

 11. marts 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

 **for**

**Targin, depottabletter 15 mg/7,5 mg og 30 mg/15 mg**

**0. D.SP.NR.**

 26015

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Targin

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Targin 15 mg/7,5 mg

Hver depottablet indeholder 15 mg oxycodonhydrochlorid svarende til 13,5 mg oxycodon og 7,5 mg naloxonhydrochlorid som 8,24 mg naloxonhydrochloriddihydrat svarende til 6,75 mg naloxon.

Targin 30 mg/15 mg

Hver depottablet indeholder 30 mg oxycodonhydrochlorid svarende til 27 mg oxycodon og 15 mg naloxonhydrochlorid som 16,48 mg naloxonhydrochloriddihydrat svarende til 13,5 mg naloxon.

Targin 15 mg/7,5 mg

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: Hver depottablet indeholder 55,8 mg lactosemonohydrat.

Targin 30 mg/15 mg

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: Hver depottablet indeholder 38,4 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Depottabletter

Targin 15 mg/7,5 mg

Grå, aflange filmovertrukne tabletter med en længde på 9,5 mm præget med OXN på den ene side og 15 på den anden side.

Targin 30 mg/15 mg

Brune, aflange filmovertrukne tabletter med en længde på 9,5 mm præget OXN på den ene side og 30 på den anden side.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

 Stærke smerter som kun kan behandles tilstrækkeligt med opioidanalgetika.

 Opioidantagonisten naloxon modvirker opioidinduceret obstipation, idet oxycodons virkning på opioidreceptorerne lokalt i mave-tarm-kanalen blokeres.

 Targin er godkendt til behandling af voksne.

**4.2 Dosering og administration**

 Til oral anvendelse.

Dosering

Den analgetiske effekt af Targin er ækvivalent med oxycodon i depotformuleringer.

Dosis bør justeres i forhold til smerteintensitet og den enkelte patients respons. Med mindre andet er foreskrevet, skal disse tabletter administreres som følger:

*Voksne*

Den normale initialdosis til opioidnaive patienter er 10 mg/5 mg oxycodonhydrochlorid/ naloxonhydrochlorid hver 12. time.

Lavere styrker er tilgængelige til at lette dosistitrering ved opstart af opioidbehandling og til individuelle dosisjusteringer.

Patienter, som allerede er i behandling med opioider, kan starte med højere doser afhængig af tidligere erfaringer med opioidbehandling.

Den maximale døgndosis af disse tabletter er 160 mg oxycodonhydrochlorid og 80 mg naloxon­hydrochlorid. Den maksimale daglige dosis er forbeholdt patienter, som tidligere har været i behandling med en stabil dosis, og som har behov for en øget dosis. Der bør tages særligt hensyn til patienter med nedsat nyrefunktion og patienter med let nedsat leverfunktion, hvis en øget dosis overvejes. Til patienter, som har brug for en højere dosis, kan behandlingen suppleres med oxycodonhydrochlorid i depotformulering givet samtidigt, idet der tages højde for den maximale døgndosis på 400 mg oxycodonhydrochlorid i depotformulering. Supplement med oxycodonhydrochlorid kan reducere naloxonhydrochlorids gavnlige effekt på tarmfunktionen.

Ved seponering af behandling med disse tabletter og efterfølgende skift til andet opioid kan det forventes, at tarmfunktionen forværres.

Nogle patienter, som tager disse depottabletter efter en fast doseringsplan, har behov for hurtigtvirkende analgetika som nødmedicin ved gennembrudssmerter. Targin er en depotformulering og er derfor ikke egnet til behandling af gennembrudssmerter. Ved behandling af gennembruds­smerter skal en enkelt dosis nødmedicin udgøre ca. 1/6 af den totale døgndosis af oxycodonhydrochlorid. Brug af nødmedicin mere end to gange dagligt indikerer normalt, at den anvendte dosering skal øges. Justering af dosis foretages i trin på 5 mg/2,5 mg, eller om nødvendigt 10 mg/5 mg oxycodonhydrochlorid/naloxonhydro­chlorid to gange dagligt med 1-2 dages mellemrum, indtil der er opnået en stabil dosis. Så længe det er nødvendigt med smertebehandling, er målet at finde en patientspecifik dosis, som ved to daglige doser giver tilstrækkelig smertelindring med så lidt nødmedicin som muligt.

Den fastsatte dosis Targin administreres to gange dagligt i henhold til fast doseringsplan. For de fleste patienter passer det med en jævnt fordelt administration (samme dosis givet hver 12. time, morgen og aften). Nogle patienter kan, afhængigt af deres smertetilstand, have gavn af en ujævnt fordelt dosering tilrettelagt efter smertemønsteret. Generelt bør den lavest effektive dosis analgetikum anvendes.

Ved behandling af non-maligne smerter er en daglig dosis på op til 40 mg/20 mg oxycodonhydrochlorid/naloxonhydrochlorid normalt tilstrækkelig, men det kan dog være nødvendigt at anvende højere dosis.

Til dosering som ikke er mulig/praktisk med de her beskrevne styrker findes Targin i andre styrker.

*Ældre*

Som for yngre voksne afhænger dosis af smerternes intensitet og den enkelte patients respons.

*Patienter med nedsat leverfunktion*

Et klinisk forsøg har vist, at plasmakoncentrationen af både oxycodon og naloxon er forhøjet hos patienter med nedsat leverfunktion. Koncentrationen af naloxon blev påvirket i højere grad end koncentrationen af oxycodon (se pkt. 5.2). Den kliniske betydning af, at patienter med nedsat leverfunktion eksponeres for en relativt høj koncentration af naloxon, kendes endnu ikke. Disse tabletter bør anvendes med forsigtighed til patienter med let nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4). Targin er kontraindiceret til patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3).

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Et klinisk forsøg har vist, at plasmakoncentrationen af både oxycodon og naloxon er forhøjet hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2). Koncentrationen af naloxon blev påvirket i højere grad end koncentrationen af oxycodon. Den kliniske betydning af, at patienter med nedsat nyrefunktion eksponeres for en relativt høj koncentration af naloxon, kendes endnu ikke. Disse tabletter bør anvendes med forsigtighed til patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4).

*Pædiatrisk population*

Targins sikkerhed og virkning hos børn i alderen under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Indgivelsesmåde

Den fastsatte dosis af disse depottabletter administreres to gange dagligt i henhold til fast doseringsplan.

Depottabletterne kan tages sammen med eller uafhængigt af føde og skal tages med en tilstrækkelig mængde væske. Disse tabletter skal synkes hele og må ikke deles, tygges eller knuses (se pkt. 4.4).

Behandlingsmål og seponering (Analgesi)

Før behandling med Targin påbegyndes, skal der med patienten aftales en

behandlingsstrategi, herunder behandlingsvarighed og behandlingsmål, samt en plan til at afslutte behandlingen i henhold til retningslinjer for smertebehandling. Under behandlingen skal der ofte være kontakt mellem lægen og patienten for at vurdere behovet for fortsat behandling, overveje seponering og justere dosis om nødvendigt. Når en patient ikke længere har behov for behandling med oxycodon, tilrådes det at nedtrappe dosis gradvist for at forebygge symptomer på abstinenser. Ved mangel på tilstrækkelig smertekontrol, skal muligheden for hyperalgesi, tolerance og progression af underliggende sygdom overvejes (se pkt. 4.4).

Behandlingsvarighed

Disse tabletter må ikke anvendes i længere tid end højst nødvendigt.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
* Svær respirationsdepression med hypoxi og/eller hyperkapni
* Svær kronisk obstruktiv lungesygdom
* Cor pulmonale
* Svær bronkial astma
* Ikke-opioidinduceret paralytisk ileus
* Moderat til svært nedsat leverfunktion

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

 Der skal udvises forsigtighed ved administration af disse tabletter til patienter med:

* stærkt nedsat åndedrætsfunktion
* søvnapnø
* samtidig anvendelse af stoffer med CNS-dæmpende effekt (se nedenfor og pkt. 4.5)
* monoaminooxidasehæmmere (MAO-hæmmere, (se nedenfor og pkt. 4.5)
* tolerance, fysisk afhængighed og abstinenssymptomer (se nedenfor)
* psykisk afhængighed (misbrug), misbrugsprofil og tidligere alkohol- og/eller stofmisbrug (se nedenfor)
* ældre eller svækkede patienter
* hovedskader, intrakraniale læsioner eller øget intrakranialt tryk, nedsat bevidsthedsniveau af ukendt årsag
* epilepsi eller tendens til krampeanfald
* hypotension
* hypertension
* pankreatit
* let nedsat leverfunktion
* nedsat nyrefunktion
* opioidinduceret paralytisk ileus
* myksødem
* hypotyroidisme
* Addisons sygdom (binyrebarkinsufficiens)
* prostatahypertrofi
* toksisk psykose
* alkoholisme
* delirium tremens
* cholelithiasis
* allerede eksisterende hjerte-karsygdomme

*Respirationsdepression*

Den største risiko ved overdosering med opioider er respirationsdepression.

*Søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser*

Opioider kan forårsage søvnrelateret vejrtrækningsforstyrrelser, herunder central søvnapnø (CSA) og søvnrelateret hypoksæmi. Brug af opioider øger dosisafhængigt risikoen for CSA. Det skal overvejes at sænke den totale opioiddosis hos patienter med CSA.

*Risiko ved samtidig brug af sederende lægemidler såsom benzodiazepiner eller relaterede* *lægemidler:*

Samtidig brug af opioider, herunder oxycodonhydrochlorid, og sederende lægemidler, såsom benzodiazepiner eller relaterede lægemidler, kan resultere i sedation, respirationsdepression, koma og død. På grund af disse risici, bør samtidig ordinering af sederende lægemidler kun ske til patienter, hvor der ikke er andre alternative behandlingsmuligheder. Hvis det besluttes at ordinere Targin sammen med sederende lægemidler, bør den laveste effektive dosis anvendes, og behandlingsvarigheden bør være så kort som muligt.

Patienter bør følges nøje for tegn og symptomer på respirationsdepression og sedation. I den forbindelse anbefales det kraftigt at informere patienter og deres plejepersonale om at være opmærksomme på disse symptomer (se pkt. 4.5).

 *MAO-hæmmere*

 Targin skal administreres med forsigthed til patienter, der tager MAO-hæmmere eller som har fået MAO-hæmmere inden for de sidste to uger.

Der skal også udvises forsigtighed ved administration af disse tabletter til patienter med let nedsat lever- eller nyrefunktion. Det er især nødvendigt, at patienter med svært nedsat nyrefunktion monitoreres omhyggeligt.

 Diarré kan betragtes som en mulig bivirkning af naloxon.

Opioidbrugsforstyrrelse (misbrug og afhængighed)

Tolerance og fysisk og/eller psykisk afhængighed kan udvikle sig ved gentagen administration af opioider som f.eks. oxycodon.

Gentagen brug af Targin kan føre til opioidbrugsforstyrrelse (OUD). En højere dosis og

længere varighed af opioidbehandling kan øge risikoen for at udvikle OUD. En højere dosis og længere varighed af opioidbehandling kan øge risikoen for at udvikle OUD. Misbrug eller forsætlig forkert brug af Targin kan resultere i overdosering og/eller dødsfald. Risikoen for at udvikle OUD er forøget hos patienter med en personlig anamnese eller familieanamnese (forældre eller søskende) med misbrugsrelaterede lidelser (herunder alkoholmisbrug), hos nuværende tobaksrygere eller hos patienter med en personlig anamnese med andre psykiske sygdomme (f.eks. svær depression, angst og personlighedsforstyrrelser).

Før behandling med Targin påbegyndes og under behandlingen skal behandlingsmål og en seponeringsplan aftales med patienten (se pkt. 4.2). Før og under behandlingen skal patienten også informeres om risiciene og tegnene på OUD. Hvis disse tegn forekommer, skal patienten rådes til at kontakte lægen.

 Patienter vil have behov for overvågning for tegn på lægemiddelsøgende adfærd (f.eks. anmodninger om genopfyldninger for tidligt). Dette omfatter en gennemgang af samtidig brug af opioider og psykofarmaka (såsom benzodiazepiner). For patienter med tegn og symptomer på OUD, skal rådføring med en misbrugsspecialist overvejes.

 Targin er ikke egnet til behandling af abstinenssymptomer.

 Depottabletterne skal sluges hele for ikke at ødelægge den forlængede virkning. De må ikke deles, tygges eller knuses. Deling, tygning eller knusning af depottabletterne før indtagelse fører til en hurtigere frigivelse af de aktive substanser og absorption af en potentielt dødelig dosis oxycodon (se pkt. 4.9).

 Hvis Targin tages sammen med alkohol, kan bivirkningerne af Targin øges; samtidig brug bør undgås.

 Sikkerhed og effekt af Targin er ikke blevet undersøgt hos børn og unge under 18 år, og det frarådes derfor at anvende Targin til børn og unge under 18 år.

 Der er ingen klinisk erfaring med behandling af patienter med peritoneal carcinomatose eller sub-okklusivt syndrom i fremskredne stadier af cancer i fordøjelsessystemet eller bækkenet. Disse tabletter bør derfor ikke anvendes til denne patientgruppe.

 Disse tabletter bør ikke anvendes præoperativt eller i 12-24 timer efter operationen. Tidspunktet, for hvornår behandling med disse tabletter kan påbegyndes postoperativt, afhænger af type og omfang af operationen, anvendt anæstesi, anden medicinering og patientens tilstand og kræver derfor en grundig afvejning af fordele og risici for den enkelte patient.

 Narkomaner bør på det kraftigste frarådes at misbruge disse tabletter. Hos personer, der er afhængige af opioider som f.eks. heroin, morphin eller methadon, vil misbrug af disse tabletter ved parenteral, nasal eller oral indtagelse medføre markante abstinenssymptomer eller forværring af allerede eksisterende abstinenssymptomer (se pkt. 4.9). Dette skyldes naloxons antagonistiske egenskaber over for opioidreceptorer.

 Disse tabletter består af en dobbelt polymermatrix, der kun er beregnet til oral anvendelse. I tilfælde af misbrug i form af parenteral injektion kan hjælpestofferne (især talcum) medføre lokale vævsnekroser, granulomer i lungerne eller andre alvorlige, potentielt dødelige hændelser.

 Den tomme depottabletmatrix kan evt. ses i afføringen.

Opioider, såsom oxycodon, kan påvirke hypothalamus-hypofyse-adrenal- eller hypothalamus-hypofyse-gonade-akserne. Observerede ændringer inkluderer stigning af prolactin i serum og reduktion af cortisol- og testosteronniveauerne i plasma. Der kan være kliniske symptomer som følge af disse hormonelle forandringer.

 Patienter, der er i langtidsbehandling med opioid, kan initialt få seponerings­symptomer eller diarré ved skift til Targin.

Hyperalgesi, som ikke mindskes ved øgning i dosis af oxycodon, kan forekomme, særligt ved høje doser. Det kan være nødvendigt med en reduktion i oxycodon-dosis eller skift til et andet opioid.

Lever og galdeveje

Oxycodon kan forårsage dysfunktion af og spasmer i sphincter Oddi og derved øge risikoen for galdevejssymptomer og pankreatit. Derfor skal oxycodon/naloxon administreres forsigtigt hos patienter med pankreatit og galdevejssygdomme.

Brug af Targin kan give positive resultater i dopingkontroller.

 Brug af Targin som dopingmiddel kan udgøre en sundhedsrisiko.

 Lægemidlet indeholder lactose. Targin bør ikke anvendes til patienter med sjælden, arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactose-malabsorption.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Samtidig brug af opioider og sederende lægemidler, såsom benzodiazepiner eller relaterede lægemidler, øger risikoen for sedation, respirationsdepression, koma og død på grund af additiv CNS-dæmpende effekt. Dosis og behandlingsvarighed bør begrænses (se punkt 4.4).

Lægemidler, der dæmper CNS, inkluderer, men er ikke begrænset til: andre opioider, gabapentinoider såsom pregabalin, anxiolytika, hypnotika og sedativa (inklusive benzodiazepiner), antidepressiva, antipsykotika, antihistaminer og antiemetika.

Samtidig administration af oxycodon og antikolinergika eller lægemidler med antikolinerg aktivitet (fx tricykliske antidepressiva, antihistaminer, antipsykotika, muskelrelaksantia, Parkinsonlægemidler) kan forårsage en stigning i antikolinerge bivirkninger.

*MAO-hæmmere*

 Targin skal administreres med forsigtighed til patienter, der tager MAO-hæmmere eller som har fået MAO-hæmmere inden for de sidste to uger.

Samtidig administration af oxycodon og serotoninholdige lægemidler, som f.eks. en selektiv serotoningenoptagshæmmer (SSRI-præparat) eller en serotonin-noradrenalingenoptagshæmmer (SNRI-præparat), kan medføre serotoninforgiftning. Symptomerne på serotoninforgiftning kan omfatte ændringer i mental tilstand (f.eks. agitation, hallucinationer, koma), autonom ustabilitet (f.eks. takykardi, labilt blodtryk, hypertermi), neuromuskulære forstyrrelser (f.eks. hyperrefleksi, manglende koordination, rigiditet) og/eller gastrointestinale symptomer (f.eks. kvalme, opkastning, diarré). Oxycodon skal anvendes med forsigtighed, og det kan være nødvendigt at reducere dosis hos patienter, som anvender disse lægemidler.

Alkohol kan forstærke de farmakodynamiske virkninger af Targin; samtidig brug bør undgås.

 Der er observeret klinisk relevante ændringer i INR (International Normalized Ratio eller Quick-value) i begge retninger hos enkeltpersoner ved samtidig administration af oxycodon og coumarin-antikoagulantia.

Oxycodon metaboliseres hovedsageligt via CYP3A4 og delvist via CYP2D6 (se pkt. 5.2). Disse metaboliseringsvejes aktiviteter kan hæmmes eller fremmes af forskellige samtidigt administrerede lægemidler eller kostelementer. Om nødvendigt skal Targin-doserne justeres i overensstemmelse hermed.

CYP3A4-hæmmere, såsom makrolidantibiotika (f.eks. clarithromycin, erythromycin, telithromycin), azolantimykotika (f.eks. ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol), proteasehæmmere (f.eks. ritonavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir), cimetidin og grapefrugtjuice kan forårsage nedsat udskillelse af oxycodon, hvilket kan medføre en stigning i oxycodonkoncentrationen i blodet. Det kan være nødvendigt at foretage dosisreduktion af disse tabletter og efterfølgende fornyet titrering.

CYP3A4-induktorer, såsom rifampicin, carbamazepin, phenytoin og perikon, kan fremkalde metabolisering af oxycodon og forårsage øget udskillelse af lægemidlet, hvilket resulterer i et fald i oxycodonkoncentrationen i plasma. Der skal udvises forsigtighed, og yderligere titrering kan være nødvendig for at opnå tilstrækkelig smertekontrol.

I teorien kan lægemidler, der hæmmer CYP2D6-aktiviteten, såsom paroxetin, fluoxetin og quinidin, forårsage nedsat udskillelse af oxycodon, hvilket kan medføre en stigning i oxycodonkoncentrationen i blodet. Samtidig administration med CYP2D6-hæmmere havde en ubetydelig indvirkning på elimineringen af oxycodon og havde heller ingen indflydelse på oxycodons farmakodynamiske virkninger.

 *In vitro*-metabolismeforsøg indikerer, at der ikke kan forventes klinisk relevante interaktioner mellem oxycodon og naloxon. Der er minimal sandsynlighed for klinisk relevante interaktioner mellem paracetamol, acetylsalicylsyre eller naltrexon og oxycodon/naloxon-kombinationen i terapeutiske koncentrationer.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

 Graviditet

 Der er ingen erfaring med anvendelse af Targin til gravide eller i forbindelse med fødsel. Data fra et begrænset antal tilfælde, hvor den gravide blev behandlet med oxycodon, indikerer ingen risiko for medfødte abnormiteter. Erfaringsgrundlaget for anvendelse af naloxon til gravide er ringe. Den systemiske optagelse af naloxon efter administration af disse tabletter er dog relativt lav (se pkt. 5.2). Både oxycodon og naloxon passerer placenta. Der er ikke udført dyreforsøg med oxycodon/naloxon-kombinationen (se pkt. 5.3). Dyreforsøg, hvor oxycodon eller naloxon blev givet hver for sig, indikerer ingen teratogen eller embryotoksisk effekt.

 Længerevarende brug af oxycodon under graviditet kan forårsage seponeringssymptomer hos den nyfødte. Brug af oxycodon under fødslen kan forårsage respirationsdepression hos den nyfødte.

 Disse tabletter må kun anvendes under graviditet, såfremt fordelene opvejer risici for det ufødte eller nyfødte barn.

Amning

Oxycodon udskilles i modermælk. Mælk/plasma-koncentrationsratio er 3,4:1, og det er derfor muligt, at oxycodon kan påvirke det ammede barn. Det er usikkert, om naloxon også udskilles i modermælk. Den systemiske koncentration af naloxon efter administration af disse tabletter er dog meget lav (se pkt. 5.2).

Det kan ikke udelukkes, at specielt gentagen indtagelse af disse tabletter kan udgøre en risiko for det ammede barn.

Amning bør ophøre under behandling med Targin.

Fertilitet

Der foreligger ingen humane data om effekten af oxycodon og naloxon på fertilitet. Der var ingen effekt på parring eller fertilitet ved behandling med Targin hos rotter (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

 Mærkning.

 Targin har moderat indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Dette gælder især ved starten af behandlingen, ved øgning af dosis eller skift af præparat og ved samtidig indtagelse af disse tabletter og stoffer med CNS-dæmpende effekt. Ved stabil dosis er et generelt forbud ikke nødvendigt. Vurdering af evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner skal ske i samråd mellem patienten og dennes læge.

**4.8 Bivirkninger**

 Følgende frekvenser danner grundlag for vurdering af bivirkninger:

 Meget almindelig (≥ 1/10)

 Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)

 Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100)

 Sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000)

 Meget sjælden (< 1/10.000)

 Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

 Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Immunsystemet

Ikke almindelig: Hypersensitivitet

Metabolisme og ernæring

Almindelig: Nedsat, evt. manglende appetit

Psykiske forstyrrelser

Almindelig: Insomni

Ikke almindelig: Rastløshed, abnorme tanker, angst, konfusion, depression, nedsat libido, nervøsitet

Sjælden: Afhængighed (se pkt. 4.4)

Ikke kendt: Eufori, hallucinationer, mareridt, aggression

Nervesystemet

Almindelig: Svimmelhed, hovedpine, døsighed

Ikke almindelig: Konvulsioner (især hos personer med epilepsi eller med tendens til krampeanfald), opmærksomhedsforstyrrelser, smagsforstyrrelser, taleforstyrrelser, synkope, tremor, letargi

Ikke kendt: Paræstesi, sedation

Øjne

Ikke almindelig: Synsnedsættelse

Øre og labyrint

Almindelig: Vertigo

Hjerte

Ikke almindelig: Angina pectoris (især hos patienter med kranspulsåre- forsnævring i anamnesen), palpitationer

Sjælden: Takykardi

Vaskulære sygdomme

Almindelig: Hedeture

Ikke almindelig: Blodtryksfald, blodtryksstigning

Luftveje, thorax og mediastinum

Ikke almindelig: Dyspnø, rinoré, hoste

Sjælden: Gaben

Ikke kendt: Respirationsdepression, central søvnapnøsyndrom

Mave-tarm-kanalen

Almindelig Abdominalsmerter, obstipation, diarré, mundtørhed, dyspepsi, opkastning, kvalme, flatulens

Ikke almindelig: Abdominal distension

Sjælden: Tandsygdomme

Ikke kendt: Opstød

Lever og galdeveje

Ikke almindelig: Forhøjede leverenzymer, galdestenskolik

Det reproduktive system og mammae

Ikke kendt: Erektil dysfunktion

Hud og subkutane væv

Almindelig: Pruritus, hudreaktioner, hyperhidrose

Knogler, led, muskler og bindevæv

Ikke almindelig: Muskelkramper, muskeltrækninger, myalgi

Nyrer og urinveje

Ikke almindelig: Pludselig vandladningstrang

Ikke kendt: Urinretention

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Almindelig: Asteni, fatigue

Ikke almindelig: Abstinenssymptomer, brystsmerter, kulderystelser, generel utilpashed, smerter, perifere ødemer, tørst

Undersøgelser

Ikke almindelig: Vægttab

Sjælden: Vægtøgning

Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer

Ikke almindelig: Kvæstelser fra uheld

**Yderligere kendte bivirkninger for den aktive substans oxycodonhydrochlorid:**

På grund af dets farmakologiske egenskaber kan oxycodonhydrochlorid medføre respirationsdepression, miosis, bronkospasmer og kramper i glat muskulatur så vel som undertrykkelse af hosterefleksen.

Infektioner og parasitære sygdomme

Sjælden: Herpes

Immunsystemet

Ikke kendt: Anafylaktisk reaktion

Metabolisme og ernæring

Ikke almindelig: Dehydrering

Sjælden: Øget appetit

Psykiske forstyrrelser

Almindelig: Humørsvingninger og personlighedsforandringer, nedsat aktivitetsniveau, psykomotorisk hyperaktivitet

Ikke almindelig: Agitation, perceptionsforstyrrelser (f.eks. manglende virkelighedssans)

Nervesystemet

Ikke almindelig: Koncentrationsbesvær, migræne, hypertoni, ufrivillige muskelsammentrækninger, hypæstesi, koordinationsforstyrrelser

Ikke kendt: Hyperalgesi

Øre og labyrint

Ikke almindelig: Nedsat hørelse

Vaskulære sygdomme

Ikke almindelig: Vasodilatation

Luftveje, thorax og mediastinum

Ikke almindelig: Dysfoni

Mave-tarm-kanalen

Almindelig: Hikke

Ikke almindelig: Dysfagi, ileus, sår i munden, stomatit

Sjælden: Melæna, gingivial blødning

Ikke kendt: Caries

Lever og galdeveje

Ikke kendt: Cholestase

 Dysfunktion i sphincter Oddi

Hud og subkutane væv

Ikke almindelig: Tør hud

Sjælden: Urticaria

Nyrer og urinveje

Almindelig: Dysuri

Det reproduktive system og mammae

Ikke almindelig: Hypogonadisme

Ikke kendt: Amenoré

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Ikke almindelig: Ødemer, tolerance

Ikke kendt: Neonatale abstinenssymptomer

Lægemiddelafhængighed

Gentagen brug af Targin kan føre til lægemiddelafhængighed selv ved terapeutiske

doser. Risikoen for lægemiddelafhængighed kan variere afhængig af en patients individuelle

risikofaktorer, dosis og varighed af opioidbehandlingen (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Symptomer

 Afhængig af anamnesen kan en overdosis af Targin manifestere sig ved symptomer udløst af enten oxycodon (opioidreceptor-agonist) eller naloxon (opioidreceptor-antagonist).

 Symptomer på overdosering med oxycodon inkluderer miosis, respirationsdepression, somnolens som kan udvikle sig til stupor, hypotoni, bradykardi og hypotension. I svære tilfælde kan der forekomme koma, ikke-kardiogent lungeødem og kredsløbskollaps, hvilket kan resultere i dødsfald.

Toksisk leukoencefalopati er observeret med oxycodonoverdosis.

 Overdosering med naloxon alene er usandsynlig.

Behandling

Abstinenssymptomer, som er forårsaget af en overdosis med naloxon, skal behandles symptomatisk under tæt overvågning.

Ved symptomer på en oxycodon overdosis kan der indgives en opioidantagonist (f.eks. 0,4-2 mg naloxonhydrochlorid intravenøst). Indgift af enkeltdoser skal gentages med 2-3 minutters mellemrum afhængigt af den kliniske situation. Det er muligt at foretage intravenøs infusion af 2 mg naloxonhydrochlorid i 500 ml isotonisk saltvandsopløsning eller 5 % dextroseopløsning (svarende til 0,004 mg naloxon/ml). Infusionshastigheden skal justeres i forhold til de tidligere bolusinjektioner og patientens respons.

Ventrikelskylning kan overvejes.

Om nødvendigt skal der anvendes understøttende behandling (mekanisk ventilation, ilt, administration af vasopressorer og væskeinfusion) ved ledsagende kredsløbschok. Ved hjertestop eller hjertearytmier kan hjertemassage eller defibrillering være indiceret. Om nødvendigt skal der iværksættes mekanisk ventilation, og væske- og elektrolytbalancen skal opretholdes.

**4.10 Udlevering**

 A§4

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

 Farmakoterapeutisk klassifikation: Analgetika; Opioider; Naturlige opiumalkaloider, ATC-kode: N02AA55.

*Virkningsmekanisme*

 Oxycodon og naloxon udviser affinitet til kappa-, my- og delta-opioidreceptorer i hjerne, rygmarv og perifere organer (f.eks. tarme). Oxycodon indvirker på disse receptorer som opioidagonist og giver smertelindring ved binding til de endogene opioidreceptorer i CNS. Naloxon er derimod en ren antagonist, der indvirker på alle typer af opioidreceptorer.

 *Farmakodynamisk effekt*

 På grund af en udtalt første-passage-metabolisme er biotilgængeligheden af naloxon efter oral administration <3 %. Det er således usandsynligt, at der er nogen klinisk relevant systemisk effekt. Kompetitiv antagonisme mellem oxycodon og naloxon ved opioidreceptorerne i tarmene bevirker, at naloxon reducerer de bivirkninger fra mave-tarm-kanalen, der er typiske for opioidbehandling.

 *Klinisk effekt og sikkerhed*

 I et 12-ugers, dobbelt-blindet parallelgruppeforsøg med 322 patienter med opioidinduceret obstipation havde patienter, som blev behandlet med oxycodonhydrochlorid/naloxon-hydrochlorid, i den sidste uge af behandlingsperioden gennemsnitligt én komplet, spontan (uden forudgående brug af laksantia) afføring mere end de patienter, der blev behandlet med tilsvarende doser af oxycodon depottabletter (p<0,0001). Brugen af laksantia i de første fire uger var signifikant lavere i oxycodon/naloxon-gruppen sammenlignet med oxycodon monoterapi-gruppen (henholdsvis 31 % og 55 %, p<0,0001). Lignende resultater blev vist i et studie med 265 patienter med non-maligne smerter, hvor oxycodonhydrochlorid/naloxonhydrochlorid i daglige doser på 60 mg/30 mg til 80 mg/40 mg blev sammenlignet med oxycodonhydrochlorid monoterapi i samme dosisinterval.

Se punkt 4.4 for opioiders effekt på det endokrine system.

 I prækliniske forsøg har naturlige opioider udvist forskellig effekt på immunsystemet. Det vides ikke, om disse observationer har nogen klinisk betydning. Det er ukendt, om oxycodon (et semi-syntetisk opioid) har samme effekt på immunsystemet som naturlige opioider.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Oxycodonhydrochlorid

 *Absorption*

 Biotilgængeligheden af oxycodon efter oral administration er høj (op til 87 %).

 *Fordeling*

 Efter absorption fordeles oxycodon i hele kroppen. Plasmaproteinbindingen er ca. 45 %.

 Oxycodon passerer placenta og kan udskilles i modermælk.

 *Biotransformation*

 Oxycodon metaboliseres i mave-tarm-kanalen og leveren til noroxycodon og oxymorphon samt forskellige glucuronidkonjugater. Noroxycodon, oxymorphon og noroxymorphon dannes via cytokrom P450-systemet. Quinidin reducerer dannelse af oxymorphon i mennesker uden væsentligt at influere oxycodons farmakodynamik. Metabolitternes bidrag til den samlede farmakodynamiske effekt er uden betydning.

 *Elimination*

 Oxycodon og dets metabolitter udskilles både i urin og fæces.

 Naloxonhydrochlorid

 *Absorption*

 Ved oral administration har naloxon en meget lav systemisk biotilgængelighed på <3 %.

 *Fordeling*

 Naloxon passerer placenta. Det er usikkert, om naloxon udskilles i brystmælk.

 *Biotransformation og elimination*

 Efter parenteral administration er plasmahalveringstiden ca. en time. Virkningsvarigheden er afhængig af dosis og administrationsmåde; intramuskulær injektion giver en mere langvarig effekt end intravenøs administration. Naloxon metaboliseres i leveren og udskilles i urinen. Hovedmetabolitterne er naloxonglucuronid, 6-beta-naloxol og dets glucuronid.

Kombinationen af oxycodonhydrochlorid/naloxonhydrochlorid (Targin)

 *Farmakokinetiske/Farmakodynamiske relationer*

 Oxycodons farmakokinetiske egenskaber i Targin svarer til dem, der opnås ved samtidig administration af oxycodonhydrochlorid depottabletter og naloxonhydrochlorid depottabletter.

 Tabletter af forskellige styrker kan kombineres med henblik på at skræddersy en individuel dosering, der modsvarer patientens smertestillende behov samt tolerance. Ved ændring af styrke skal det bemærkes at 2,5 mg/1,25 mg styrken har en anelse højere dosis-korrigeret Cmax værdi (27,6%) end den forbundet med 40 mg/20 mg referencen. Dette skal sammenholdes med andre styrker, hvor de dosis-korrigerede Cmax værdier er 18,6% for 15 mg/7,5 mg og 18,7 % for 30 mg/15 mg.

 Efter oral administration af Targin i maksimumdosis til raske forsøgspersoner er plasmakoncentrationen af naloxon så lav, at det ikke er muligt at gennemføre farmakokinetiske analyser. Farmakokinetiske analyser udføres med naloxon-3-glucuronid som surrogatmarkør, da plasmakoncentrationen af denne er målbar.

 Efter indtagelse af et morgenmåltid med højt fedtindhold steg biotilgængeligheden og den maksimale plasmakoncentration (Cmax) med henholdsvis 16 % og 30 % i gennemsnit sammenlignet med administration på fastende mave. Dette blev vurderet som værende klinisk irrelevant, hvorfor Targin kan tages med eller uden føde (se pkt. 4.2).

 *In vitro*-undersøgelser af lægemiddelmetabolisering tyder på, at klinisk relevante interaktioner i forbindelse med brugen af Targin er usandsynlige.

 *Ældre*

 Oxycodon:

 AUCt for oxycodon steg gennemsnitlig til 118 % (90 % konfidensinterval: 103, 135) hos ældre forsøgspersoner sammenlignet med yngre forsøgspersoner. Cmax for oxycodon steg gennemsnitlig til 114 % (90 % konfidensinterval: 102, 127). Cmin for oxycodon steg gennemsnitlig til 128 % (90 % konfidensinterval: 107, 152).

Naloxon:

 AUCt for naloxon steg gennemsnitlig til 182 % (90 % konfidensinterval: 123, 270) hos ældre forsøgspersoner sammenlignet med yngre forsøgspersoner. Cmax for naloxon steg gennemsnitlig til 173 % (90 % konfidensinterval: 107, 280). Cmin for naloxon steg gennemsnitlig til 317 % (90 % konfidensinterval: 142, 708).

 Naloxon-3-glucuronid:

 AUCt for naloxon-3-glucuronid steg gennemsnitlig til 128 % (90 % konfidensinterval: 113, 147) hos ældre forsøgspersoner sammenlignet med yngre forsøgspersoner. Cmax for naloxon-3-glucuronid steg gennemsnitlig til 127 % (90 % konfidensinterval: 112, 144). Cmin for naloxon-3-glucuronid steg gennemsnitlig til 125 % (90 % konfidensinterval: 105, 148).

 *Patienter med nedsat leverfunktion*

 Oxycodon:

 AUCinf for oxycodon steg gennemsnitlig til 143 % (90 % konfidensinterval: 111, 184),

 319 % (90 % konfidensinterval: 248, 411) og 310 % (90 % konfidensinterval: 241, 398) hos forsøgspersoner med henholdsvis let, moderat og svært nedsat leverfunktion sammenlignet med raske forsøgspersoner. Cmax for oxycodon steg gennemsnitlig til 120 % (90 % konfidensinterval: 99, 144), 201 % (90 % konfidensinterval: 166, 242) og 191 %

 (90 % konfidensinterval: 158, 231) hos forsøgspersoner med henholdsvis let, moderat og svært nedsat leverfunktion sammenlignet med raske forsøgspersoner. T½(z) for oxycodon steg gennemsnitlig til 108 % (90 % konfidensinterval: 70, 146), 176 % (90 % konfidensinterval 138, 215) og 183 % (90 % konfidensinterval: 145, 221) hos forsøgspersoner med henholdsvis let, moderat og svært nedsat leverfunktion sammenlignet med raske forsøgspersoner.

 Naloxon:

 AUCt for naloxon steg gennemsnitlig 411 % (90 % konfidensinterval: 152, 1.112),

 11.518 % (90 % konfidensinterval: 4.259, 31.149) og 10.666 % (90 % konfidensinterval: 3.944, 28.847) hos forsøgspersoner med henholdsvis let, moderat og svært nedsat leverfunktion sammenlignet med raske forsøgspersoner. Cmax for naloxon steg gennemsnitlig til 193 % (90 % konfidensinterval: 115, 324), 5.292 % (90 % konfidensinterval: 3.148, 8.896) og 5.252 % (90 % konfidensinterval: 3.124, 8.830) hos forsøgspersoner med henholdsvis let, moderat og svært nedsat leverfunktion sammenlignet med raske forsøgspersoner. Grundet utilstrækkelige data er t½(z) for naloxon og den tilsvarende AUCinf ikke udregnet. Sammenligningerne af biotilgængeligheden for naloxon er derfor baseret på AUCt-værdier.

 Naloxon-3-glucuronid:

 AUCinf for naloxon-3-glucuronid steg gennemsnitlig til 157 % (90 % konfidensinterval: 89, 279), 128 % (90 % konfidensinterval: 72, 227) og 125 % (90 % konfidensinterval: 71, 222) hos forsøgspersoner med henholdsvis let, moderat og svært nedsat leverfunktion sammenlignet med raske forsøgspersoner. Cmax for naloxon-3-glucuronid steg gennemsnitlig til 141 % (90 % konfidensinterval: 100, 197), 118 % (90 % konfidensinterval: 84, 166) og faldt til 98 % (90 % konfidensinterval: 70, 137) hos forsøgspersoner med henholdsvis let, moderat og svært nedsat leverfunktion sammenlignet med raske forsøgspersoner. T½(z) for naloxon-3-glucuronid steg gennemsnitlig til 117 % (90 % konfidensinterval: 72,161), faldt til 77 % (90 % konfidensinterval: 32, 121) og faldt til 94 % (90 % konfidensinterval: 49, 139) hos forsøgspersoner med henholdsvis let, moderat og svært nedsat leverfunktion sammenlignet med raske forsøgspersoner.

 *Patienter med nedsat nyrefunktion*

 Oxycodon:

 AUCinf for oxycodon steg gennemsnitlig til 153 % (90 % konfidensinterval: 130, 182),

 166 % (90 % konfidensinterval konfidensinterval: 140, 196) og 224 % (90 % konfidens­interval: 190, 266) hos forsøgspersoner med henholdsvis let, moderat og svært nedsat nyrefunktion sammenlignet med raske forsøgspersoner. Cmax for oxycodon steg gennemsnitlig til 110 % (90 % konfidensinterval: 94, 129), 135 % (90 % konfidens­interval: 115, 159) og 167 % (90 % konfidensinterval: 142,196) hos forsøgspersoner med henholdsvis let, moderat og svært nedsat nyrefunktion sammenlignet med raske forsøgspersoner. T½(z) for oxycodon steg gennemsnitlig til 149 %, 123 % og 142 % hos forsøgspersoner med henholdsvis let, moderat og svært nedsat nyrefunktion sammenlignet med raske forsøgspersoner.

 Naloxon:

 AUCt for naloxon steg gennemsnitlig til 2.850 % (90 % konfidensinterval: 369, 22.042), 3.910 % (90 % konfidensinterval: 506, 30.243) og 7.612 % (90 % konfidensinterval: 984, 58.871) hos forsøgspersoner med henholdsvis let, moderat og svært nedsat nyrefunktion sammenlignet med raske forsøgspersoner. Cmax for naloxon steg gennemsnitlig til 1.076 % (90 % konfidensinterval: 154, 7.502), 858 % (90 % konfidensinterval: 123, 5.981) og

 1.675 % (90 % konfidensinterval: 240, 11.676) hos forsøgspersoner med henholdsvis let, moderat og svært nedsat nyrefunktion sammenlignet med raske forsøgspersoner. Grundet utilstrækkelige data er t½(z) for naloxon og den tilsvarende AUCinf ikke udregnet. Sammenligningerne af biotilgængeligheden for naloxon er derfor baseret på AUCt-værdier. Resultaterne kan være påvirket af, at det ikke har været muligt fuldstændigt at karakterisere naloxons plasmaprofil hos raske forsøgspersoner.

 Naloxon-3-glucuronid:

 AUCinf for naloxon-3-glucuronid steg gennemsnitlig til 220 % (90 % konfidens­interval:148, 327), 370 % (90 % konfidensinterval: 249, 550) og 525 % (90 % konfidensinterval: 354, 781) hos forsøgspersoner med henholdsvis let, moderat og svært nedsat nyrefunktion sammenlignet med raske forsøgspersoner. Cmax for naloxon-3-glucuronid steg gennemsnitlig til 148 % (90 % konfidensinterval: 110, 197), 202 % (90 % konfidensinterval: 151, 271) og 239 (90 % konfidensinterval: 179, 320) hos forsøgs­personer med henholdsvis let, moderat og svært nedsat nyrefunktion sammenlignet med raske forsøgspersoner. T½(z) for naloxon-3-glucuronid viste ingen væsentlige ændringer mellem forsøgspersoner med nedsat nyrefunktion og raske forsøgspersoner.

 *Misbrug*

 For ikke at beskadige tablettens depotegenskaber må Targin hverken deles, knuses eller tygges, da det vil medføre hurtig frigivelse af de aktive stoffer. Endvidere har naloxon langsommere eliminationshastighed, når det administreres intranasalt. Begge egenskaber betyder, at Targin ikke vil have den forventede effekt. Hos oxydocon-afhængige rotter resulterede intravenøs administration af oxycodonhydrochlorid/naloxonhydrochlorid i forholdet 2:1 i abstinenssymptomer.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

 Der foreligger ingen data om oxycodon/naloxon-kombinationens reproduktionstoksicitet.

 Forsøg med de aktive substanser hver for sig viste, at oxycodon ikke havde nogen effekt på fertilitet eller tidlig fosterudvikling hos han- og hunrotter i doser op til 8 mg/kg legemsvægt. Endvidere blev der ikke set abnormiteter hos rotter i doser op til 8 mg/kg eller hos kaniner i doser op til 125 mg/kg. Ved statistisk analyse af resultater for individuelle kaninfostre blev der dog observeret en dosisrelateret stigning af udviklingsforstyrrelser (øget hyppighed af 27 præsakrale hvirvler og ekstra sæt ribben). Ved statistisk analyse af resultater for kuld var det kun hyppigheden af 27 præsakrale hvirvler, der var øget, og kun i 125 mg/kg-gruppen. Dette dosisniveau medførte svære, farmakotoksiske effekter hos drægtige dyr. I et forsøg vedrørende præ- og postnatal udvikling hos rotter var F1 legemsvægten lavere ved en daglig dosis på 6 mg/kg sammenlignet med kontrolgruppen, der fik doser, som reducerede moderrottens vægt og fødeindtag (NOAEL, No Observable Adverse Effect Level, 2 mg/kg legemsvægt). Oxycodon havde ikke nogen effekt på fysiske, refleksiologiske og sensoriske udviklingsparametre, ej heller på adfærdsmæssige og reproduktive indeks.

 Forsøg vedrørende naloxons reproduktionstoksicitet viste, at høje orale doser ikke var teratogene og/eller embryotoksiske, og at peri-/postnatal udvikling ikke blev påvirket. Ved meget høje doser (800 mg/kg/dag) resulterede naloxon i et øget antal døde unger umiddelbart efter fødslen. Samme doser var væsentligt toksiske for moderrotterne (f.eks. vægttab og konvulsioner). Der blev dog ikke observeret nogen effekt på udvikling eller adfærd hos de overlevende unger.

Der er ikke udført langtidsforsøg vedrørende den carcinogene effekt af oxycodon og naloxon i kombination. Carcinogenicitet blev evalueret i et 2-årigt oralt sondeforsøg udført hos Sprague-Dawley-rotter. Oxycodon i doser op til 6 mg/kg/dag øgede ikke forekomsten af tumorer hos han- og hunrotter. Doserne blev begrænset af oxycodons opioid-relaterede farmakologiske effekt. Der er udført et 24 måneders oralt carcinogenicitetsforsøg med rotter, hvor rotterne fik doser på op til 100 mg/kg dagligt, og der er udført et 6 måneders carcinogenicitetsforsøg hos TgrasH2-mus, hvor musene fik doser på op til 200 mg/kg/dag. Resultaterne af de to forsøg indikerer, at naloxon ikke var carcinogent under disse forhold.

 *In vitro*-analyser af oxycodon og naloxon hver for sig viser en clastogen tendens. Der er ikke observeret lignende effekt ved *in vivo*-analyser, selv ikke ved toksiske doser. Resultaterne indikerer, at den mutagene risiko ved Targin til mennesker i terapeutiske koncentrationer kan udelukkes med tilstrækkelig sikkerhed.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

15 mg/7,5 mg:

Tabletkerne

Hydroxypropylcellulose

Ethylcellulose

Stearylalkohol

Lactosemonohydrat

Talcum

Magnesiumstearat

Tabletovertræk

Polyvinylalkohol, delvist hydrolyseret

Titandioxid (E171)

Macrogol 3350

Talcum

Jernoxid, sort (E172)

Jernoxid, rød (E172)

Jernoxid, gul (E172)

30 mg/15 mg:

Tabletkerne

Povidon K30

Ethylcellulose

Stearylalkohol

Lactosemonohydrat

Talcum

Magnesiumstearat

Tabletovertræk

Polyvinylalkohol, delvist hydrolyseret

Titandioxid (E171)

Macrogol 3350

Talcum

Jernoxid, sort (E172)

Jernoxid, rød (E172)

Jernoxid, gul (E172)

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 ºC.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

 PVC/aluminium blister.

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

 Hospitalspakning: 100 (10x10) tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

 Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Mundipharma A/S

Frydenlundsvej 30

2950 Vedbæk

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 15 mg/7,5 mg: 51503

 30 mg/15 mg: 51504

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 17. november 2008 (styrkerne 10+5 mg og 20+10 mg)

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 11. marts 2025