



**Legemiddelansettelse:**

**Targiniq (oksykodon/nalokson) – til behandling av sterke smerter**

**Legemiddelverkets sammenfatning:**

**Targiniq (oksykodon/nalokson)** - er et nytt legemiddel mot sterke, opioidfølsomme smerter. Oksykodons effekt i sentralnervesystemet er smertedempning, mens effekten i tarm hovedsakelig er treg avføring og forstoppelse. Opioidmotgiften nalokson opphever oksykodons effekt i tarm. Nalokson blir nedbrutt i leveren, som er det første organet nalokson møter etter at det er blitt sugd opp fra tarmen. Nalokson gitt i kombinasjon med oksykodon i en depottablett, vil derfor ikke påvirke oksykodons smertedepende effekt i sentralnervesystemet, men forhindre opioidinduserte tarmplager. Targiniq er en depottablett som virker smertestillende i 12 timer. Tablettene skal svelges hele og skal ikke deles, tygges eller knuses, da dette medfører raskere frisetting av virkestoffene og absorpsjon av en potensielt dødelig oksykodondose.

Legemiddelverket mener at Targiniq kan forsøkes der langvarig smertebehandling med opioider er nødvendig og opioidindusert forstoppelse er et tilleggsproblem og avførende midler ikke gir tilstrekkelig effekt eller ikke kan brukes.

Den smertestillende effekten av kombinasjonen oksykodon/nalokson er i en klinisk studie vist å være den samme som for oksykodon alene. Targiniq ga færre bivirkninger i form av forstoppelse (obstipasjon), kvalme og dyspepsi, ellers er bivirkningsprofilen som for oksykodon alene.

Det er ikke utført studier der Targiniq er sammenlignet med kombinasjon av oksykodon og ett eller flere avførende midler.

I den fremlagte dokumentasjon er det innført begrepet *Bowel Function Index* eller BFI<sup>2</sup>(se nederst side 2), og det meste av endringene i tarmfunksjonen er vurdert ved hjelp av BFI. Dette måleverktøyet er presentert på en internasjonal smertekongress (3), men er ikke brukt i andre, tilsvarende studier. Det meste av statistikken hviler på endringer i BFI.

I kliniske studier med Targiniq deltok kun pasienter som tidligere hadde brukt oksykodon. Overgang fra andre typer analgetika til Targiniq er ikke studert.

Forsiktighet bør utvises hos pasienter med nedsatt leverfunksjon og nedsatt nyrefunksjon fordi blodnivåene av oksykodon og særlig av nalokson da kan øke.

Oksykodon/nalokson er ikke anbefalt til barn under 18 år på grunn av manglende sikkerhetsdata.

**Indikasjon (1):** Sterke smerter som kun kan behandles tilfredsstillende med opioide analgetika. Opioidantagonisten nalokson er tilsatt for å forhindre opioidindusert obstipasjon ved å blokkere oksykodons virkning på opioidbindingssteder lokalt i tarmen.

**Dosering:** Targiniq depottabletter er til oralt bruk. Doseringen tilpasses smerteintensitet og den enkelte pasients følsomhet. Vanlig startdose for en pasient som ikke tidligere har fått opioider er 10 mg/5 mg oksykodonhydroklorid/naloksonhydroklorid hver 12. time. Targiniq 5 mg/2,5 mg er tiltenkt dosetitrering ved oppstart av opioidbehandling og individuell dosejustering. Maksimal døgndose av Targiniq er 80 mg oksykodonhydroklorid og 40 mg naloksonhydroklorid, f.eks. Targiniq 40 mg/20 mg depottabletter hver 12. time. For ikke å ødelegge tablettens 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.* Targiniq er en depotformulering og derfor ikke tiltenkt behandling av gjennombruddssmerter. For behandling av slike smerter og for ytterligere detaljer, se preparatomtalen (SPC) (1).

### Klinisk effekt

Tre kliniske studier (én fase II og to fase III) ligger til grunn for godkjenningen av kombinasjonspreparatet Targiniq (2).

Det optimale forholdet mellom oksykodon og nalokson ble undersøkt i en 4-ukers studie med 202 pasienter over 18 år, med sterke smerter på grunn av kreft eller godartede lidelser. Alle fikk behandling med oksykodon 40 – 80 mg, og ble randomisert til tilleggsbehandling med enten placebo eller nalokson 10, 20 eller 40 mg. Før randomiseringen var Bowel Function Index (BFI)<sup>2</sup> mellom 46 – 53. *Primære endepunkter* var smertelindring<sup>1</sup> og lindring av opioidindusert obstipasjon<sup>2</sup>. 196 pasienter fullførte studien. Etter behandling i 4 uker så man et fall i absolutt BFI på respektive 2,3; 12,5; 18,0 og 20,0 i gruppene som fikk henholdsvis placebo, 10, 20 og 40 mg nalokson. Forskjellen mellom placebo og 20 og 40 mg nalokson var statistisk signifikant, noe som gjenspeilte redusert behov for laksantia i naloksongruppene. BFI steg igjen når pasientene gikk over til behandling med oksykodon alene i to uker, noe som indikerer en forverring av tarmfunksjonen.

Gjennombruddssmerter ble behandlet med OxyNorm (hurtigvirkende oksykodon), og behovet for dette preparatet var likt i alle grupper. Denne studien viste at det optimale styrkeforholdet (på mg-basis) mellom oksykodon og nalokson er 2:1.

Kombinasjonen oksykodon/nalokson ble sammenlignet med oksykodon alene i en 12-ukers studie med 322 pasienter som hadde sterke, ikke-maligne smerter og opioidindusert obstipasjon. Pasientene ble randomisert til enten oksykodon alene (fra 20 til 50 mg) eller til oksykodon (samme doser) med tillegg av nalokson i halv dose i forhold til oksykodon. *Primært endepunkt* var effekt på opioidindusert obstipasjon målt ved BFI. Før randomiseringen var BFI omlag 60. Begge grupper fikk et registrert fall i BFI, men oksykodon/nalokson-gruppen hadde statistisk signifikant bedre BFI-reduksjon enn gruppen som bare fikk oksykodon. Den smertestillende effekten var lik i de to behandlingsgruppene. 277 pasienter fullførte den 12 ukers protokollerte observasjonstiden. Av de 45 som ikke fullførte, var årsaken hos 26 smertegjennombrudd, hvor døgn-dosen måtte justeres til over 50 mg oksykodon. Dosejustering forekom i mer enn 11 % av tilfellene i oksykodongruppen mot mindre enn 5 % i Targiniqgruppen. Andre årsaker til frafall var enten administrative årsaker, mangelfull oppfølging eller manglende effekt.

I en annen randomisert dobbelt blind studie med tre parallelle grupper (Targiniq, OxyContin og placebo) var den analgetiske effekten av kombinasjonen oksykodon/nalokson identisk med oksykodon alene og statistisk signifikant bedre enn placebo. Studien viste at nalokson + oksykodon i en depottablett ikke hadde noen negativ innvirkning på den smertestillende effekten av oksykodon samtidig som tarmfunksjonen ble forbedret. Studien gikk over 12 uker og involverte 463 pasienter.

### Sikkerhet og bivirkninger

Størst risiko ved enhver opioidbehandling er respirasjonshemming eller respirasjonsstans. **Denne faren er også til stede ved bruk av Targiniq dersom pasienten tygger tabletten**, slik at

<sup>1</sup> Smertelindring målt ved en Numerisk Analog Skala (NAS) fra 0 – 100. Dette er tilsvarende en Visual Analog Skala (VAS) fra 0 - 100.

<sup>2</sup> Lindring av opioidindusert obstipasjon ble målt ved endring i BFI – Bowel Function Index (3). BFI er et spørreskjema til pasienten. De skal svare på spørsmål: 1) hvor lett det er å gi avføring, 2) om de føler seg tømt etter avføring, og 3) hvor obstipert de føler seg. Svarene skal graderes på en skala fra 0 til 100. BFI skår er summen dividert med 3 og ligger fra 0 til 100. Redusert BFI indikerer en forbedret tarmfunksjon, og en nedgang på 12 poeng anses som klinisk signifikant.

<sup>3</sup> Hurtigvirkende opioid.

depotformuleringen i tablettene ødelegges som fører til raskere frisetting av virkestoffene og absorpsjon av en potensielt dødelig oksykodon-dose.

I kliniske studier ga Targiniq færre bivirkninger i form av obstipasjon, kvalme og dyspepsi enn oksykodon gitt alene, men ellers er bivirkningsprofilene tilsvarende for de to preparatene. På grunn av mangelfull erfaring bør Targiniq ikke gis til pasienter under 18 år. Det må også tas spesielt hensyn til nedsatt nyre og leverfunksjon fordi dette kan gi for høye nivåer av nalokson og dermed redusert analgetisk 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 Targiniq i denne populasjonen er derfor ikke anbefalt.

Det foreligger ikke data på bruk av Targiniq under graviditet og fødsel, og det er heller ikke utført interaksjonsstudier.

Etter seponering, med påfølgende bytte til et annet opioid (uten nalokson), kan forverring av tarmfunksjon forventes.

**Targiniq er ikke egnet til behandling av abstinenssymptomer.** For ytterligere opplysninger, se preparatomtalen(1).

#### **Farmakokinetikk og farmakodynamikk**

Depottablettene inneholder oksykodon som frigis langsomt og gir en langsom absorpsjon. Etter oral administrasjon har oksykodon høy biotilgjengelighet (87 %), mens nalokson har lav (< 3 %). Maksimal analgetisk effekt av oksykodon oppnås etter 3 timer og effekten varer ca. 12 timer. Oksykodon distribueres i hele kroppen. En klinisk relevant systemisk effekt av nalokson er lite sannsynlig grunnet uttalt «first pass»-metabolisme etter oral administrering.

Oksykodon og nalokson har tiltrekning/affinitet til opioide kappa-, my- og delta-bindingssteder i hjjerne, ryggmarg og perifere organer (f.eks. tarm), og gir smertelindring ved binding til spesielle mottagerceller i sentralnervesystemet. Nalokson er en ren motgift eller antagonist til alle typer opioider. Nalokson virker på alle typer opioide bindingssteder, og reduserer opioidinduserte tarmfunksjonsforstyrrelser ved å utkonkurrere opioidene på bindingsstedene lokalt i tarmen. For ytterligere detaljer, se preparatomtalen (1).

#### **Legemiddelfakta**

**ATC-kode:** N02A A55

**Virkestoff:** Oksykodon/nalokson

**Legemiddelformer og styrker:** Depottablett i styrkene 5 mg/2,5 mg, 10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg, 40 mg/20 mg

**Legemiddelfirma:** Mundipharma AS, Vollsv. 13C, 1366 Lysaker

**Pris:** 5 mg/2,5 mg: 28 stk kr 310,80, 98 stk kr 930,20

10 mg/5 mg: 28 stk kr 310,80, 98 stk kr 952,00

20 mg/10 mg: 28 stk kr 562,30, 98 stk kr 1824,60

40 mg/20 mg: 28 stk kr 1406,20, 98 stk kr 4523,90

**Sammenstilling av pris for Targiniq og lignende depottabletter**  
 - basert på største pakning og standard dosering -

Preparat	Virkestoff	Dosering	Pris per dag	Pris per måned
Targiniq	oksykodon/ nalokson	20 mg/10 mg x 2 daglig	Kr 36	Kr. 1 080
Dolcontin	morfin	30 - 40 mg x 2 daglig	Kr 9 – 14	Maks kr. 420
Oxycontin	oksykodon	20 mg x 2	Kr. 8 Trinnpris	Kr. 240 Trinnpris
Oxycodone ratiopharm og andre tilsvarende	oksykodon	20 mg x 2	Kr.8 Trinnpris	Kr. 240 Trinnpris
<sup>1</sup> Duphalac	laktulose	30 ml daglig	Cirka Kr.5	Cirka Kr. 150
<sup>1</sup> Laxoberal	natriumpiko -sulfat	5 – 10 dråper daglig	Cirka Kr.2	Cirka Kr. 60

<sup>1</sup>Ikke reseptpliktige legemidler. Pris kan variere fra apotek til apotek. Anslagsvis pris angitt.

### Dokumentasjonsgrunnlag

Vurderingen er basert på dokumentasjon fra gjensidig anerkjennelsesprosedyre (Mutual recognition procedure, MRP) / desentralisert godkjenningsprosedyre i EU

### Litteratur

1. Preparatomtale (SPC, Summary of Product Characteristics) for Targiniq,
2. Offentlig utredningsrapport for Targiniq, 2009
3. Leyendecker P et al. Validation of the Bowel Function Index – A new validated questionnaire for assessing opioid induced constipation. IASP Congress on Pain, Glasgow 2008, Abstract number 2052.

### Kontaktperson

Overlege dr. med. Knut G. Helgesen,  
 Seniorrådgiver/Avd. legemiddelinformasjon  
[knut.helgesen@legemiddelverket.no](mailto:knut.helgesen@legemiddelverket.no)