptökuhemla (SSRI) eða serótónín-noradrenalín endurupptökuhemla (SNRI), getur valdið serótóníneitrun. Meðal einkenna serótóníneitrunar geta verið breytingar á andlegu ástandi (t.d. æsingur, ofskynjanir, dá), óstöðugleiki í ósjálfráða taugakerfinu (t.d. hraðtaktur, óstöðugur blóðþrýstingur, ofurhiti), afbrigðileiki í taugum og vöðvum (t.d. ofviðbrögð, vanhnitun, stífni) og/eða einkenni frá meltingarfærum (t.d. ógleði, uppköst, niðurgangur). Nota skal oxýkódón með varúð og hugsanlega þarf að minnka skammta hjá sjúklingum sem nota þessi lyf.

Áfengi getur aukið lyfhrif Targin; forðast skal samtímisnotkun.

Klínískt marktækar breytingar á INR (International Normalized Ratio, eða Quick-value) í báðar áttir hafa komið fram hjá einstaklingum ef oxýkódon og kúmarín segavarnarlyf eru gefin samhliða.

Oxýkódon er einkum umbrotið af CYP3A4 og að hluta til af CYP2D6 (sjá kafla 5.2). Ýmis lyf og fæðuefni sem notuð eru samhliða geta hamlað eða virkjað virkni þessara umbrotaleiða. Hugsanlegt er að breyta þurfi skömmtum af Targin til samræmis við það.

CYP3A4 hemlar, svo sem makrólíðsýklalyf (t.d. klaritrómýcín, erytrómýcín, telitrómýcín), azól-sveppalyf (t.d. ketókónazól, vorikónazól, itrakónazól, posakónazól), próteasahemlar (t.d. ritonavír, indinavír, nelfinavír, sakvínnavír), cimetidín og greipaldinsafi geta valdið minnkaðri úthreinsun oxýkódóns, sem getur leitt til aukinnar þéttni oxýkódóns í plasma. Hugsanlegt er að minnka þurfi skammta af þessum töflum og stilla þá aftur.

CYP3A4 virkjar, eins og rifampicín, carbamazepín, fenýtóín og Jóhannesarjurt, geta virkjað umbrot oxýkódóns og valdið aukinni úthreinsun þess, sem leiðir til minnkaðrar þéttni oxýkódóns í plasma. Ráðlagt er að gæta varúðar og gæti reynst nauðsynlegt að stilla skammta frekar til að ná viðunandi stjórn á einkennum.

Fræðilega séð gætu lyf sem hamla virkni CYP2D6, svo sem paroxetín, flúoxetín og kínidín, valdið minnkaðri úthreinsun oxýkódóns, sem gæti leitt til aukinnar þéttni oxýkódóns í plasma.

Samhliðagjöf CYP2D6 hemla hafði hvorki marktæk áhrif á brotthvarf oxýkódons né áhrif á lyfhrif oxýkódons.

Umbrotsrannsóknir *in vitro* gefa til kynna að ekki sé að vænta neinna milliverkana sem hafa klínísku þýðingu milli oxýkódons og naloxóns. Hverfandi líkur eru á milliverkunum sem skipta klínísku máli milli paracetamóls, acetylsalicylsýru eða naltrexóns og samsetningarinnar oxýkódons og naloxóns við meðferðarþéttni.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar upplýsingar um notkun Targin á meðgöngu og í fæðingu. Í takmörkuðum upplýsingum um notkun oxýkódons á meðgöngu hjá mönnum eru engar vísbendingar um aukna hættu á meðfæddum frávikum. Ekki liggja fyrir fullnægjandi klínískar upplýsingar um notkun naloxóns á meðgöngu. Þó eru almenn áhrif naloxóns á konurnar eftir notkun þessara taflna tiltölulega lítil (sjá kafla 5.2). Bæði oxýkódon og naloxón fara yfir fylgju. Dýrarannsóknir hafa ekki verið gerðar á oxýkódoni og naloxóni í samsetningu (sjá kafla 5.3). Dýrarannsóknir á oxýkódoni eða naloxóni þegar þau eru gefin ein sér hafa ekki leitt í ljós nein vansköpunaráhrif eða eiturvekanir á fósturvísu.

Langtímagjöf oxýkódons á meðgöngu getur valdið fráhrarfseinkennum hjá nýburanum. Sé oxýkódon gefið í fæðingu getur það valdið öndunarbælingu hjá nýburanum.

Ekki á að nota þessar töflur á meðgöngu, nema ávinningur vegi þyngra en hugsanleg áhætta fyrir ófætt barnið eða nýburann.

Brjóstgjöf

Oxýkódon berst í brjóstamjólk. Milli mjólkur og plasma mældist 3,4:1 þéttnihlutfall og oxýkódonáhrif á brjóstmylkinginn eru því hugsanleg. Ekki er vitað hvort naloxón berst einnig í brjóstamjólk. Þó eru gildi naloxóns í líkamanum mjög lág eftir töku þessara taflna (sjá kafla 5.2).

Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir brjóstmylkinginn, einkum eftir að móðirin hefur tekið inn margar þessara taflna.

Stöðva á brjóstgjöf meðan á meðferð með Targin stendur.

Frjósemi

Engin gögn liggja fyrir um áhrif oxýkódons eða naloxóns á frjósemi hjá mönnum. Hjá rottum sáust engin áhrif á mökun eða frjósemi við meðferð með Targin (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Targin hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Líkur á þessu eru mestar við upphaf meðferðar, eftir aukningu skammta eða ef breytt er um lyf og ef þessar töflur eru notaðar með öðrum efnum sem verka bælandi á miðtaugakerfi. Ekki er víst að takmarkanir sé nauðsynlegar hjá sjúklingum í jafnvægi á viðeigandi skammti. Því eiga sjúklingar að ráðfæra sig við lækinn um hæfni til akstur eða notkunar véla.

Gefa á sjúklingum sem fá Targin og finna fyrir svefndrunga og/eða hafa sofnað skyndilega fyrir mæli um að hvorki aka né aðhafast neitt vegna þess að skert árvekni getur skapað þeim eða öðrum hættu á alvarlegum slysum eða dauða (t.d. stjórna vélum) þar til slík endurtekin tilvik og svefndrungi koma ekki lengur fram (sjá einnig kafla 4.4 og 4.5).

4.8 Aukaverkanir

Eftirfarandi tíðniflokkun liggur til grundvallar við mat á aukaverkunum:

Mjög algengar ($\geq 1/10$)

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

Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)

Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)

Koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$)

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Aukaverkanir við verkjameðferð

Ónæmiskerfi

Sjaldgæfar: Ofnæmi

Efnaskipti og næring

Algengar: Minnkuð matarlyst allt upp í lysterleysi

Gedræn vandamál

Algengar: Svefnleysi

Sjaldgæfar: Óeðlilegar hugsanir, kvíði, ruglástand, þunglyndi, skert kynhvöt, taugaveiklun, eirðarleysi

Mjög sjaldgæfar: Ávanabinding (sjá kafla 4.4)

Tíðni ekki þekkt: Sældarvilla, ofskynjanir, martraðir, árásarhneigð

Taugakerfi

Algengar: Sundl, höfuðverkur, svefntruungi

Sjaldgæfar: Krampar (einkum hjá sjúklingum með flogaveiki eða tilhneigingu til að fá krampa), athyglisröskun, truflað bragðskyn, talörðugleikar, yfirlit, skjálfti, svefnhöfði (lethargy)

Tíðni ekki þekkt: Náladofi, slæving

Augu

Sjaldgæfar: Sjónskerðing

Eyru og völundarhús

Algengar: Svimi

Hjarta

Sjaldgæfar: Hjartaöng (einkum hjá sjúklingum með sögu um kransæðasjúkdóm), hjartsláttarónot

Mjög sjaldgæfar: Hraðsláttur

Æðar

Algengar: Hitapot

Sjaldgæfar: Lækkaður blóðþrýstingur, hækkaður blóðþrýstingur

Öndunarferi, brjósthól og miðmæti

Sjaldgæfar: Mæði, nefrennsli, hósti

Mjög sjaldgæfar: Geispi

Tíðni ekki þekkt: Öndunarbæling, heilkenni miðlægs kæfisvefns

Meltingarfæri

Algengar:	Kviðverkir, hægðatregða, niðurgangur, munnþurrkur, meltingartruflanir, uppköst, ógleði, vindgangur
Sjaldgæfar:	Þaninn kviður
Mjög sjaldgæfar:	Tannkvilli
Tíðni ekki þekkt:	Ropi

Lifur og gall

Sjaldgæfar:	Hækkuð gildi lifrarendsíma, gallkveisa
-------------	--

Húð og undirhúð

Algengar:	Kláði, húðviðbrögð, ofsvitnun
-----------	-------------------------------

Stoðkerfi og bandvefur

Sjaldgæfar:	Vöðvakrampar, vöðvakippir, vöðvaverkir
-------------	--

Nýru og þvagfæri

Sjaldgæfar:	Bráð þvaglátsþörf
Tíðni ekki þekkt:	Þvagteppa

Æxlunarfæri og brjóst

Tíðni ekki þekkt:	Stinningarvandamál
-------------------	--------------------

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Algengar:	Þróttleysi, þreyta
Sjaldgæfar:	Verkur fyrir brjósti, hrollur, lyfjafraðvarfseinkenni, vanlíðan, verkur, bjúgur í útlimum, þorsti

Rannsóknaniðurstöður

Sjaldgæfar:	Minnkuð líkamsþyngd
Mjög sjaldgæfar:	Aukin líkamsþyngd

Áverkar og eitranir

Sjaldgæfar:	Áverkar eftir slys
-------------	--------------------

Að auki eru þekktar eftirfarandi aukaverkanir af virka efnum oxýkódonhýdróklóríði:

Vegna lyfjafraðilegra eiginleika sinna getur oxýkódonhýdróklóríð valdið öndunarbælingu, sjáaldursþrengingu, berkjukrampa og krampa í sléttum vöðvum og jafnframt bælt hóstaviðbragð.

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra

Mjög sjaldgæfar:	Áblástur
------------------	----------

Ónæmiskerfi

Tíðni ekki þekkt:	Bráðaofnæmisviðbrögð
-------------------	----------------------

Efnaskipti og næring

Sjaldgæfar:	Vessaþurrð
Mjög sjaldgæfar:	Aukin matarlyst

Geðræn vandamál

Algengar:	Geðsveiflur og persónuleikabreyting, minnkuð virkni, skynhreyfiofirkni
Sjaldgæfar:	Æsingur, breytingar á skynjun (t.d. raunveruleikafirring)

Taugakerfi

Sjaldgæfar: Skert einbeiting, mígreni, aukin vöðvaspenna, ósjálfráðir vöðvakippir, snertiskynsminnkun, samhfingartuflanir
Tíðni ekki þekkt: Ofurverkjanæmi

Eyru og völungarhús

Sjaldgæfar: Heyrnarskerðing

Æðar

Sjaldgæfar: Æðavíkkun

Öndunarfæri, brjósthól og miðmæti

Sjaldgæfar: Raddtruflun

Meltingarfæri

Algengar: Hiksti
Sjaldgæfar: Kyngingarörðugleikar, garnastífla, munnsár, munnbólga
Mjög sjaldgæfar: Sortusaur, tannholdsblæðing
Tíðni ekki þekkt: Tannáta

Lifur og gall

Tíðni ekki þekkt: Gallteppa
Röskun á starfsemi hringvöðva gallrásar (sphincter of Oddi)

Húð og undirhúð

Sjaldgæfar: Húðþurrkur
Mjög sjaldgæfar: Ofsakláði

Nýru og þvaggfæri

Algengar: Þvaglátstregða

Æxlunarfæri og brjóst

Sjaldgæfar: Vanstarfsemi kynkirtla
Tíðni ekki þekkt: Tíðateppa

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Sjaldgæfar: Bjúgur, lyfjaþol
Tíðni ekki þekkt: Fráhvarfsheilkenni hjá nýburum

Aukaverkanir við meðferð við fótaóeirðarheilkenni

Hér fyrir neðan eru taldar upp aukaverkanir sem sáust við notkun Targin í 12 vikna slembiraðaðri klínískri rannsókn með samanburði við lyfleysu, þar sem alls 150 sjúklingar fengu Targin í skömmtum á bilinu 10 mg/5 mg til 80 mg/40 mg af oxýkódonhýdróklóríði/naloxónhýdróklóríði, en 154 sjúklingar fengu lyfleysu. Aukaverkanir sem tengjast notkun þessara taflna við verkjum en ekki varð vart við í rannsókninni á notkun lyfsins við fótaóeirðarheilkenni eru einnig taldar upp, en tíðni þeirra gefin sem ekki þekkt.

Ónæmiskerfi

Tíðni ekki þekkt: Ofnæmi

Efnaskipti og næring

Algengar: Minnkuð matarlyst allt upp í lystarleysi

Geðræn vandamál

Algengar: Svefnleysi, þunglyndi
Sjaldgæfar: Minnkuð kynlöngun, svefnköst
Tíðni ekki þekkt: Óeðlilegar hugsanir, kvíði, ruglástand, taugaveiklun, eirðarleysi, sældarvilla, ofskynjanir, martraðir, ávanabinding, árásarhneigð

Taugakerfi

Mjög algengar: Höfuðverkur, svefnþrungi
Algengar: Sundl, athyglisröskun, skjálfti, náladofi
Sjaldgæfar: Truflað bragðskyn
Tíðni ekki þekkt: Krampar (einkum hjá sjúklingum með flogaveiki eða tilhneigingu til að fá krampa), slæving, talörðugleikar, yfirlíð, svefnhöfgi (lethargy)

Augu

Algengar: Sjónskerðing

Eyru og völundarhús

Algengar: Svimi

Hjarta

Tíðni ekki þekkt: Hjartaöng (einkum hjá sjúklingum með sögu um kransæðasjúkdóm), hjartsláttarónot, hraðsláttur

Æðar

Algengar: Hitapot, lækkaður blóðþrýstingur, hækkaður blóðþrýstingur

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

Sjaldgæfar: Mæði
Tíðni ekki þekkt: Hósti, nefrennsli, öndunarbæling, geispi

Meltingarfæri

Mjög algengar: Hægðatregða, ógleði
Algengar: Kviðverkir, munnþurrkur, uppköst
Sjaldgæfar: Vindgangur
Tíðni ekki þekkt: Þaninn kviður, niðurgangur, meltingartruflanir, ropi, tannkvilli

Lifur og gall

Algengar: Hækkuð gildi lifrarentsíma (hækkað gildi alanín amínótransferasa, hækkað gildi gamma-glútamýltransferasa)
Tíðni ekki þekkt: Gallkveisa

Húð og undirhúð

Mjög algengar: Ofsvitnun
Algengar: Kláði, húðviðbrögð

Stoðkerfi og bandvefur

Tíðni ekki þekkt: Vöðvakrampar, vöðvakippir, vöðvaverkir

Nýru og þvagfæri

Tíðni ekki þekkt: Bráð þvaglátsþörf, þvagteppa

Æxlunarfæri og brjóst

Sjaldgæfar: Stinningarvandamál

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Mjög algengar:	Þreyta
Algengar:	Verkur fyrir brjósti, hrollur, þorsti, verkur
Sjaldgæfar:	Lyfjafráhrarfseinkenni, bjúgur í útlimum
Tíðni ekki þekkt:	Vanlíðan, þróttleysi

Rannsóknaniðurstöður

Tíðni ekki þekkt:	Minnkuð líkamspýngd, aukin líkamspýngd
-------------------	--

Áverkar og eitranir

Sjaldgæfar:	Áverkar eftir slys
-------------	--------------------

Lyfjaávani

Endurtekin notkun Targin getur leitt til lyfjaávana, jafnvel við meðferðarskammta. Hætta á lyfjaávana getur verið breytileg og háð einstaklingsbundnum áhættuþáttum, skömmtum og lengd ópíóíðameðferðar (sjá kafla 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmun

Einkenni eitrunar

Eftir því hver saga sjúklings er, kemur ofskömmun Targin í ljós með einkennum sem annaðhvort oxýkódon (ópíóíðviðtakaörvi) eða naloxón (ópíóíðviðtaka blokki) kalla fram. Einkenni um oxýkódonofskömmun eru sjáaldursþrenging, öndunarbæling, svefndrungi sem ágerist í hálfðvala, vanstæling vöðva, hægtaktur og lágþrýstingur. Dauðadá, lungnabjúgur sem er ekki af völdum hjartabilunar og blóðrásarbilun geta komið fram í alvarlegri tilvikum og geta valdið dauða. Innlyksuheilabólga vegna eitrunar hefur komið fram við ofskömmun oxycodons.

Einkenni naloxónofskömmunar einnar sér eru ósennileg.

Meðferð við eitrun

Fráhrarfseinkenni vegna ofskömmunar naloxóns á að meðhöndla eftir einkennum undir nákvæmu eftirliti.

Klínísk einkenni sem gefa til kynna oxýkódonofskömmun má meðhöndla með því að gefa ópíóíð blokka (t.d. naloxónhýdróklóríð 0,4-2 mg í bláæð). Gjöfina á að endurtaka með 2-3 mínútna millibili í samræmi við klíníska þörf. Einnig er hægt að nota innrennsli með 2 mg af naloxónhýdróklóríði í 500 ml af 0,9% natríumklóríði eða 5% dextrósa (0,004 mg/ml af naloxóni). Innrennslishraðinn á að fara eftir fyrri stöku skömmtum (bolus) sem gefnir hafa verið og svörun sjúklings.

Íhuga má magaskolon.

Stuðningsaðgerðir (öndunarvél, súrefni, æðaprengjandi lyf og vökvainnrennsli) á að viðhafa eftir þörfum til að meðhöndla það lost sem fylgir slíkri ofskömmun. Hjartastopp eða hjartsláttartruflanir geta kallað á hjartahnoð eða hjartastillingu. Nota skal öndunarvél ef þurfa þykir. Viðhalda skal vökva- og blóðsaltagildum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verku: Verkjalyf, ópíóíðar, náttúrulegir ópíumalkalóíðar

ATC-flokkur: N02AA55

Verkunarháttur

Oxýkódon og naloxón eru með sækni í kappa, mú og delta ópíatavíðtaka í heila, mænu og útlægum líffærum (t.d. þörmum). Oxýkódon verkar sem ópíóíðviðtakaörvi við þessa viðtaka og binst innrænum ópíóíðviðtökum í miðtaugakerfi. Á hinn bóginn er naloxón hreint mótlyf sem verkar á allar gerðir ópíóíðviðtaka.

Lyfhrif

Vegna greinilegra umbrota við fyrstu umferð í gegnum lifur er aðgengi naloxóns við gjöf til inntöku <3% og því eru áhrif í líkamanum sem skipta klínísku máli ólíkleg. Vegna staðbundinnar samkeppnisblokkunar naloxóns í þörmum á ópíóíðviðtakastýrð oxýkódonáhrif, dregur naloxón úr þeim truflunum á þarmastarfsemi sem einkenna meðferð með ópíóíðum.

Verkun og öryggi

Sjá kafla 4.4 varðandi áhrif ópíóíða á innkirtla.

Í forklínískum rannsóknum hefur verið sýnt fram á mismunandi áhrif náttúrulegra ópíóíða á ýmsa hluta ónæmiskerfisins. Ekki er vitað um klínískt vægi þessara niðurstaðna. Ekki er vitað hvort oxýkódon, sem er hálfamtengdur ópíóíði, hefur svipuð áhrif á ónæmiskerfið og náttúrulegir ópíóíðar.

Verkjastilling

Í 12 vikna samhliða, tvíblindri rannsókn á 322 sjúklingum með hægðatregðu af völdum ópíóíða höfðu sjúklingar sem fengu oxýkódonhýdróklóríð – naloxónhýdróklóríð að meðaltali einar aukalega algjörlega sjálfkrafa hægðir (án hægðalyfja) í síðustu viku meðferðarinnar samanborið við sjúklinga sem héldu áfram að nota svipaða skammta af oxýkódonhýdróklóríð forðatöflum ($p < 0,0001$). Notkun hægðalyfja á fyrstu fjórum vikunum var marktækt minni hjá hópnum sem fékk oxýkódon-naloxón en hjá hópnum á einlyfja meðferð með oxýkódoni (31% á móti 55% hjá hvorum hóp um sig, $p < 0,0001$). Sýnt var fram á svipaðar niðurstöður í rannsókn á 265 sjúklingum án krabbameins þar sem daglegir skammtar af oxýkódonhýdróklóríði/naloxónhýdróklóríði sem námu frá 60 mg/30 mg að 80 mg/40 mg voru bornir saman við oxýkódonhýdróklóríð einlyfja meðferð á sama skammtabili.

Fótaóeirðarheilkenni

Í 12 vikna tvíblindri rannsókn á virkni voru 150 sjúklingar með alvarlegt eða mjög alvarlegt fótaóeirðarheilkenni af ókunnum orsökum meðhöndlaðir með oxýkódonhýdróklóríði/naloxónhýdróklóríði. Alvarlegt heilkenni er skilgreint sem IRLS stig á bilinu 21 til 30 og mjög alvarlegt heilkenni er skilgreint sem IRLS stig á bilinu 31 til 40. Í samanburði við lyfleysu sýndu sjúklingar tölfræðilega marktækar framfarir í meðalskori samkvæmt IRLS-kvarðanum allan meðferðartímann, sem hafði klíníska þýðingu, og hafði meðalskor samkvæmt IRLS lækkað um 5,9 stig borið saman við lyfleysu í viku 12 (að því gefnu að áhrif hjá þeim sjúklingum sem hættu þátttöku í rannsókninni væru svipuð og hjá þeim sem fengu lyfleysu). Sýnt var fram á virkni lyfsins þegar í 1. viku meðferðar. Svipaðar niðurstöður fengust hvað varðar bata á einkennum fótaóeirðarheilkennis (mæld með RLS-6-kvarðanum), lífsgæði samkvæmt QoL-RLS-spurningalistanum, svefngæði (mæld með MOS-svefnkvarðanum) og hlutfall sjúklinga sem fóru í sjúkdómshlé samkvæmt IRLS-kvarðanum. Versnun einkenna var ekki staðfest hjá neinum sjúklingi meðan á rannsókninni stóð.

5.2 Lyfjahvörf

Oxýkódonhýdróklóríð

Frásog

Algjört aðgengi oxýkódons er hátt og nemur allt að 87% eftir gjöf til inntöku.

Dreifing

Eftir frásog dreifist oxýkódon um allan líkamann. Um 45% eru bundin próteinum í plasma. Oxýkódon fer yfir fylgju og greinist í brjóstamjólki.

Umbrot

Oxýkódon umbrotnar í þörmum og lifur í noroxýkódon og oxýmorfón og ýmsar glúkúróníð afleiður. Noroxýkódon, oxýmorfón og noroxýmorfón myndast fyrir tilstilli cýtókróm P450 kerfisins. Kínidín dregur úr myndun oxýmorfóns hjá mönnum án þess að hafa nein veruleg áhrif á lyfhrif oxýkódons. Þáttur umbrotsefna í heildarlyfhrifum er óverulegur.

Brotthvarf

Oxýkódon og umbrotsefni þess skiljast bæði út í þvagi og saur.

Naloxónhýdróklóríð

Frásog

Eftir gjöf til inntöku er aðgengi naloxóns í líkamanum mjög lítið, <3%.

Dreifing

Naloxón fer yfir í fylgu. Ekki er vitað hvort naloxón berst einnig í brjóstamjólki.

Umbrot og brotthvarf

Eftir gjöf í æð er helmingunartími í plasma um ein klukkustund. Tímalengd verkunar fer eftir skammti og íkomuleið og standa áhrifin lengur við gjöf í vöðva en í bláæð. Það umbrotnar í lifur og skilst út í þvagi. Helstu umbrotsefni eru naloxón glúkúróníð, 6β-naloxól og glúkúróníð þess.

Oxýkódonhýdróklóríð/naloxónhýdróklóríð samsetning (Targin)

Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Lyfjahvarfaeiginleikar oxýkódons úr Targin jafngilda lyfjahvarfaeiginleikum oxýkódonhýdróklóríð forðataflna sem gefnar eru með naloxónhýdróklóríð forðatöflum.

Allir styrkleikar Targin eru víxlanlegir.

Eftir gjöf til inntöku á hámarksskammti Targin hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum er plasmabættni naloxóns svo lág að ekki er hægt að gera lyfjahvarfagreiningu. Til þess að gera lyfjahvarfagreiningu er notað naloxón-3-glúkúróníð til staðgengilsviðmiðunar vegna þess að plasmabættni þess er nógu há til mælinga.

Að loknum fituríkum morgunverði var hvort um sig, aðgengi og hámarksplasmabættni (C_{max}) oxýkódons eftir töku Targin, aukið um 16% og 30% að meðaltali samanborið við gjöf á fastandi maga. Var þetta ekki talið hafa klínískt vægi og því má taka Targin forðatöflur með eða án matar (sjá kafla 4.2).

In vitro rannsóknir á lyfjaumbrotum hafa gefið til kynna að milliverkanir við Targin sem skipta klínísku máli séu ólíklegar.

Aldraðir sjúklingar

Oxýkódon

Varðandi AUC_{τ} fyrir oxýkódon varð hækkun að meðaltali í 118% (90% öryggisbil: 103, 135) hjá öldruðum samanborið við yngri sjálfboðaliða. Hvað varðar C_{max} fyrir oxýkódon varð hækkun að meðaltali í 114% (90% öryggisbil: 102, 127). Hvað varðar C_{min} fyrir oxýkódon varð hækkun að meðaltali í 128% (90% öryggisbil: 107, 152).

Naloxón

Varðandi AUC_{τ} fyrir naloxón varð hækkun að meðaltali í 182% (90% öryggisbil: 123, 270) hjá öldruðum samanborið við yngri sjálfboðaliða. Hvað varðar C_{max} fyrir naloxón varð hækkun að meðaltali í 173% (90% öryggisbil: 107, 280). Hvað varðar C_{min} fyrir naloxón varð hækkun að meðaltali í 317% (90% öryggisbil: 142, 708).

Naloxón-3-glúkúróníð

Varðandi AUC_r fyrir naloxón-3-glúkúróníð varð hækkun að meðaltali í 128% (90% öryggisbil: 113, 147) hjá öldruðum samanborið við yngri sjálfboðaliða. Hvað varðar C_{max} fyrir naloxón-3-glúkúróníð varð hækkun að meðaltali í 127% (90% öryggisbil: 112, 144). Hvað varðar C_{min} fyrir naloxón-3-glúkúróníð varð hækkun að meðaltali í 125% (90% öryggisbil: 105, 148).

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Oxýkódon

Varðandi AUCINF fyrir oxýkódon varð hækkun að meðaltali í 143% (90% öryggisbil: 111, 184), 319% (90% öryggisbil: 248, 411) og 310% (90% öryggisbil: 241, 398) hjá hverjum um sig, sjúklingum með væga, miðlungi mikla og mikla skerðingu á lifrarstarfsemi samanborið við heilbrigða sjálfboðaliða. Hvað varðar C_{max} fyrir oxýkódon varð hækkun að meðaltali í 120% (90% öryggisbil: 99, 144), 201% (90% öryggisbil: 166, 242) og 191% (90% öryggisbil: 158, 231) hjá hverjum um sig, sjúklingum með væga, miðlungi mikla og mikla skerðingu á lifrarstarfsemi samanborið við heilbrigða sjálfboðaliða.

Hvað varðar t_{1/2Z} fyrir oxýkódon varð hækkun að meðaltali í 108% (90% öryggisbil: 70, 146), 176% (90% öryggisbil: 138, 215) og 183% (90% öryggisbil: 145, 221) hjá hverjum um sig, sjúklingum með væga, miðlungi mikla og mikla skerðingu á lifrarstarfsemi samanborið við heilbrigða sjálfboðaliða.

Naloxón

Varðandi AUC_t fyrir naloxón varð hækkun að meðaltali í 411% (90% öryggisbil: 152, 1112), 11518% (90% öryggisbil: 4259, 31149) og 10666% (90% öryggisbil: 3944, 28847) hjá hverjum um sig, sjúklingum með væga, miðlungi mikla og mikla skerðingu á lifrarstarfsemi samanborið við heilbrigða sjálfboðaliða. Hvað varðar C_{max} fyrir naloxón varð hækkun að meðaltali í 193% (90% öryggisbil: 115, 324), 5292% (90% öryggisbil: 3148, 8896) og 5252% (90% öryggisbil: 3124, 8830) hjá hverjum um sig, sjúklingum með væga, miðlungi mikla og mikla skerðingu á lifrarstarfsemi samanborið við heilbrigða sjálfboðaliða. Vegna ónógra, fyrirliggjandi upplýsinga var ekki reiknað út t_{1/2Z} og samsvarandi AUCINF fyrir naloxón. Samanburður á aðgengi fyrir naloxón var því byggður á AUC_t gildum.

Naloxón-3-glúkúróníð

Varðandi AUCINF fyrir naloxón-3-glúkúróníð varð hækkun að meðaltali í 157% (90% öryggisbil: 89, 279), 128% (90% öryggisbil: 72, 227) og 125% (90% öryggisbil: 71, 222) hjá hverjum um sig, sjúklingum með væga, miðlungi mikla og mikla skerðingu á lifrarstarfsemi samanborið við heilbrigða sjálfboðaliða. Hvað varðar C_{max} fyrir naloxón-3-glúkúróníð varð hækkun að meðaltali í 141% (90% öryggisbil: 100, 197), 118% (90% öryggisbil: 84, 166) og lækkun í 98% (90% öryggisbil: 70, 137) hjá hverjum um sig, sjúklingum með væga, miðlungi mikla og mikla skerðingu á lifrarstarfsemi samanborið við heilbrigða sjálfboðaliða. Hvað varðar t_{1/2Z} fyrir naloxón-3-glúkúróníð varð hækkun að meðaltali í 117% (90% öryggisbil: 72, 161), lækkun í 77% (90% öryggisbil: 32, 121) og lækkun í 94% (90% öryggisbil: 49, 139) hjá hverjum um sig, sjúklingum með væga, miðlungi mikla og mikla skerðingu á lifrarstarfsemi samanborið við heilbrigða sjálfboðaliða.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Oxýkódo:

Varðandi AUCINF fyrir oxýkódon varð hækkun að meðaltali í 153% (90% öryggisbil: 130, 182), 166% (90% öryggisbil: 140, 196) og 224% (90% öryggisbil: 190, 266) hjá hverjum um sig, sjúklingum með væga, miðlungi mikla og mikla skerðingu á nýrnastarfsemi samanborið við heilbrigða sjálfboðaliða. Hvað varðar C_{max} fyrir oxýkódon varð hækkun að meðaltali í 110% (90% öryggisbil: 94, 129), 135% (90% öryggisbil: 115, 159) og 167% (90% öryggisbil: 142, 196) hjá hverjum um sig, sjúklingum með væga, miðlungi mikla og mikla skerðingu á nýrnastarfsemi samanborið við heilbrigða sjálfboðaliða. Hvað varðar t_{1/2Z} fyrir oxýkódon varð hækkun að meðaltali í 149%, 123% og 142% hjá hverjum um sig, sjúklingum með væga, miðlungi mikla og mikla skerðingu á nýrnastarfsemi samanborið við heilbrigða sjálfboðaliða.

Naloxón

Varðandi AUC_t fyrir naloxón varð hækkun að meðaltali í 2850% (90% öryggisbil: 369, 22042), 3910% (90% öryggisbil: 506, 30243) og 7612% (90% öryggisbil: 984, 58871) hjá hverjum um sig, sjúklingum með væga, miðlungi mikla og mikla skerðingu á nýrnastarfsemi samanborið við heilbrigða sjálfboðaliða. Hvað varðar C_{max} fyrir naloxón varð hækkun að meðaltali í 1076% (90% öryggisbil: 154, 7502), 858% (90% öryggisbil: 123, 5981) og 1675% (90% öryggisbil: 240, 11676) hjá hverjum um sig, sjúklingum með væga, miðlungi mikla og mikla skerðingu á nýrnastarfsemi samanborið við heilbrigða sjálfboðaliða. Vegna ónógra, fyrirliggjandi upplýsinga var ekki reiknað út t_{1/2Z} og samsvarandi AUC_{INF} fyrir naloxón. Samanburður á aðgengi fyrir naloxón var því byggður á AUC_t gildum. Það gæti hafa haft áhrif á hlutföllin að ekki var hægt að auðkenna að fullu naloxóngildi í plasma hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum.

Naloxón-3-glúkúróníð

Hvað varðar AUC_{INF} fyrir naloxón-3-glúkúróníð varð hækkun að meðaltali í 220% (90% öryggisbil: 148, 327), 370% (90% öryggisbil: 249, 550) og 525% (90% öryggisbil: 354, 781) hjá hverjum um sig, sjúklingum með væga, miðlungi mikla og mikla skerðingu á nýrnastarfsemi samanborið við heilbrigða sjálfboðaliða. Hvað varðar C_{max} fyrir naloxón-3-glúkúróníð varð hækkun að meðaltali í 148% (90% öryggisbil: 110, 197), 202% (90% öryggisbil: 151, 271) og 239% (90% öryggisbil: 179, 320) hjá hverjum um sig, sjúklingum með væga, miðlungi mikla og mikla skerðingu á nýrnastarfsemi samanborið við heilbrigða sjálfboðaliða. Hvað varðar t_{1/2Z} fyrir naloxón-3-glúkúróníð var að meðaltali enginn munur á sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi og heilbrigðum einstaklingum.

Misnotkun

Til þess að komast hjá því að skerða forðaeiginleika Targin má hvorki brjóta, mylja né tyggja töflurnar vegna þess að slíkt veldur því að losun virku efnanna verður hröð. Að auki er brotthvarf naloxóns hægara þegar það er gefið í nös.

Báðir þessir eiginleikar valda því að misnotkun Targin hefur ekki tilætluð áhrif. Oxýkódonháðar rottur fengu fráhrarfseinkenni þegar þeim var gefið oxýkódonhýdróklóríð/naloxónhýdróklóríð í bláæð í hlutfallinu 2:1.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Engar upplýsingar liggja fyrir úr rannsóknum á samsetningu oxýkódons og naloxóns varðandi eiturverkanir á æxlun.

Rannsóknir á hvorum efnisþættinum um sig sýndu að oxýkódón hafði engin áhrif á frjósemi og þroska snemma á fósturvísastigi hjá karl- og kvenrottum í skömmum sem námu allt að 8 mg/kg líkamsþyngdar og að það olli engum vansköpunum hjá rottum í skömmum sem námu allt að 8 mg/kg hjá rottum og 125 mg/kg líkamsþyngdar hjá kanínum. Hjá kanínum varð þó vart við skammtaháða aukningu á þroskabreytingum þegar einstök fóstur voru notuð við tölfræðilegt mat (aukin tíðni 27 hryggjarliða ofan við spjaldbein og aukapör rifbeina). Þegar þessar breytur voru metnar tölfræðilega með því að nota öll dýr úr goti var aðeins um að ræða tíðniaukningu á 27 hryggjarliðum ofan við spjaldbein og aðeins hjá hópnum sem fékk 125 mg/kg, en við þann skammt voru lyfjaeiturfræðileg áhrif á kviðug dýrin alvarleg. Í rannsókn á þroska fyrir og eftir burð hjá rottum var F1 líkamsþyngd lægri hjá þeim sem fengu 6 mg/kg/dag samanborið við líkamsþyngd samanburðarhóps við skammta sem drógu úr þyngd móðurdýrs og fæðuneyslu (NOAEL 2 mg/kg líkamsþyngdar). Hvorki komu fram áhrif á líkams-, viðbragða- og skynþroskabreytur né á hegðunar- og æxlunarbreytur.

Hefðbundnar rannsóknir á eituráhrifum á æxlun eftir gjöf til inntöku sem gerðar voru á naloxóni sýna að við stóra skammta til inntöku er naloxón ekki vansköpunarvaldur og/eða með eiturverkun á fósturvísu/fóstur og hefur ekki áhrif á þroska við og eftir burð. Við mjög stóra skammta (800 mg/kg/dag) olli naloxón auknum dauðsföllum hjá afkvæmum rétt eftir burð við skammta sem ollu marktækum eiturverkunum á móðurdýr hjá rottum (t.d. þyngdartapi, krömpum). Þó varð ekki vart við nein áhrif á þroska eða hegðun hjá þeim afkvæmum sem lifðu af.

Langtímarannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum oxýkódons/naloxóns í samsetningu hafa ekki verið gerðar. Hugsanleg krabbameinsvaldandi áhrif voru metin í 2 ára rannsókn á inndælingu í maga (oral gavage) hjá Sprague-Dawley rottum. Oxýkódon jók ekki tíðni æxla hjá karlkyns eða kvenkyns

rottum í skömmtum sem námu allt að 6 mg/kg/dag. Skammtastærð var takmörkuð af lyfjafraðilegum ópíóíðaáhrifum oxýkódons.

Gerð var 24 mánaða rannsókn á krabbameinsvaldi áhrifum naloxóns hjá rottum og námu naloxón skammtar allt að 100 mg/kg/dag og 6 mánaða rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum naloxóns hjá TgrasH2 músum og námu naloxón skammtar allt að 200 mg/kg/dag. Niðurstöður beggja rannsóknanna benda til þess að naloxón sé ekki krabbameinsvaldandi við þessi skilyrði.

Oxýkódon og naloxón geta verið litningasundurandi (clastogenic) sitt í hvoru lagi í *in vitro* prófum.

Þó varð ekki vart við svipuð áhrif við *in vivo* skilyrði, jafnvel við eitrunarskammta.

Niðurstöðurnar gefa til kynna að nokkuð víst sé að útiloka megi stökkbreytingarhættu Targin fyrir menn í meðferðarþéttni.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Targin 5 mg/2,5 mg

Töflukjarni

Etýlsellulósi,

Sterýl alkóhól,

Laktósaeinhýdrat,

Talkúm,

Magnesíumsterat

Hýdroxýlprópýlsellulósi

Töfluhúð

Pólývínýlalkóhól, vatnsrofið að hluta til

Títantvíoxíð (E171),

Makrógól 3350,

Talkúm

Brilliant Blue FCF aluminium lake (E133)

Targin 10 mg/5 mg

Töflukjarni

Etýlsellulósi,

Sterýlalkóhól,

Laktósaeinhýdrat,

Talkúm,

Magnesíumsterat

Póvidón K30

Töfluhúð

Pólývínýlalkóhól, vatnsrofið að hluta til

Títantvíoxíð (E171),

Makrógól 3350,

Talkúm

Targin 20 mg/10 mg

Töflukjarni

Etýlsellulósi,

Sterýlalkóhól,

Laktósaeinhýdrat,

Talkúm,

Magnesíumsterat

Póvidón K30

Töfluhúð

Pólývínýlalkóhól, vatnsrofið að hluta til
Títantvíoxíð (E171),
Makrógól 3350,
Talkúm
Járnoxíð rautt (E172)
Targin 40 mg/20 mg
Töflukjarni
Etýlsellulósi,
Sterýlalkóhól,
Laktósaeinhýdrat,
Talkúm,
Magnesíumsterat
Póvidón K30

Töfluhúð
Pólývínýlalkóhól, vatnsrofið að hluta til
Títantvíoxíð (E171),
Makrógól 3350,
Talkúm
Járnoxíð gult (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

Þynnusþjöld: 3 ár.

Glös: 2 ár. Geymsluskilyrði eftir að pakking lyfsins hefur verið rofin: 6 mánuðir.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C.

Targin 5 mg/2,5 mg

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð íláts og innihald

PVC/álþynnusþjöld:

<[5 mg/2,5 mg; 10 mg/5 mg; 20 mg/10 mg]>

Pakkingastærðir: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98 eða 100 töflur

Sjúkrahúspakking: 100 (10 x 10) töflur

<[40 mg/20 mg]>

Pakkingastærðir: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98 eða 100 töflur

Fjölpakningar sem innihalda 100 (2 pakningar með 50) töflur

Sjúkrahúspakking: 100 (10 x 10) töflur

HDPE-glös með barnheldu PP loki:

Pakkingastærð: 100 töflur

Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Mundipharma A/S
Frydenlundsvej 30
DK-2950 Vedbæk
Danmörk

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

5 mg/2,5 mg: IS/1/09/006/01
10 mg/5 mg: IS/1/08/096/01
20 mg/10 mg: IS/1/08/096/02
40 mg/20 mg: IS/1/09/006/02

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 8. desember 2008.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 31. júlí 2014.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

10. júní 2024.